

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.

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

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.

Population pédiatrique

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

Insuffisances rénale et hépatique

Les sujets présentant une insuffisance rénale ou 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 rénale modérée ou sévère ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

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.

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

- 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 ont été rapportés, dès la première dose (voir section 4.8). En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques importants d'allergie.
- Le conditionnement de ce médicament contient du latex issu de caoutchouc naturel pouvant occasionner des réactions allergiques (voir section 6.5).
- Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par une gonadotrophine. Le SHO 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.

- 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.
- 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 nouveaux-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.
- 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 aussi rubriques 5.1 et 5.2).
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par injection, c'est-à-dire 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Fécondité

Le ganirelix est utilisé chez les femmes traitées par 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.

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).

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

La liste 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. 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.

Affections du système immunitaire

Très rare : Des cas de réactions d'hypersensibilité (incluant divers symptômes tels que rash, gonflement du visage et dyspnée) ont été rapportés, dès la première dose, chez des patientes traitées par Orgalutran.

Une aggravation d'un eczéma pré-existant a été rapportée chez un sujet après la première administration d'Orgalutran.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Céphalées.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Nausées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Orgalutran peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). 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.

Peu fréquent : Malaises.

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

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.

Orgalutran est un antagoniste de la GnRH, qui module l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique 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.

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.

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

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 demi-vie d'élimination (t_{1/2}) est approximativement de 13 heures et la clairance est d'environ 2,4 l/h. L'excrétion s'effectue par voies fécale (approximativement 75 %) et urinaire (approximativement 22 %). La biodisponibilité d'Orgalutran après administration sous-cutanée est d'environ 91 %.

Les paramètres pharmacocinétiques après administrations sous-cutanées répétées d'Orgalutran (une injection quotidienne) sont comparables à ceux calculés 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.

Profil métabolique

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.

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 latex naturel (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

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

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 : 17 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/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Organon (Ireland) Ltd,
P.O. Box 2857,
Drynam Road,
Swords,
Co. Dublin,
Irlande.

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Pays-Bas.

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTION DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présentée dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit accomplir les activités de pharmacovigilance décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
 - dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
 - à la demande de l'Agence européenne du médicament.
- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

TEXTE DE L'ETUI – Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml – 1/ 5 seringues pré-remplies

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml solution injectable
Ganirelix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue pré-remplie contient 0,25 mg de ganirelix dans 0,5 ml de solution aqueuse.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: acide acétique, mannitol, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium et/ou acide acétique pour ajustement du pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 1 seringue pré-remplie contenant 0,5 ml
Solution injectable, 5 seringues pré-remplies contenant chacune 0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Pour usage unique seulement.
Le capuchon de l'aiguille de ce médicament contient du latex naturel pouvant occasionner des réactions allergiques.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. 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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

TEXTE DES SERINGUES PRE-REPLIES – Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml solution injectable
Ganirelix
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MSD

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml solution injectable Ganirelix

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Orgalutran et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Orgalutran
3. Comment utiliser Orgalutran
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Orgalutran
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que ORGALUTRAN et dans quel cas est-il utilisé

Orgalutran appartient au groupe des médicaments appelés « antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines » bloquant les effets de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH). La GnRH régule la libération des gonadotrophines (hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH)). Les gonadotrophines jouent un rôle important dans la fertilité humaine et la reproduction. Chez les femmes, la FSH est nécessaire pour la croissance et le développement des follicules dans les ovaires. Les follicules sont de petits sacs ronds qui contiennent les ovocytes. La LH est nécessaire pour libérer les ovocytes matures hors des follicules et des ovaires (c'est-à-dire l'ovulation). Orgalutran inhibe l'action de la GnRH, résultant en une suppression de la libération de LH en particulier.

Utilisation d'Orgalutran

Chez les femmes ayant recours à des techniques médicales d'assistance à la procréation, telles que la fécondation *in vitro* (FIV) et d'autres méthodes, l'ovulation peut parfois avoir lieu trop tôt et entraîner une diminution significative des chances de devenir enceinte. Orgalutran est utilisé pour prévenir le pic prématuré de LH qui est susceptible d'entraîner une libération prématurée des ovocytes.

