MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

ORGALUTRAN®

(injection de ganirelix)

Ganirelix (sous forme d'acétate de ganirelix) à 250 mcg/0,5 mL
Voie sous-cutanée

Antagoniste de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH)

Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.organon.ca

Date d'approbation initiale :
23 août 2002

Date de révision :
10 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 289424

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

CONTRE-INDICATIONS	2025-01
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2025-01

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Dose recommandée et modification posologique 4

4.4 Administration 5

4.5 Dose oubliée 5

5 SURDOSAGE 5

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 5

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 6

7.1 Populations particulières 7

7.1.1 Femmes enceintes 7

7.1.2 Allaitement 8

7.1.3 Enfants 8

7.1.4 Personnes âgées 8

8 EFFETS INDÉSIRABLES 8

8.1 Aperçu des effets indésirables 8

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 8

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants 9

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 9

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants 10

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres

données quantitatives 10
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 10
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 10
9.3 Interactions médicament-comportement 10
9.4 Interactions médicament-médicament 10
9.5 Interactions médicament-aliment 10
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 10
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 10
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 10
10.1 Mode d'action 10
10.2 Pharmacodynamie 11
10.3 Pharmacocinétique 13
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 15
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 15
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 16
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 16
14 ESSAIS CLINIQUES 16
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 16
14.2 Résultats de l'étude 17
14.3 Études de biodisponibilité comparatives 19
15 MICROBIOLOGIE 19
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 20
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ORGALUTRAN® (injection de ganirelix) est indiqué pour prévenir la formation de pics prématurés de LH chez les femmes soumises à une hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation d'ORGALUTRAN® (injection de ganirelix) n'est pas indiquée chez les enfants. D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ORGALUTRAN® dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : L'utilisation d'ORGALUTRAN® (injection de ganirelix) n'est pas indiquée chez les personnes âgées. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

2 CONTRE-INDICATIONS

ORGALUTRAN® est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité à la substance active ou à tout autre peptide semblable (notamment la GnRH ou d'autres analogues de la GnRH), ou à un composant, y compris le caoutchouc naturel sec/latex, pouvant être présent dans l'embout protecteur d'aiguille. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- une grossesse confirmée ou soupçonnée, ou qui allaitent.
- une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou grave.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant de commencer un traitement avec ORGALUTRAN® (injection de ganirelix), la patiente doit être informée de la durée du traitement et des méthodes de surveillance qui devront être utilisées. Il faut aussi discuter des réactions possibles au médicament (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

4.4 Administration

Après avoir entrepris un traitement avec la FSH, aux jours 2 ou 3 du cycle, 250 mcg d'ORGALUTRAN® doivent être administrés, par voie sous-cutanée, une fois par jour, à partir des stades précoces jusqu'au milieu de la phase folliculaire, de manière à profiter des sécrétions endogènes de FSH et donc, à réduire la quantité de FSH exogène nécessaire. Le traitement avec ORGALUTRAN® doit être continué quotidiennement jusqu'au jour de l'administration de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). En pratique, cette période est habituellement d'environ cinq jours, bien que, dans les études cliniques, la durée du traitement avec ORGALUTRAN® ait été de 1 à 19 jours. Quand un nombre suffisant de follicules d'une grosseur adéquate (≥ 17 mm de diamètre) est obtenu, comme révélé par l'échographie, la maturation finale des follicules peut être provoquée par l'administration de hCG.

L'intervalle de temps, entre deux injections d'ORGALUTRAN® ou entre la dernière injection d'ORGALUTRAN® et celle de l'hCG, ne doit pas dépasser 30 heures parce qu'autrement, il y a un risque d'ovulation prématurée. Ainsi donc, si l'injection d'ORGALUTRAN® a normalement lieu le matin, la dernière injection d'ORGALUTRAN® devrait être administrée le même jour que celle de la hCG.
Si la patiente reçoit normalement son injection d'ORGALUTRAN® l'après-midi, la dernière injection d'ORGALUTRAN® devrait être administrée l'après-midi précédant le jour où la hCG sera administrée.

La hCG ne devrait pas être administrée si les ovaires sont hypertrophiés au dernier jour du traitement avec la FSH, afin de réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Il se peut que des bulles d'air soient présentes dans la seringue préremplie. Cela est normal et le retrait des bulles d'air avant l'injection n'est pas nécessaire.

4.5 Dose oubliée

Si une patiente oublie de prendre une dose d'ORGALUTRAN®, elle doit s'administrer cette dose dès qu'elle se rend compte de son oubli. La patiente ne doit pas s'injecter une double dose pour compenser celle qu'elle a oubliée.

Si la patiente est en retard de plus de 6 heures (le résultat étant que l'intervalle entre deux injections sera de plus de 30 heures), elle doit se faire l'injection aussitôt que possible.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage d'ORGALUTRAN® n'a été rapporté chez l'humain.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée (s.-c.)	Solution/acétate de ganirelix équivalant à 250 mcg de ganirelix/0,5 mL	Acide acétique glacial, eau pour injection et mannitol (le tout ajusté à un pH de 5,0 au moyen d'acide acétique ou d'hydroxyde de sodium).

Chaque boîte d'ORGALUTRAN® contient une (1) seringue préremplie de l'un ou l'autre des types suivants :

- seringues de verre préremplies de 1 mL, à usage unique, contenant une solution aqueuse claire, incolore, stérile et prête à l'emploi d'acétate de ganirelix équivalant à 250 mcg de ganirelix/0,5 mL, fermées au moyen d'un piston de caoutchouc exempt de latex. Chaque seringue préremplie est munie d'une aiguille de calibre 27 et d'une longueur de ½ pouce ainsi que d'un embout protecteur d'aiguille qui est fait de caoutchouc naturel sec/latex et qui entre en contact avec le produit (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- seringues de verre préremplies de 1 mL, à usage unique, contenant une solution aqueuse claire, incolore, stérile et prête à l'emploi d'acétate de ganirelix équivalant à 250 mcg de ganirelix/0,5 mL, fermées au moyen d'un piston de caoutchouc. Chaque seringue de verre préremplie de 1 mL est munie d'une aiguille fixe de calibre 27 et d'une longueur de ½ pouce ainsi que d'un embout protecteur d'aiguille rigide. Le piston de la seringue et l'embout protecteur d'aiguille ne sont pas faits de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ORGALUTRAN® ne doit être prescrit que par des médecins qui ont de l'expérience dans le traitement de l'infertilité. Avant de donner la première injection d'ORGALUTRAN®, il faut exclure la possibilité d'une grossesse. L'innocuité d'ORGALUTRAN® pendant la grossesse n'a pas été établie (voir CONTRE-INDICATIONS).

Généralités

Des réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques aiguës ont été signalées avec des antagonistes de la GnRH, y compris ORGALUTRAN®. Aucune formation d'anticorps anti-ganirelix n'a été signalée à la suite de l'administration d'ORGALUTRAN®. Toutefois, avec d'autres analogues de la GnRH, la formation d'anticorps a été signalée.

L'utilisation d'ORGALUTRAN® chez des patientes présentant des signes et des symptômes d'affections allergiques actives n'a pas été évaluée, par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite de telles patientes. Des cas très rares de réactions d'hypersensibilité (généralisées ou localisées), incluant divers symptômes, dont les éruptions cutanées, l'enflure du visage et la dyspnée, ont été signalés pendant la surveillance post-commercialisation, et dès l'administration de la première dose chez des patientes traitées au moyen d'ORGALUTRAN®. Ces réactions comprenaient l'anaphylaxie (y compris le choc anaphylactique), l'angiœdème et l'urticaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché). Si l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser l'administration d'ORGALUTRAN® et instaurer le traitement approprié. En l'absence de données cliniques, le traitement au moyen d'ORGALUTRAN® n'est pas recommandé chez les femmes ayant des allergies graves.

