

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-hypophyso-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.

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/>.

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 L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESCTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites 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 adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne du médicament ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

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

TEXTE DE L'ETUI – Orgalutran – 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 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 contient du caoutchouc naturel sec/latex qui entre en contact avec l'aiguille et peut 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

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

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

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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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

Organon

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. Voir rubrique 4.

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 contient la substance active ganirelix et 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

Réactions allergiques

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.

Des réactions allergiques, à la fois généralisées et locales, incluant urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés à respirer et/ou à avaler (angio-œdème et/ou anaphylaxie) ont été rapportées. (Voir aussi rubrique 4.) Si vous développez une réaction allergique, arrêtez de prendre Orgalutran et consultez immédiatement un médecin.

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.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO)

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.

Grossesses multiples ou anomalies congénitales

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.

Complications durant la grossesse

Il y a une légère augmentation du risque de grossesse hors de l'utérus (grossesse ectopique) chez les femmes présentant une anomalie des trompes de Fallope.

Femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg

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 adolescents

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Orgalutran chez les enfants ou les adolescents.

Autres médicaments et Orgalutran

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

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 du sodium

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

3. Comment utiliser Orgalutran

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

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. Vous pouvez remarquer une ou plusieurs bulles d'air dans la seringue préremplie. Ceci est attendu, et l'élimination de la/des bulle(s) d'air n'est pas nécessaire. 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°C 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.

Le risque d'avoir un effet indésirable est décrit selon les catégories suivantes :

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 femme sur 10

- 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.

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 femme sur 100

- Maux de tête
- Nausées
- Malaises

Très rare : pouvant affecter jusqu'à 1 femme sur 10 000

- Des réactions allergiques ont été observées, dès la première dose.

- Eruption cutanée
 - Gonflement du visage
 - Difficulté à respirer (dyspnée)
 - Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés à respirer et/ou à avaler (angio-œdème et/ou anaphylaxie)
 - Urticaire
- Une aggravation d'une éruption de la peau pré-existante (eczéma) a été rapportée chez un sujet après la première dose d'Orgalutran.

De plus, des effets indésirables connus pour survenir pendant un traitement par hyperstimulation ovarienne contrôlée (par exemple douleurs abdominales, syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), 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.

Déclaration des effets secondaires

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. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Orgalutran

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée 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

Ce 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 caoutchouc naturel sec/latex qui entre en contact avec l'aiguille.**

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 fabricantTitulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

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

Fabricant:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +37 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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
info.medicale.fr@organon.com

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

Polska

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

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 8705500
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
Tél: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.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>.