Dans les études cliniques, Orgalutran a été utilisé en association avec l'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) ou la corifollitropine alfa, un stimulant folliculaire à longue durée d'action.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ORGALUTRAN

N'utilisez jamais Orgalutran

- si vous êtes allergique au ganirelix ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à un analogue de la GnRH.
- si vous présentez une maladie modérée ou sévère, du rein ou du foie ;

- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Orgalutran

- si vous avez des prédispositions allergiques, veuillez-en parler à votre médecin. Votre médecin décidera en fonction de leur sévérité si une surveillance supplémentaire est nécessaire pendant le traitement. Des cas de réactions allergiques ont été rapportés, dès la première dose.
- Le capuchon de l'aiguille de ce médicament contient du latex naturel pouvant occasionner des réactions allergiques.
- pendant ou à la suite d'une stimulation hormonale des ovaires, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut se développer. Ce syndrome est lié au traitement de stimulation par les gonadotrophines. Veuillez-vous rapporter à la notice du médicament contenant de la gonadotrophine qui vous a été prescrit.
- L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'assistance médicale à la procréation peut être légèrement plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Cette incidence légèrement plus élevée semble être liée aux caractéristiques des patientes suivant un traitement pour la fertilité (ex : âge de la femme, caractéristiques du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples après des techniques d'assistance médicale à la procréation. L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'assistance médicale à la procréation utilisant Orgalutran est comparable à celle rapportée après utilisation d'autres analogues de la GnRH au cours des techniques d'assistance médicale à la procréation.
- Chez les femmes présentant une anomalie des trompes de Fallope, il y a une légère augmentation du risque de grossesse extra-utérine.
- L'efficacité et la sécurité d'Orgalutran n'ont été établies que chez les femmes pesant entre 50 kg et 90 kg. Pour plus d'informations, adressez vous à votre médecin.

Enfants et adolescent

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Orgalutran chez l'enfant.

Autres médicaments et Orgalutran

Si vous prenez, avez pris récemment ou êtes susceptible de prendre un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse, allaitement et fécondité

Orgalutran est indiqué pour une stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP). N'utilisez pas Orgalutran pendant la grossesse et l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Orgalutran contient moins de 1 mmol (23 mg) par injection, c'est-à-dire sans « sodium ».

3. Comment utiliser ORGALUTRAN

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin ou votre pharmacien. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Orgalutran est utilisé dans le cadre de traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) y compris les fécondations *in vitro* (FIV).

La stimulation ovarienne par l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH) ou la corifollitropine peut commencer au 2^{ème} ou au 3^{ème} jour de vos règles. Orgalutran (0,25 mg) doit être injecté juste sous la

peau une fois par jour, en commençant le 5^{ème} ou le 6^{ème} jour de la stimulation. En fonction de votre réponse ovarienne, votre médecin peut décider de commencer le traitement un autre jour. Orgalutran et la FSH doivent être administrés approximativement au même moment. Toutefois, les préparations ne doivent pas être mélangées et des sites d'injection différents doivent être utilisés.

Le traitement quotidien par Orgalutran doit être poursuivi jusqu'au jour où un nombre suffisant de follicules de taille adéquate sont présents. La maturation finale des ovocytes contenus dans les follicules peut être induite par administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Le délai entre deux injections d'Orgalutran, ainsi que celui entre la dernière injection d'Orgalutran et l'injection d'hCG ne doit pas dépasser 30 heures car, dans le cas contraire, une ovulation prématurée (libération des ovocytes) peut survenir. Par conséquent, quand Orgalutran est injecté au cours de la matinée, le traitement avec Orgalutran devra être poursuivi durant toute la période de traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation. Quand 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.

Mode d'emploi

Zone d'injection

Orgalutran est fourni en seringues pré-remplies et doit être injecté lentement, juste sous la peau, de préférence dans la cuisse. Examinez la solution avant utilisation. Ne pas l'utiliser si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide. Si vous pratiquez vous-même les injections ou si elles sont faites par votre partenaire, respectez strictement le mode d'emploi ci-dessous. Ne mélangez Orgalutran avec aucun autre médicament.