Comme l'embout protecteur d'aiguille de ce produit médicinal peut contenir du caoutchouc naturel sec/latex, lequel entre en contact avec le produit, des réactions allergiques peuvent survenir (voir CONTRE-INDICATIONS et FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).

L'efficacité et l'innocuité d'ORGALUTRAN® n'ont pas été établies chez les femmes pesant > 90 kg ou < 50 kg.

L'efficacité et l'innocuité d'ORGALUTRAN®, chez la femme, n'ont pas été étudiées pendant plus de trois cycles consécutifs.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Cardiovasculaire

Voir la section Pharmacodynamie.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**
  Puisque les femmes infertiles qui se soumettent à la procréation assistée, particulièrement la fécondation *in vitro*, présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses ectopiques pourrait être plus élevée dans cette population. Il est donc important de procéder à une échographie en début de grossesse pour confirmer la présence de l'embryon dans l'utérus.

  Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut se déclarer pendant ou après la stimulation ovarienne. Le SHO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par gonadotrophines et doit être traité selon ses symptômes (p. ex., par le repos, la perfusion intraveineuse de solutions d'électrolytes ou de colloïdes et l'administration d'héparine).

Surveillance et tests de laboratoire

La seule valeur anormale pertinente, relevée en laboratoire, a été une numération granulocytaire neutrophile ≥ 8,3 ($*10^9$/L) chez 11,9 % des sujets. De plus, au sein du groupe ORGALUTRAN®, on a observé une baisse de l'hématocrite et de la bilirubine totale. L'importance clinique de ces résultats n'a cependant pas été déterminée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ORGALUTRAN® pourrait être préjudiciable au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat ou le lapin, bien qu'à des doses élevées (≥ 10 mcg/kg/jour chez le rat et ≥ 30 mcg/kg/jour chez le lapin), on a observé une augmentation de la résorption de la progéniture. On n'a constaté aucun effet lié au traitement, en ce qui a trait à la fécondité ou aux caractéristiques physiques ou comportementales chez la progéniture de rates traitées avec ORGALUTRAN® pendant la grossesse et la lactation. L'utilisation d'ORGALUTRAN® pendant la grossesse n'a pas été évaluée chez l'humain. Étant donné que les études portant sur la reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, ce médicament ne devrait pas être utilisé durant la grossesse. Si ce médicament est administré durant la grossesse, la patiente doit être informée des dangers potentiels pour le fœtus.

L'incidence des malformations congénitales après une technique de procréation assistée (TPA) peut être légèrement plus élevée qu'à la suite des conceptions spontanées. Ce phénomène pourrait être attribué à des différences dans les caractéristiques parentales (p. ex., l'âge de la mère, les caractéristiques du sperme) ainsi qu'à l'incidence accrue de grossesses multiples à la suite d'une TPA. Rien n'indique que l'utilisation des antagonistes de la GnRH pendant une TPA soit associée à un risque accru de malformations congénitales. Les résultats d'études cliniques évaluant plus de 1 000 nouveau-nés ont montré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés à la suite d'une HOC avec l'ORGALUTRAN® est comparable à celle des malformations congénitales rapportées à la suite d'une HOC au moyen d'un agoniste de la GnRH.

7.1.2 Allaitement

ORGALUTRAN® ne devrait pas être utilisé par les femmes qui allaitent. On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain.

7.1.3 Enfants

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ORGALUTRAN® dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants pourraient être associés aux techniques de procréation médicalement assistée et/ou au traitement par ORGALUTRAN® (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et ESSAIS CLINIQUES) :

- grossesse ectopique;
- avortement naturel;
- syndrome d'hyperstimulation ovarienne;
- anomalies congénitales.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité d'ORGALUTRAN® a été évaluée au cours de deux études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, contrôlées et avec groupes parallèles. La durée du traitement avec ORGALUTRAN® allait de 1 à 14 jours. Le **Tableau 2** présente les effets indésirables (EI) maternels, indépendamment du lien de causalité, depuis le premier jour de l'administration d'ORGALUTRAN® jusqu'à la confirmation de grossesse au moyen d'une échographie chez les sujets traités avec ORGALUTRAN®.

Tableau 2 – Incidence des effets indésirables (groupe où tous les sujets ont été traités)

Classement de l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe Terminologie privilégiée	Groupe ORGALUTRAN® (N = 872) Tous n (%)	 Buséréline (N = 236) Tous n (%)
Troubles de la reproduction, femmes		
Douleurs abdominales – gynécologiques	38 (4,4)	8 (3,4)
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	19 (2,2)	14 (5,9)
Saignement vaginal	14 (1,6)	8 (3,4)
Dysménorrhée	0	8 (3,4)
Troubles du système nerveux central et périphérique		
Céphalées	71 (8,1)	23 (9,7)
Étourdissements	19 (2,2)	3 (1,3)
Troubles fœtaux		
Mort fœtale	29 (3,3)	13 (5,5)
Avortement manqué	7 (0,8)	3 (1,3)
Troubles de l'appareil digestif		
Nausées	22 (2,5)	4 (1,7)
Douleurs abdominales	16 (1,8)	4 (1,7)
Ensemble de l'organisme : troubles généraux		
Fièvre	4 (0,5)	3 (1,3)
Fatigue	23 (2,6)	2 (0,8)
Douleur	10 (1,1)	1 (0,4)
Bouffées de chaleur	15 (1,7)	3 (1,3)
Troubles de l'appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (0,7)	4 (1,7)
Rhinite	9 (1,0)	1 (0,4)
Problèmes au point d'injection		
Réaction au point d'injection	37 (4,2)	5 (2,1)
Trouble des globules rouges		
Anémie	1 (0,1)	3 (1,3)

n = nombre de sujets ayant subi des effets indésirables ou des effets indésirables liés au médicament et N = nombre total de sujets dans le groupe.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Voir la section Effets indésirables observés dans les essais cliniques.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Au cours de la surveillance post-commercialisation, des cas très rares de réactions d'hypersensibilité incluant les éruptions cutanées, l'enflure du visage, la dyspnée, l'anaphylaxie (y compris le choc anaphylactique), l'angiœdème et l'urticaire ont été signalés, et ce, dès l'administration de la première dose, chez des patientes traitées au moyen d'ORGALUTRAN®.

Abus ou dépendance
Il n'y a eu aucun rapport d'abus ou de dépendance pour ORGALUTRAN®.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Voir la section Interactions médicament-médicament.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec ORGALUTRAN® quant aux modes de vie n'ont pas été étudiées.

9.4 Interactions médicament-médicament

Des études formelles, *in vivo* ou *in vitro*, sur les interactions médicamenteuses n'ont pas été menées. Puisqu'ORGALUTRAN® est susceptible de supprimer la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines, un ajustement de la dose de gonadotrophines exogènes peut s'avérer nécessaire pendant l'HOC.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction d'ORGALUTRAN® avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction d'ORGALUTRAN® avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle ORGALUTRAN® nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La libération pulsatile de la GnRH stimule la synthèse et la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH). La fréquence de libération de la LH, au milieu et à la fin de la phase folliculaire, est d'environ une fois toutes les heures. Cette sécrétion pulsatile se traduit par des

élévations transitoires de la LH sérique. Au milieu du cycle, une forte augmentation de la libération de GnRH entraîne la formation d'un pic de LH. Ce pic de LH à mi-cycle déclenche plusieurs réactions physiologiques, notamment : la reprise de la méiose dans l'ovocyte, l'ovulation et la lutéinisation. La lutéinisation entraîne une augmentation du taux sérique de la progestérone accompagnée d'une baisse de la concentration en œstradiol.

