



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juin 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 20 octobre 2006 (JO du 23 décembre 2008)

ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5ml

B/1 seringue préremplie en verre (CIP : 355 301-8)

B/5 seringues préremplies en verre (CIP : 355 302-4)

MSD France

ganirélix

Code ATC (2012) : H01CC01 (antagoniste de la GnRH)

Liste I

Médicament soumis à surveillance particulière.

Médicament soumis à une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou en gynécologie-obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme.

Dates de l'A.M.M. (procédure centralisée) : 17 mai 2000.

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

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

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

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions : selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), cette spécialité a fait l'objet de 3 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données

Actualisation des données disponibles depuis le précédent avis

➤ Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec l'indication, réalisées aux posologies recommandées et référencées ci-dessous^{1,2,3,4}. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

➤ Tolérance

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2007 au 1^{er} mars 2010. L'analyse des données recueillies a donné lieu à des modifications du RCP notamment de la rubrique effets indésirables (très rares cas de réactions d'hypersensibilité) (cf annexe)

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{5,6,7}.

Au total ces données ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes, l'ovulation prématurée par survenue d'un pic de LH doit être prévenue : en effet elle peut entraîner un abandon du cycle de stimulation.

ORGALUTRAN entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables d'Orgalutran est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autre antagoniste de la GnRH, agonistes de la GnRH).

Le service médical rendu par ORGALUTRAN **reste important**.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

¹ Stadtmauer L.A. *et al.* The impact of a gonadotropin-releasing hormone antagonist on gonadotropin ovulation induction cycles in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Fertil. Steril.* 2011; 1: 216-20

² Ertunc D. *et al.* Gonadotropin-releasing hormone antagonist use in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2010; 4: 1179-84

³ Lainas T.G. *et al.* Flexible GnRH antagonist versus flare-up GnRH agonist protocol in poor responders treated by IVF : a randomized controlled trial. *Human Reprod.* 2008 ; 23 : 1355-58

⁴ Bonduelle M. *et al.* Large prospective, pregnancy and infant follow-up trial assures the health of 1 000 fetuses conceived after treatment with the GnRH antagonist ganirelix during controlled ovarian stimulation. *Human reprod.* 2010; 6: 1433-40

⁵ Al Inany *et al.* Goadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2011, Issue 5.

⁶ Kosmas I.P. *et al.* Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2008 ; 2: 367-72

⁷ Bodri D. *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors : a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2011; 1: 164-9