Préparation de la zone d'injection

Lavez-vous minutieusement les mains à l'eau et au savon. Nettoyez la zone d'injection avec un désinfectant (par exemple: alcool) afin d'éliminer toutes les bactéries cutanées. Désinfectez sur une zone d'environ 5 cm (2 pouces) autour du point d'injection et laissez sécher le désinfectant pendant au moins une minute avant de pratiquer l'injection.

Introduction de l'aiguille

Retirez le capuchon de l'aiguille. Pincez une large zone de peau entre le pouce et l'index. Introduisez l'aiguille à la base de la peau pincée, selon un angle de 45° par rapport à la surface de la peau. Changez de point d'injection à chaque injection.

Vérification de la position correcte de l'aiguille

Tirez doucement le piston pour vérifier que l'aiguille est correctement placée. Toute présence de sang dans la seringue signifie que l'extrémité de l'aiguille a pénétré un vaisseau sanguin. Dans ce cas, n'injectez pas Orgalutran, mais retirez la seringue, couvrez le site d'injection d'un coton imbibé de désinfectant et exercez une pression; le saignement doit cesser en une ou deux minutes. N'utilisez plus cette seringue, et jetez-la soigneusement. Recommencez avec une nouvelle seringue.

Injection de la solution

Une fois l'aiguille correctement positionnée, poussez le piston lentement et régulièrement, la solution sera ainsi correctement injectée et les tissus cutanés ne seront pas abimés.

Retrait de la seringue

Retirez rapidement la seringue et exercez une pression sur le point d'injection avec un coton imbibé de désinfectant. N'utilisez la seringue pré-remplie qu'une seule fois.

Si vous avez utilisé plus d'Orgalutran que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Orgalutran

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié d'injecter une dose, faites l'injection dès que possible.

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée d'injecter.

Si le retard est supérieur à 6 heures (de sorte que l'intervalle entre deux injections dépasse les 30 heures), injectez la dose aussitôt que possible, et contactez votre médecin pour qu'il vous conseille.

Si vous arrêtez d'utiliser Orgalutran

N'arrêtez pas le traitement par Orgalutran à moins que cela ne soit conseillé par votre médecin, car cela peut affecter le résultat de votre traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables fréquents (affectant 1 à 10 utilisatrices sur 100) sont des réactions cutanées locales (essentiellement une rougeur, accompagnée ou non de gonflement) au point d'injection. La réaction locale disparaît normalement dans les 4 heures suivant l'administration. Dès la première dose, des réactions allergiques pouvant être plus étendues ont été très rarement observées chez moins d'une utilisatrice sur 10 000.

Les effets indésirables peu fréquents (affectant 1 à 10 utilisatrices sur 1000) sont des maux de tête, des nausées et des malaises.

De plus, des effets indésirables connus pour survenir pendant un traitement par hyperstimulation ovarienne contrôlée (par exemple douleurs abdominales, syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), grossesse extra-utérine (lorsque l'embryon se développe en dehors de l'utérus) et fausse-couche (voir la notice patient de la préparation contenant de la FSH avec laquelle vous êtes traitée)) ont été rapportés.

Une aggravation d'une éruption cutanée pré-existante (eczéma) a été rapportée chez un sujet après la première dose d'Orgalutran.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice

5. Comment conserver ORGALUTRAN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étui et sur l'étiquette après 'EXP'. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas congeler.

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

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

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Orgalutran

- La substance active est le ganirelix (0,25 mg dans 0,5 ml de solution).
- Les autres composants sont l'acide acétique, le mannitol, l'eau pour préparations injectables. Le pH (un indicateur de l'acidité) peut avoir été ajusté avec de l'hydroxyde de sodium et de l'acide acétique.

Qu'est-ce qu'Orgalutran et contenu de l'emballage extérieur

Orgalutran est une solution injectable, aqueuse, limpide et incolore. La solution est stérile, prête à l'emploi et destinée à une administration sous-cutanée. Le capuchon de l'aiguille contient du latex naturel.

Orgalutran est disponible en boîtes contenant 1 ou 5 seringues pré-remplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

Fabricant:

Organon (Irlande) Ltd,
P.O. Box 2857,
Drynam Road, Swords,
Co. Dublin,
Irlande.

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6,
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Тηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Тél + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Тел/Тél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Тел: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел: + 351 214 465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: + 386 1 5204201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Тел: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
(+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77570 04 88
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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