L'action d'ORGALUTRAN® s'exerce par le blocage compétitif des récepteurs de la GnRH par la voie gonadotrope et ultérieurement la voie de la transduction. Cela entraîne une suppression rapide et réversible de la sécrétion de gonadotrophines. La suppression de la sécrétion hypophysaire de la LH par ORGALUTRAN® est plus prononcée que celle de la FSH. On n'a pas constaté de libération initiale de gonadotrophines endogènes à la suite de l'administration d'ORGALUTRAN®, ce qui témoigne du délai d'action court de cet antagoniste.

Il se peut qu'ORGALUTRAN® soit déplacé par les agonistes de la GnRH lors de la compétition pour le récepteur de la GnRH. Cela pourrait provoquer une libération importante de LH et, par conséquent, la formation d'un pic de LH. Les concentrations de LH et de FSH reviennent à la normale dans un délai de 48 heures après la discontinuation d'ORGALUTRAN®.

10.2 Pharmacodynamie

L'acétate de ganirelix est un décapeptide synthétique, doté d'une forte activité antagoniste à l'égard de la gonadolibérine produite naturellement (GnRH). Il est dérivé d'une GnRH naturelle au niveau de laquelle des acides aminés ont été substitués aux positions 1, 2, 3, 6, 8 et 10.

Les effets pharmacologiques de l'acétate de ganirelix ont été évalués dans des études de pharmacologie de la reproduction, chez des femmes et des hommes, et dans plusieurs études de pharmacologie générale.

On a évalué les effets de l'acétate de ganirelix sur le système reproducteur endocrinien de la rate et de la chienne, particulièrement sur l'ovulation, l'accouplement et la grossesse.

Des doses uniques d'Org 37462 (code de recherche de l'acétate de ganirelix), allant de 0,125 à 2,0 mcg/rate (10 ou 12 femelles par groupe), ont été administrées par injection s.-c. à des rates à midi au moment du pro-œstrus. Il en est résulté un blocage de l'ovulation lié à la dose se traduisant par une DE_{50} de 0,29 mcg/rate, ce qui représente environ 1,4 mcg/kg. La valeur de la DE_{50} correspondante, pour un autre antagoniste de la GnRH, le détirelix, était de 2,1 mcg/kg. Le cycle œstral est rapidement retourné à la normale après l'interruption du traitement.

Une dose s.-c. unique de 3 mcg/kg d'Org 37462, administrée à des rates pendant le pro-œstrus, a complètement bloqué l'ovulation. Org 37462 a aussi empêché l'ovulation quand il a été administré à midi, le jour avant le pro-œstrus, sous forme de suspension dans de l'huile de maïs (DE_{50} de 40 mcg/kg). Cet effet antiovulatoire d'Org 37462 semble imputable à l'inhibition du pic préovulatoire des gonadotrophines.

Les effets sur l'accouplement et la fécondité ont été évalués après l'administration d'une dose quotidienne par injection s.-c. de 2,5 mcg/kg d'Org 37462 à des rates. L'accouplement des femelles avec des mâles ayant une expérience d'accouplement, après au moins deux semaines d'administration d'Org 37642 (2,5 mcg/kg), a produit une augmentation importante de l'incidence d'œstrus vaginal. Il n'y a pas eu de différences importantes entre les paramètres d'accouplement et de fécondité

des femelles ayant reçu l'excipient et celles ayant reçu Org 37462, sauf pour un nombre moyen significativement plus bas d'ovules et de rejetons nés vivants. L'augmentation de la dose à 10 mcg/kg n'a pas modifié le pourcentage de rates s'accouplant pendant le traitement ou 7 semaines après l'interruption du traitement. La fertilité des rates ayant copulé, cependant, était réduite de façon significative, comme l'a révélé la baisse du taux de grossesse. Une proportion significativement supérieure de rates traitées avec Org 37462 s'est accouplée dès le premier jour de cohabitation; la baisse de la fertilité a été attribuée à une relation altérée entre la réceptivité et l'ovulation. Les effets sur la fertilité étaient réversibles.

L'administration d'Org 37462 a entraîné une sécrétion réduite de la testostérone chez le rat, le chien et le singe. Il y avait un lien véritable entre les concentrations plasmatiques d'Org 37462 et la suppression des taux plasmatiques de testostérone. Org 37462 provoque une suppression réversible de la libération de gonadotrophines endogènes, sans entraîner la stimulation initiale inhérente aux agonistes de la GnRH.

On a analysé les effets de l'acétate de ganirelix sur la libération de l'histamine et sur les effets à médiation histaminique, notamment les symptômes cardiovasculaires. D'autres propriétés pharmacologiques générales du ganirelix ont été évaluées *in vivo* chez la souris, le rat, le chien et le singe. Ces études comprenaient une évaluation des effets du ganirelix sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire, l'appareil digestif et l'appareil rénal.

Administré à des souris, Org 37462 (doses s.-c. allant de 0,1 à 1 000 mcg/kg) a entraîné de légères augmentations liées à la dose (de 1,0 à 100 mcg/kg, s.-c.) du comportement normal de séparation et du myosis, et une légère augmentation de la température corporelle. Org 37462 (doses s.-c. allant de 1 à 1 000 mcg/kg) n'a pas altéré la coordination et la fonction du muscle squelettique et du système neurologique et n'a pas modifié, de manière importante, le début ou la durée de la perte du réflexe de redressement induit par l'hexobarbital chez la souris. Toutefois, à une dose s.-c. de 100 mcg/kg, la durée d'action de l'hexobarbital a été légèrement augmentée. Org 37462 n'a pas protégé la souris contre les convulsions toniques du muscle extenseur du membre postérieur, provoquées par électrochoc, et n'a pas eu d'effet important sur les convulsions toniques des muscles fléchisseurs et extenseurs, provoquées par le pentylénététrazole.

La capacité d'Org 37462 de libérer l'histamine *in vitro*, comparativement à celle de la deuxième génération d'antagoniste de la GnRH (détirelix), a été évaluée au moyen d'une bioanalyse mixte de cellules péritonéales du rat. Les concentrations d'antagonistes libérant 50 % du pool de CE_{50} de l'histamine libérable (moyenne ± ET) pour Org 37462 et le détirelix, étaient de 17,8 ± 5,0 et de 0,21 ± 0,03 mcg/mL, respectivement. Ainsi, Org 37462 s'est révélé significativement moins actif que le détirelix, dans cette bioanalyse *in vitro* quant à la libération de l'histamine.

Les activités hypotensives possibles d'Org 37462 (doses i.v. allant de 300 à 3 000 mcg/kg) et du détirelix (doses i.v. allant de 30 à 300 mcg/kg) ont été évaluées chez des rates anesthésiées au pentobarbital (4 femelles/groupe). La dose moyenne requise pour entraîner une réduction moyenne de la tension artérielle de 50 mmHg (DE_{50} et limites de l'IC à 95 %) était de 901 mcg/kg (de 740 à 1 140) pour Org 37462 et de 41 mcg/kg (de 22 à 54) pour le détirelix. On n'a constaté aucune réaction générale d'hypersensibilité chez les animaux, après une administration s.-c. Ainsi, Org 37462 a un potentiel de libération de l'histamine moins important et, par conséquent, une activité hypotensive moins grande, comparativement aux antagonistes de la GnRH de seconde génération.