- Rectificatifs de l'AMM

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|--|---|--|--|---|---|--|
| 4.1. Indications thérapeutiques | Prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). Dans les études cliniques, Orgalutran® a été utilisé en association avec une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (FSH). | | | | | 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) <u>ou la corifollitropine alfa, stimulant folliculaire à action prolongée.</u> |
| 4.2. Posologie et mode d'administration | Orgalutran® doit être uniquement prescrit par un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'infertilité. <i>Posologie :</i> Orgalutran® est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les patientes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH peut commencer au 2ème ou au 3ème jour des règles. Orgalutran® (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 6ème jour de l'administration de FSH. Le début du traitement par Orgalutran® peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, bien que l'expérience clinique soit | Orgalutran® doit être uniquement prescrit par un spécialiste <u>avant de l'expérience</u> dans le traitement de l'infertilité. <i>Posologie :</i> Orgalutran® est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les patientes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH peut commencer au 2ème ou au 3ème jour des règles. Orgalutran® (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 6ème jour de l'administration de FSH. Le début du traitement par Orgalutran® peut être retardé en l'absence de croissance | | Orgalutran® doit être uniquement prescrit par un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de l'infertilité. <i>Posologie</i> Orgalutran® est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les patientes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH peut commencer au 2ème ou au 3ème jour des règles. Orgalutran® (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant <u>le 5ème ou le 6ème jour de l'administration de FSH en fonction de la réponse ovarienne, c'est à dire du nombre et de la taille des follicules en croissance</u> | Orgalutran® ne doit être prescrit que par un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de l'infertilité. <i>Posologie</i> Orgalutran® est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH peut commencer au 2ème ou au 3ème jour des règles. Orgalutran® (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 5ème ou le 6ème jour de l'administration de FSH en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance | Orgalutran® ne doit être prescrit que par un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de l'infertilité. <i>Posologie</i> Orgalutran® est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH <u>ou la corifollitropine alfa</u> peut commencer au 2 ^{ème} ou au 3ème jour des règles. Orgalutran® (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 5ème ou le 6ème jour de l'administration de FSH <u>ou le 5ème ou le 6ème jour suivant l'administration de la</u> |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|----------|--|---|---|---|---|---|
| | <p>basée sur un début de traitement par Orgalutran® au 6ème jour de l'administration de FSH. 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.</p> <p>Les ajustements de dose de FSH doivent être basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur la quantité d'estradiol circulant (voir Section 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). Le traitement quotidien par Orgalutran® doit être poursuivi jusqu'au jour où un nombre suffisant de follicules de taille adéquate est obtenu. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de Gonadotrophine Chorionique Humaine (hCG). En raison de la demi-vie du ganirelix, le délai entre deux injections d'Orgalutran®, et le délai entre la dernière injection d'Orgalutran® et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 h, car autrement, un pic prématuré de LH risque de survenir. Par conséquent, <u>quand</u></p> | <p>folliculaire, bien que l'expérience clinique soit basée sur un début de traitement par Orgalutran® au 6ème jour de l'administration de FSH. 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.</p> <p>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 <u>taux</u> d'estradiol circulant (voir <u>rubrique</u> 5.1). Le traitement quotidien par Orgalutran® doit être poursuivi jusqu'au jour où un nombre suffisant de follicules de taille adéquate est obtenu. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de Gonadotrophine Chorionique Humaine (hCG). En raison de la demi-vie du ganirelix, le délai entre deux injections d'Orgalutran®, et le délai entre l'injection d'Orgalutran® et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 h, car autrement, un pic prématuré de LH risque de survenir. Par conséquent, <u>quand</u></p> | | <p><u>et/ou du taux d'estradiol circulant.</u></p> <p>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® <u>au 5ème ou</u> au 6ème jour de l'administration de FSH. 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.</p> <p>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 où un nombre suffisant de follicules de taille adéquate est obtenu. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de Gonadotrophine Chorionique Humaine (hCG). En raison de la demi-vie du ganirelix, le délai entre deux injections d'Orgalutran®, et le délai entre la dernière injection d'Orgalutran® et l'injection</p> | <p>et/ou du taux d'estradiol circulant.</p> <p>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 5ème ou au 6ème jour de l'administration de FSH. 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.</p> <p>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 <u>d'obtention d'un</u> nombre suffisant de follicules de taille adéquate. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de Gonadotrophine Chorionique Humaine (hCG). <u>Moment de la dernière injection</u></p> <p>En raison de la demi-vie du ganirelix, le délai entre deux injections d'Orgalutran®,</p> | <p><u>corifollitropine alfa. Le jour d'initiation du traitement par Orgalutran® est déterminé</u></p> <p>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 5ème ou au 6ème jour <u>de la stimulation.</u> 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.</p> <p>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</p> |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|----------|---|---|---|--|--|--|