Chez le rat, Org 37462 (doses s.-c. allant de 1 à 1 000 mcg/kg ou doses i.v. de 0,1 à 100 mcg/kg) n'a pas exercé d'effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque; il n'a pas non plus suscité d'activité diurétique, natriurétique ou kaliurétique.

À des doses s.-c., de 1,0 et de 10 à 100 mcg/kg (10 rats par groupe), Org 37462 a fait augmenter d'environ 50 % la sécrétion d'acide gastrique et d'ions hydrogène exprimés en milliéquivalents (mEq H_+) totaux chez des rats mâles dont le pylore était ligaturé, mais ces augmentations n'étaient pas liées à la dose.

Org 37462 n'a provoqué aucun effet important sur le rythme et le débit respiratoires, le volume respiratoire courant, le volume respiratoire par minute, ainsi que la pO_2, la pCO_2 et le pH du sang veineux ou artériel, chez 4 chiens anesthésiés au pentobarbital, chacun ayant reçu une série complète de doses s.-c., allant de 1 à 1 000 mcg/kg.

L'administration s.-c. d'Org 37462 (une série de doses allant de 1 à 1 000 mcg/kg) à 4 macaques de Buffon/groupe n'a eu aucun effet important sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque ou le comportement.

L'administration s.-c. d'acétate de ganirelix à des animaux, à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg, n'a produit aucun effet sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire et l'appareil rénal.

10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration d'une dose i.v., on a constaté une demi-vie ($t_{1/2}$) de 1,35 h chez le rat et de 5 h chez le singe. Cette demi-vie est plus longue que celle à laquelle on pourrait s'attendre d'un médicament peptidique et elle est inhérente à la structure de l'acétate de ganirelix. La demi-vie de la GnRH n'est que de quelques minutes. En raison de la présence de cinq D-aminoacides, l'acétate de ganirelix résiste fortement à la dégradation enzymatique; il n'est pas dégradé *in vitro* par la trypsine ou la chymotrypsine ou par l'incubation dans le plasma. Après une administration s.-c., les paramètres pharmacocinétiques étaient fortement liés à la dose parce que de plus fortes doses produisaient la formation d'un dépôt au point d'injection. La dose s.-c. était rapidement libérée dans la circulation générale, mais, à cause de la formation du dépôt, les valeurs du t_{max} augmentaient avec la dose. L'absorption était probablement l'étape cinétiquement limitante pour l'élimination de l'acétate de ganirelix. La biodisponibilité de l'acétate de ganirelix, après une administration par voie orale ou nasale, était faible :
< 1 % de la biodisponibilité par voie i.v. et 6 % de la biodisponibilité par voie s.-c., respectivement.
Pendant les quelques premières heures suivant l'administration i.v. d'une dose unique, l'acétate de ganirelix se trouvait surtout dans les tissus qui interviennent dans le métabolisme et/ou l'élimination. Presque tous les autres organes ou tissus évalués contenaient moins de 1 % de la dose, à tous les points de vérification.

Trois métabolites, des peptides tronqués du décapeptide apparenté, ont été décelés dans la bile des rats. Le plasma et l'urine contenaient surtout la forme non dégradée du ganirelix.

Alors que le plasma des rats ne contenait pas de métabolites, celui des singes contenait l'heptapeptide 1-7.

L'excrétion se faisait principalement par les voies biliaires; 13 à 26 % et 58 à 84 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et les fèces, respectivement.

Le **Tableau 3** résume les paramètres pharmacocinétiques d'ORGALUTRAN® (injection de ganirelix) à la suite de l'injection d'une dose unique ou de doses multiples à des femmes adultes en bonne santé.
La concentration sérique d'équilibre était atteinte après deux ou trois jours de traitement.
Les paramètres pharmacocinétiques sont proportionnels à la dose, pour des doses allant de 125 à 500 mcg.

Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) de 250 mcg d'ORGALUTRAN® après une seule injection sous-cutanée (s.-c.) [n = 15] et des injections quotidiennes s.-c. (n = 15) pendant sept jours

	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	Cl (L/h)	V_d (L)
ORGALUTRAN® dose unique	14,8 (3,2)	1,1 (0,3)	12,8 (4,3)	96 (12)	2,4 (0,2)†	43,7 (11,4)†
ORGALUTRAN® doses multiples	11,2 (2,4)	1,1 (0,2)	16,2 (1,6)	77,1 (9,8)	3,3 (0,4)*	76,5 (10,3)

t_{max} Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale
$t_{1/2}$ Demi-vie d'élimination
C_{max} Concentration sérique maximale
ASC Aire sous la courbe; dose unique : $ASC_{0-\infty}$; doses multiples : ASC_{0-24}
V_d Volume de distribution
† Administration intraveineuse
Cl Clairance = dose/$ASC_{0-\infty}$
* Clairance apparente

Absorption
La moyenne géométrique de la biodisponibilité absolue d'ORGALUTRAN®, après une injection s.-c. unique de 250 mcg, chez des femmes volontaires en bonne santé, est de 91,1 %. Les concentrations sériques maximales (C_{max} [ÉT]), à la suite de l'administration de 250 mcg d'acétate de ganirelix, étaient de 14,8 (3,2) et 11,2 (2,4) ng/mL pour la dose unique et les doses multiples, respectivement. Le T_{max} est d'environ une heure après une injection s.-c.

Distribution
Le volume de distribution moyen (ÉT) d'ORGALUTRAN® chez la femme en bonne santé, à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose unique de 250 mcg, est de 43,7 (11,4) litres (L). Le volume de distribution apparent (ÉT), à la suite d'une injection quotidienne s.-c. de 250 mcg pendant sept jours, est de 76,5 (10,3) L. *In vitro*, la liaison aux protéines du plasma humain était de 81,9 %.

Métabolisme
À la suite de l'administration intraveineuse d'ORGALUTRAN® radiomarqué à des femmes volontaires en bonne santé, ORGALUTRAN® était le composé principal présent dans le plasma (50 à 70 % de la dose administrée) et dans l'urine (17,0 à 18,4 % de la dose administrée), jusqu'à 4 heures après l'administration d'une dose unique. On n'a trouvé aucune trace d'ORGALUTRAN® dans les fèces.
Le métabolite peptidique 1-4 d'ORGALUTRAN® était le principal composé détecté dans les fèces.

Élimination
La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$ [ÉT]) à la suite de l'administration d'une dose unique en s.-c. de 250 mcg d'ORGALUTRAN® à des femmes volontaires en bonne santé était de 12,8 (4,3) heures. La $t_{1/2}$ (ÉT), à la suite de l'administration de doses quotidiennes de 250 mcg d'ORGALUTRAN® en s.-c. pendant sept jours, était de 16,2 (1,6) heures. La clairance apparente (ÉT), à la suite de l'administration de doses quotidiennes de 250 mcg d'ORGALUTRAN® en s.-c. pendant sept jours, était de 3,3 (0,4) L/heure. Environ 90 % d'ORGALUTRAN® radiomarqué était éliminé par l'urine et les fèces dans les 192 heures suivant une dose intraveineuse unique. En moyenne, 97,2 % de la dose totale d'ORGALUTRAN® administrée était récupérée dans les fèces et dans l'urine (75,1 % et 22,1 %, respectivement).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température de 15 à 30 °C. Protéger de la lumière. USAGE UNIQUE SEULEMENT.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Examiner la solution avant de l'utiliser. Si le produit n'est pas incolore ou si des particules sont visibles, il ne doit pas être administré.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

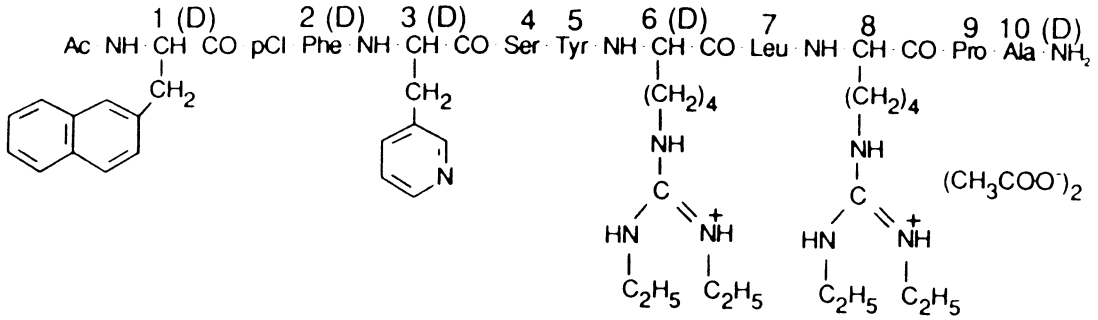
Substance pharmaceutique

Nom propre/usuel : Acétate de ganirelix

Nom chimique : D-Alaninamide, N-acétyle-3-(2-naphthalényle)-D-alanyle-4-chloro-D-phénylalanyle-3-(3-pyridinyle)-D-alanyle-L-séryle-L-tyrosyle-N^6-[(éthylamino)(éthylimino)méthyle]-D-lysyle-L-leucyle-N^6-[(éthylamino)(éthylimino)méthyle]-L-lysyle-L-prolyle-, diacétate (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : base anhydride libre de $C_{80}H_{113}N_{18}O_{13}Cl$, sel hydraté de $C_{80}H_{113}N_{18}O_{13}Cl \bullet xCH_3CO_2H \bullet yH_20$, où $2 \leq x \leq 3$ et $y \leq 10$; 1 570,4 (base anhydride libre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre amorphe blanche ou blanc cassé. La rotation spécifique $[\alpha]_D^{20}$ d'une solution de 1,0 % (poids/volume) de ganirelix dans 1 % d'acide acétique est entre -44° et -52° (basé sur une substance diluée dans l'eau et l'acide acétique libre)

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité d'ORGALUTRAN® a été établie dans le cadre de trois études cliniques adéquates et bien contrôlées. Pour chacune des études, l'administration quotidienne de 150 UI de FSH recombinante exogène (Follistim^MC [follitrophine bêta injectable]) a commencé le matin du jour 2 ou 3 du cycle menstruel naturel. ORGALUTRAN® a été administré le matin du jour 7 ou 8 (6 jours après l'administration de la FSH recombinante). La dose de FSH recombinante administrée a été ajustée en fonction de la réponse de chaque patiente, dès le premier jour du traitement avec ORGALUTRAN®. L'administration de FSH recombinante et d'ORGALUTRAN® a été poursuivie chaque jour jusqu'à ce qu'une croissance folliculaire suffisante soit obtenue pour administrer la hCG (Pregnyl® [gonadotrophine chorionique injectable]). Après l'administration de la hCG, l'administration d'ORGALUTRAN® et de FSH recombinante a été interrompue. La collecte d'ovocytes, suivie d'une fécondation *in vitro* (FIV) ou de l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI), a ensuite été pratiquée. ORGALUTRAN® s'est révélé sûr et efficace pour les femmes ayant plusieurs cycles de traitement (jusqu'à un maximum de trois cycles).

Dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et visant à déterminer la dose, l'efficacité et l'innocuité d'ORGALUTRAN® ont été évaluées quant à la prévention de la formation d'un pic de LH chez des patientes soumises à une hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) au moyen d'une FSH recombinante. ORGALUTRAN®, à des doses allant de 62,5 mcg à 2 000 mcg, et une FSH recombinante ont été administrés à 332 patientes soumises à une HOC en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV) [voir le **Tableau 4**]. Le jour de l'administration de la hCG, le taux sérique médian de LH a été réduit en fonction de l'augmentation des doses d'ORGALUTRAN® alors que le taux sérique médian d'E_2 (œstradiol-17β) était de 1 475, de 1 110 et de 1 160 pg/mL pour les doses de 62,5, de 125 et de 250 mcg, respectivement. On a constaté des pics sériques d'E_2 plus faibles, soit 823, 703 et 441 pg/mL, à des doses plus fortes d'ORGALUTRAN®, soit 500, 1 000 et 2 000 mcg, respectivement. Les taux les plus élevés de grossesse et d'implantation ont été obtenus pour la dose de 250 mcg d'ORGALUTRAN®, comme l'indique le **Tableau 4**.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 4 – Résultats de l'étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, visant à déterminer la dose et à évaluer l'efficacité d'ORGALUTRAN® pour la prévention de la formation de pics prématurés de LH chez des patientes soumises à une HOC au moyen d'une FSH recombinante

Dose quotidienne (mcg) d'ORGALUTRAN®

	62,5 mcg	125 mcg	250 mcg	500 mcg	1 000 mcg	2 000 mcg
Nombre de sujets recevant ORGALUTRAN®	31	66	70	69	66	30
Nombre de sujets ayant eu un TE[†]	27	61	62	54	61	27
Hausse de la LH ≥ 10 mUI/mL*	5	6	1	0	0	0
LH sérique (mUI/mL) le jour de la hCG[‡] 5e au 95e centile	3,6 0,6-19,9	2,5 0,6-11,4	1,7 < 0,25-6,4	1,0 0,4-4,7	0,6 < 0,25-2,2	0,3 < 0,25-0,8
E_2 sérique (mUI/mL) le jour de la hCG[‡] 5e au 95e centile	1 475 645-3 720	1 110 424-3 780	1 160 384-3 910	823 279-2 720	703 284-2 360	441 166-1 940
Nombre de follicules ≥ 11 mm[i§]	10,7 (5,1)	10,7 (4,8)	11,8 (4,6)	10,1 (4,7)	10,8 (4,7)	10,2 (5,2)
Nombre d'ovocytes[i]	8,7 (5,8)	9,6 (5,4)	9,8 (5,5)	8,8 (6,6)	9,4 (6,2)	9,1 (5,3)
Nombre d'embryons[i]	5,2 (3,6)	5,8 (4,3)	5,2 (4,5)	4,6 (4,2)	5,5 (4,4)	5,6 (4,6)
Nombre d'embryons transférés[i]	2,7 (0,9)	2,6 (1,0)	2,4 (0,9)	2,3 (0,6)	2,4 (0,8)	2,6 (1,0)
Taux de grossesses viables[W] par tentative, n (%) par transfert, n (%)	 7 (22,6) 7 (25,9)	 17 (25,8) 17 (27,9)	 25 (35,7) 25 (40,3)	 8 (11,6) 8 (14,8)	 9 (13,6) 9 (14,8)	 2 (6,7) 2 (7,4)
Taux d'implantation (%)[i]	14,2 (26,8)	16,3 (30,5)	21,9 (30,6)	9,0 (23,7)	8,5 (21,7)	4,9 (20,1)

* Après le début du traitement avec ORGALUTRAN®. Comprend les sujets qui se sont donné fidèlement leurs injections quotidiennes.

‡ Valeurs médianes

§ Limité aux sujets ayant reçu l'injection de hCG

i Moyenne (écart-type)

† TE : transfert d'embryon

W Tel que constaté par échographie, 5 ou 6 semaines après le TE

Des augmentations de la LH ≥ 10 UI/L ont été notées chez douze sujets (62,5 mcg, n = 5; 125 mcg, n = 6; 250 mcg, n = 1). À elles seules, les augmentations transitoires de la LH ne constituaient pas des obstacles à la grossesse, après l'injection d'ORGALUTRAN®, à des doses de 125 mcg (3/6 sujets) et de 250 mcg (1/1 sujet). De plus, aucun des sujets ayant eu des augmentations de la LH ≥ 10 UI/L n'a connu une élévation de la progestérone sérique de plus de 2 ng/mL, liée aux hausses de la LH, ce qui indique que le pic de LH n'avait pas été obtenu ou qu'une lutéinisation prématurée n'était pas survenue.

Des hausses de la LH ≥ 10 UI/L avant l'administration d'ORGALUTRAN®, le jour 6 de l'utilisation de la gonadotrophine, ont été observées chez les patientes ayant une forte réponse (concentrations élevées de E_2), ainsi que chez les sujets ayant une réserve ovarienne diminuée (concentrations élevées de LH et de FSH, accompagnées de faibles taux d'E_2).

Deux études multicentriques au su et à répartition aléatoire ont été menées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ORGALUTRAN® chez des femmes soumises à une HOC. Le traitement comportant 250 mcg d'ORGALUTRAN® pendant la phase folliculaire a été évalué au moyen d'agonistes de la GnRH, buséréline et leuprolide, en phase lutéinique comme traitements de référence, dans les études 38607 et 103-001, respectivement. Dans chacune de ces études, un total de 463 et 198 sujets ont été traités avec une injection sous-cutanée d'ORGALUTRAN® une fois par jour, à partir du jour 6 du traitement avec la FSH recombinante. La dose de FSH recombinante de 150 UI a été maintenue pendant les cinq premiers jours de la stimulation ovarienne; les investigateurs l'ont ensuite ajustée, au jour 6 de l'utilisation de la gonadotrophine, selon la réponse individuelle des patientes. Les résultats sont résumés au **Tableau 5**.

Tableau 5 – Résultats des études multicentriques au su et à répartition aléatoire menées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ORGALUTRAN®, chez des femmes soumises à une HOC

	Protocole 38607	Protocole 103-001
Nombre de sujets traités	463	198
Durée du traitement avec l'analogue de la GnRH (jours)[§¥]	5,4 (2,0)	4,7 (2,1)
Durée du traitement avec la FSH recombinante (jours)[§¥]	9,6 (2,0)	9,0 (2,1)
LH sérique (mUI/mL) le jour de la hCG[‡] 5e au 95e centile	1,6 0,6-6,9	1,7 0,4-7,6
E_2 sérique (pg/mL) le jour de la hCG[‡] 5e au 95e centile	1 190 373-3 105	2 001 950-4 394
Nombre de follicules > 11 mm[¥§]	10,7 (5,3)	12,3 (5,8)
Nombre d'ovocytes[¥]	8,7 (5,6)	11,67 (6,7)
Taux de fécondation (%)	62,1	62,4
Nombre de sujets ayant eu un TE[†]	399	178
Nombre d'embryons transférés[¥]	2,2 (0,6)	2,9 (0,5)
Nombre d'embryons[¥]	6,0 (4,5)	6,9 (4,1)
Taux de grossesses viables[W§] par tentative, n (%)[I] par transfert, n (%)	 94 (20,3) 93 (23,3)	 61 (30,8) 61 (34,3)
Taux d'implantation (%)[¥]	15,7 (29)	21,1 (30,4)

‡ Valeurs médianes
§ Limité aux sujets ayant reçu l'injection de hCG
¥ Moyenne (écart-type)
† TE : transfert d'embryon
W Tel que constaté par échographie, 12 ou 16 semaines après le TE

[l] Comprend une patiente dont la grossesse s'est faite par déclenchement intra-utérin
Certains centres pouvaient seulement transférer 2 embryons ou moins, en raison des pratiques locales établies.

Le nombre moyen de jours de traitement avec l'analogue de la GnRH, était de 5,4 et de 4,7 jours, pour les sujets du groupe traité avec ORGALUTRAN®, et s'y ajoutaient de 2 à 3 semaines, pour les groupes traités au moyen d'un agoniste de la GnRH, dans les études 38607 et 103-001, respectivement. Le taux de grossesses viables était de 20,3 % et de 30,8 %, dans les études 38607 et 103-001, respectivement, tel que confirmé par échographie, 12 à 16 semaines après le transfert d'embryon.

Hausses de la LH
Dans l'étude 38607, 13 sujets (2,8 %) traités avec ORGALUTRAN® ont eu une valeur de LH ≥ 10 UI/L. Le cycle a été interrompu chez sept de ces sujets avant le transfert d'embryon (TE). Les six autres sujets ont eu un TE, mais ne sont pas devenues enceintes. On a mesuré les concentrations d'ORGALUTRAN® chez chacune de ces 13 patientes, pour s'assurer qu'il n'y avait pas eu de problèmes d'observance, mais les résultats ont indiqué que le traitement avait été suivi correctement.

Dans le groupe traité à la buséréline, 3 (1,3 %) des sujets ont eu une hausse de la LH pendant le traitement agoniste parmi lesquels le cycle a été interrompu chez un sujet. Les deux autres patientes ont eu un TE et l'une d'entre elles est devenue enceinte.

Dans l'étude 103-001, pendant le traitement avec ORGALUTRAN®, 7 sujets (3,5 %) ont eu une valeur de LH ≥ 10 UI/L. Un TE a été effectué chez chacune de ces 7 femmes; deux d'entre elles ont eu une grossesse viable, alors qu'une femme a fait une fausse-couche. Dans le groupe traité à la leuporéline, un sujet (1,0 %) a eu une hausse de la LH pendant le traitement agoniste. Ce sujet a eu un TE, suivi d'une grossesse viable.

Certains effets secondaires rapportés dans les études mentionnées ci-dessus étaient liés au traitement d'hyperstimulation ovarienne contrôlée en vue d'une procréation médicalement assistée (PMA) : douleurs abdominales, syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), grossesse ectopique et avortement naturel. Le taux global de SHO était de 3,5 % dans le groupe traité avec ORGALUTRAN® et de 4,8 % dans les groupes comparateurs.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë en fonction de la dose ont été réalisées sur le rat et le macaque de Buffon, au moyen d'une administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Après l'administration i.v. d'acétate de ganirelix, la dose maximale approximative tolérée était de 1,0 mg/kg chez le rat et de 3,0 mg/kg chez le singe. Après l'injection s.-c. de doses allant jusqu'à 40 mg/kg, l'acétate de ganirelix a été bien toléré : on n'a constaté aucune mortalité ni aucun signe clinique de toxicité générale dans les études de toxicité aiguë menées chez le rat et le macaque de Buffon. Des réactions au point d'injection s.-c. et des changements pathologiques se sont produits à des doses ≥ 1 mg/kg/jour, la gravité des manifestations étant liée à la dose.

Toxicité chronique et subchronique

Lors des études de toxicité chronique et subchronique, aucun signe clinique de toxicité générale n'était présent chez la souris, le rat et le singe, à aucune des doses s.-c. évaluées, à savoir jusqu'à 10 mg/kg s.-c., dans les études de toxicité de deux semaines, jusqu'à 5 mg/kg s.-c., dans les études de toxicité de 13 semaines et jusqu'à 2,5 mg/kg s.-c., dans les études de toxicité chronique de six mois. Les effets pharmacologiques sur les organes reproducteurs avaient déjà été observés, après une administration s.-c. de 0,1 mg/kg/jour (la plus faible dose évaluée dans la plupart des études de toxicité chroniques et subchroniques).

Reproduction et effet tératogène

Les études de toxicité sur la reproduction, chez des rates, ont montré que l'administration d'une dose s.-c. de 2,5 mcg/kg/jour a entraîné une légère baisse de la fertilité. L'administration s.-c. de doses ≥ 100 mcg/kg/jour à des rats mâles et femelles, pendant 13 semaines, a causé l'infertilité chez tous les animaux traités. Après 20 semaines de temps de récupération, l'accouplement et la fertilité des deux sexes étaient comparables à ceux du groupe ayant reçu l'excipient, ce qui révélait la réversibilité des effets sur les capacités reproductrices.

L'exposition d'un fœtus à l'acétate de ganirelix pendant l'organogenèse n'a eu aucun effet tératogène. À des doses ≥ 10 mcg/kg/jour chez le rat et ≥ 30 mcg/kg chez le lapin, une augmentation de la résorption de la progéniture a été observée.

Cancérogénicité

Il n'y a pas eu d'études de toxicité menées à long terme chez les animaux pour évaluer le potentiel carcinogène du ganirelix. L'acétate de ganirelix n'a pas provoqué d'effet mutagène lors du test d'Ames (*S. typhimurium* et *E. coli*) ou n'a pas produit d'aberrations chromosomiques au cours d'études *in vitro* utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois ou des cellules de la moelle osseuse de souris.

Mutagénicité

Comme l'a montré une série de tests *in vitro* et *in vivo* pour la détection des effets mutagènes et clastogènes, le ganirelix ne possède pas de propriétés génotoxiques.

Toxicité particulière

La libération locale d'histamine pourrait causer une réaction directement au point d'injection. Deux études de sensibilisation ont été menées, au cours desquelles des injections intradermiques d'acétate de ganirelix ont été administrées. Globalement, la réponse à la dose d'amorce d'Org 37462 était comparable aux réponses observées dans les tests de préinduction et les études comparatives contrôlées. Après une administration s.-c., des signes d'irritation, dont la gravité était liée à la dose, ont été observés au point d'injection dans le groupe traité à l'acétate de ganirelix, et se sont manifestés sous forme d'enflures et de décoloration de la peau. Dans les groupes recevant un placebo, des signes d'irritation au point d'injection se sont parfois manifestés. L'issue de tolérance locale a révélé qu'une administration s.-c. quotidienne d'acétate de ganirelix était bien tolérée.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ORGALUTRAN®

Injection de ganirelix

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ORGALUTRAN®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ORGALUTRAN®**.

Pourquoi ORGALUTRAN® est-il utilisé?

- ORGALUTRAN® est indiqué pour prévenir la formation de pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes soumises à une hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC). On peut ainsi contrôler la libération des ovules de manière à ce que celle-ci se produise au moment le plus favorable à la conception.

Comment ORGALUTRAN® agit-il?

L'ingrédient médicinal d'ORGALUTRAN® est l'acétate de ganirelix, qui bloque les effets d'une hormone produite par votre corps appelée gonadolibérine (GnRH). La gonadolibérine est une hormone qui contrôle d'autres hormones, les gonadotrophines, dont font partie l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH). Chez la femme, la FSH est nécessaire à la croissance et au développement des follicules dans les ovaires. Les follicules sont de petits sacs ronds qui contiennent les ovules. La LH, quant à elle, est nécessaire à la libération des ovules mûrs par les follicules et les ovaires (c.-à-d. l'ovulation). ORGALUTRAN® bloque l'action de la GnRH dans le but de faire cesser la libération de gonadotrophines, surtout la LH.

Quels sont les ingrédients dans ORGALUTRAN®?

Ingrédient médicinal : acétate de ganirelix.
Ingrédients non médicinaux : acide acétique glacial, eau pour injection et mannitol (le tout ajusté à un pH de 5,0 au moyen d'acide acétique ou d'hydroxyde de sodium).

ORGALUTRAN® est disponible sous la forme posologique suivante :

Solution stérile de ganirelix (sous forme d'acétate de ganirelix) à 250 mcg/0,5 mL.

Ne prenez pas ORGALUTRAN® si :

- vous êtes allergique à l'acétate de ganirelix ou à tout autre ingrédient d'ORGALUTRAN®, y compris le caoutchouc naturel sec/latex pouvant être présent dans l'embout protecteur d'aiguille;
- vous avez une hypersensibilité à tout produit contenant de la GnRH ou à tout analogue de la GnRH, notamment l'acétate de leuprolide et l'acétate de goséréline;
- vous êtes atteinte d'une maladie du rein d'intensité modérée ou grave;
- vous êtes atteinte d'une maladie du foie d'intensité modérée ou grave;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ORGALUTRAN®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous pesez moins de 50 kg (110 lb) ou plus de 90 kg (198 lb).

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse extra-utérine :

On dit qu'il s'agit d'une grossesse « extra-utérine » lorsque le fœtus se développe à l'extérieur de l'utérus. Vous êtes plus susceptible d'avoir une grossesse extra-utérine si vous faites appel à la procréation assistée. Votre médecin réalisera une échographie au début de votre grossesse pour confirmer que l'embryon se trouve bien dans l'utérus.

Anomalies congénitales :

Le risque d'anomalies congénitales peut être légèrement plus élevé après un traitement de l'infertilité.

Allergies :

Si vous avez des allergies, dites-le à votre médecin. Votre médecin décidera si vous devez faire l'objet d'une surveillance plus étroite pendant le traitement. Si vous présentez une allergie grave, comme un angiœdème ou une anaphylaxie, ORGALUTRAN® pourrait ne pas vous convenir. Si vous souffrez d'une allergie grave, dites-le à votre médecin. Des réactions allergiques ont été rapportées dans le cadre du traitement au moyen d'ORGALUTRAN®. Cessez de prendre ORGALUTRAN® et consultez un médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- difficulté à respirer ou à avaler;
- urticaire;
- enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge;
- éruption cutanée.

Comme l'embout protecteur d'aiguille de ce médicament peut contenir du caoutchouc naturel sec/latex, lequel entre en contact avec le produit, des réactions allergiques peuvent survenir.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :

Pendant ou après une stimulation hormonale des ovaires, il se peut que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne se manifeste. Il se produit au moment où un très grand nombre de follicules commencent à croître. Votre médecin sera à l'affût de ce problème, mais vous devriez lui dire si vous avez :

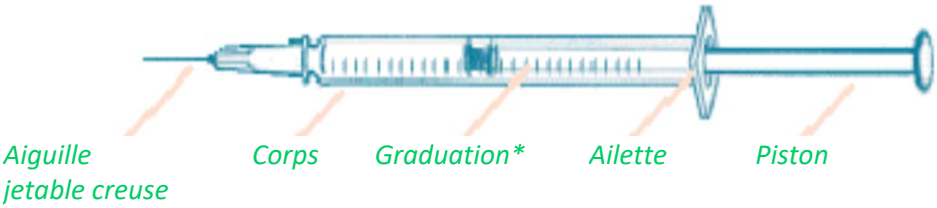
- le ventre enflé;
- une gêne ou une douleur abdominale;
- des nausées;
- de la diarrhée;
- de la difficulté à respirer.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Comment prendre ORGALUTRAN® :

- ORGALUTRAN® sera prescrit par un médecin qui a de l'expérience dans le traitement de l'infertilité.
- Vous devez toujours vous conformer exactement aux instructions de votre médecin en ce qui a trait à l'emploi d'ORGALUTRAN®.
- Consultez votre médecin si vous ne savez pas exactement comment utiliser ORGALUTRAN®.
- L'efficacité et l'innocuité d'ORGALUTRAN® n'ont pas été évaluées chez les femmes au-delà de trois cycles consécutifs.
- Vous devez vous injecter ORGALUTRAN® sous la peau, une fois par jour, selon les directives de votre médecin.
- Il doit être injecté à peu près au même moment que les produits contenant de la FSH. Cependant, vous ne devez pas mélanger les produits et vous devez prendre soin de vous les injecter à des endroits différents sur le corps.
- Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez vous injecter ORGALUTRAN®.
- Informez-vous auprès de votre médecin quant au risque de réactions possibles à ORGALUTRAN®.
- Votre médecin fera le suivi de votre traitement au moyen d'échographies.
- Suivez les « Instructions » ci-dessous pour savoir comment vous injecter ORGALUTRAN®.

Figure 1



Instructions

- <u>Point d'injection</u>

ORGALUTRAN® est offert en seringues préremplies. Il doit être injecté lentement, tout juste sous la peau, préférablement dans le haut de la jambe. Examinez ORGALUTRAN® avant de l'utiliser. Ne l'utilisez pas si le liquide dans la seringue est trouble ou contient des particules. Vous pourriez remarquer des bulles d'air dans la seringue préremplie. C'est normal et il n'est pas nécessaire d'éliminer les bulles d'air. Suivez attentivement les instructions ci-dessous. Vous pouvez vous injecter ORGALUTRAN® vous-même ou demander à quelqu'un d'autre de le faire pour vous. Ne mélangez ORGALUTRAN® à aucun autre médicament.

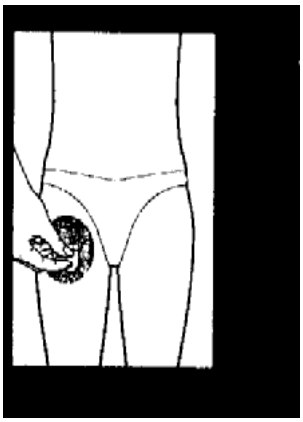
- <u>Préparation du point d'injection</u>

Lavez-vous bien les mains au savon et à l'eau.

Figure 2

Frottez légèrement le point d'injection avec un tampon de coton imbibé de désinfectant (de l'alcool à friction, par exemple) pour éliminer toute bactérie présente sur la peau. L'endroit le plus pratique pour faire une injection sous-cutanée est la partie supérieure de la cuisse. Nettoyez une zone d'à peu près 5 cm (2 po) à l'endroit où vous insérerez l'aiguille. Laissez sécher le désinfectant pendant au moins une minute avant de continuer.

Figure 3



- <u>Insertion de l'aiguille</u>

Prenez la seringue en pointant l'aiguille vers le bas. Retirez le capuchon de l'aiguille.
Pincez la peau entre le pouce et l'index pour former un gros bourrelet.

Figure 4

Enfoncez l'aiguille à la base de la peau pincée, à un angle de 45° à 90° par rapport à la surface de la peau. Variez le point d'injection pour chaque injection quotidienne.

- Vérification de la position de l'aiguille

Tirez légèrement le piston de la seringue pour vérifier si l'aiguille est placée correctement. Si du sang apparaît dans la seringue, cela veut dire que la pointe de l'aiguille a pénétré dans un vaisseau sanguin. Dans ce cas, n'injectez pas ORGALUTRAN®. Retirez la seringue, placez un tampon de coton imbibé de désinfectant au point d'injection et appuyez. Le saignement devrait cesser en une ou deux minutes. N'utilisez pas cette seringue, mais jetez-la conformément aux directives à ce sujet. Faites une autre injection avec une nouvelle seringue.

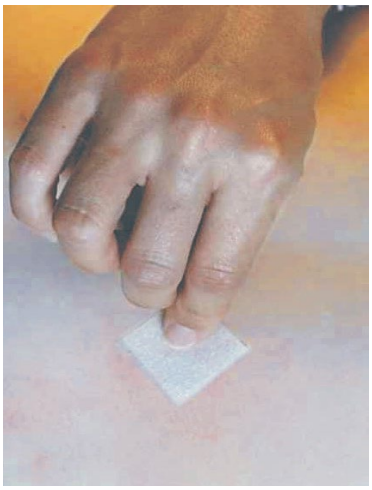
- Injection d'ORGALUTRAN®

Enfoncez le piston lentement d'un mouvement régulier. Il faut procéder ainsi pour injecter ORGALUTRAN® correctement sans endommager les tissus de la peau.

- Retrait de la seringue

Retirez la seringue d'un coup, puis appuyez sur le point d'injection avec un tampon de coton imbibé de désinfectant (*voir l'image ci-dessous*). *N'utilisez chaque seringue qu'une seule fois. Jetez la seringue utilisée conformément aux directives à ce sujet.*

Figure 5



Dose habituelle :

250 mcg d'ORGALUTRAN®, une fois par jour (le contenu d'une seringue de 0,5 mL préremplie).

Surdosage :

Si vous injectez plus d'ORGALUTRAN® qu'il ne le faut, contactez votre médecin.

Si vous pensez que vous avez pris trop d'ORGALUTRAN®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié une injection, administrez-la aussitôt que possible. Ne vous injectez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Si vous êtes en retard de plus de 6 heures (le résultat étant que l'intervalle entre deux injections sera de plus de 30 heures), faites l'injection aussitôt que possible et contactez ensuite votre médecin pour lui demander conseil.

Si vous avez d'autres questions à propos de l'emploi de ce produit, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ORGALUTRAN®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ORGALUTRAN®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, on compte les suivants :

- Rougeurs, enflure au point d'injection;
- Maux de tête;
- Nausées;
- Étourdissements;
- Fatigue et malaise (sensation générale de ne pas être en forme);
- Douleur abdominale;
- Bouffées de chaleur;
- Douleur;
- Saignements vaginaux.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS RARE			
Réaction allergique : difficulté à respirer ou à avaler, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, éruption cutanée.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Grossesse extra-utérine (fœtus se développant à l'extérieur de l'utérus) **:** saignements vaginaux ou pertes vaginales légères, crampes ou douleurs abdominales, vertiges ou évanouissement, douleur aux épaules.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Fausse-couche (interruption de la grossesse) **:** crampes ou douleurs abdominales, saignements vaginaux, écoulement de liquides ou de tissus par le vagin.			√
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) : enflure abdominale, malaise ou douleur à l'abdomen, nausées, diarrhée, difficulté à respirer.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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

Conservez-le à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

Gardez le produit dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

Ne l'utilisez pas après la date de péremption inscrite sur l'emballage et sur l'étiquette.

Examinez la seringue avant l'emploi. N'utilisez que les seringues contenant une solution claire, exempte de particules et provenant d'emballages intacts.
Chaque seringue est à usage unique.

Pour en savoir davantage au sujet d'ORGALUTRAN® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.organon.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent dépliant a été rédigé par Organon Canada Inc.

Dernière révision : 10 janvier 2025

® N.V Organon. Utilisée sous licence.
© 2025 Organon Canada Inc. Tous droits réservés.