| | <p>Orgalutran® est injecté au cours de la matinée, le traitement avec Orgalutran® devra être poursuivi pendant toute la période de traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation.</p> <p>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.</p> <p>Orgalutran® s'est avéré sûr et efficace chez les patientes ayant eu plusieurs cycles de traitement. Le besoin d'un maintien de la phase lutéale pendant les cycles sous Orgalutran® n'a pas été étudié. Dans les études cliniques, le maintien de la phase lutéale a été fait selon les pratiques habituelles du centre d'étude.</p> <p>Sujets présentant une pathologie rénale ou hépatique : il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran® chez les sujets présentant une pathologie rénale ou hépatique. En conséquence, aucune recommandation spécifique de dose ne peut être donnée (voir Section 4.3 Contre-indications).</p> <p>Mode d'administration :</p> | <p>Orgalutran® est injecté au cours de la matinée, le traitement avec Orgalutran® devra être poursuivi pendant toute la période de traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation.</p> <p>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.</p> <p>Orgalutran® s'est avéré sûr et efficace chez les patientes 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 <u>support</u> de la phase lutéale a été fait selon les pratiques habituelles du centre d'étude.</p> <p>Sujets présentant une pathologie rénale ou hépatique : il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran® chez les sujets présentant une pathologie rénale ou hépatique. En conséquence, aucune recommandation spécifique de dose ne peut être donnée (voir <u>rubrique</u> 4.3).</p> <p>Mode d'administration :</p> | | <p>d'hCG ne doivent pas dépasser 30 h, car autrement, un pic prématuré de LH risque de survenir. Par conséquent, <u>quand Orgalutran® est injecté au cours de la matinée</u>, le traitement avec Orgalutran® devra être poursuivi pendant toute la période de traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation.</p> <p><u>Quand Orgalutran® est injecté au cours de l'après-midi</u>, la dernière injection d'Orgalutran® devra être faite dans l'après-midi, la veille du jour de déclenchement de l'ovulation.</p> <p>Orgalutran® s'est avéré sûr et efficace chez les patientes ayant eu plusieurs cycles de traitement.</p> <p>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.</p> <p>Sujets présentant une pathologie rénale ou hépatique : il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran® chez les sujets présentant une pathologie rénale ou</p> | <p><u>ainsi que celui</u> entre la dernière injection d'Orgalutran® et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 heures, <u>dans le cas contraire</u>, un pic prématuré de LH risque de survenir. <u>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.</u></p> <p><u>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.</u></p> <p>Orgalutran® s'est avéré sûr et efficace chez les femmes ayant eu plusieurs cycles de traitement.</p> <p>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.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> <u>Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Orgalutran® dans la population pédiatrique.</u></p> | <p>Gonadotrophine Chorionique Humaine (hCG).</p> <p><i>Moment de la dernière injection</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Orgalutran® s'est avéré sûr et efficace chez les femmes ayant eu plusieurs cycles de traitement.</p> <p>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</p> |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|--------------------------------|---|---|---|--|--|--|
| | 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. | 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. | | hépatique. En conséquence, aucune recommandation spécifique de dose ne peut être donnée (voir rubrique 4.3). <i>Mode d'administration</i> 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. | <u>Insuffisances rénale et hépatique</u> <u>Les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran® chez ces sujets.</u> En conséquence, <u>l'utilisation d'Orgalutran® est contre indiquée chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).</u> <i>Mode d'administration</i> 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. | selon les pratiques habituelles du centre d'étude <u>ou selon le protocole clinique.</u> <i>Population pédiatrique</i> Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Orgalutran® dans la population pédiatrique. <i>Insuffisances rénale et hépatique</i> Les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran® chez ces sujets. En conséquence, l'utilisation d'Orgalutran® est contre indiquée chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3). <i>Mode d'administration</i> Orgalutran® doit être administré par voie sous-cutanée de préférence dans la cuisse. Pour éviter une lipodystrophie, le point d'injection doit être changé d'une injection à l'autre. La patiente ou son partenaire, peuvent réaliser eux-mêmes les injections d'Orgalutran®, à condition qu'ils aient été convenablement formés et qu'ils aient accès à un avis compétent. |
| 4.3. Contre-indications | • Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. | • Hypersensibilité <u>à la substance active</u> ou à l'un | | | | |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|--|---|--|--|---|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à la Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH. Pathologie modérée ou sévère du rein ou du foie. Grossesse ou allaitement. | <p>des excipients.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à la Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH. Pathologie modérée ou sévère <u>des fonctions rénale ou hépatique.</u> Grossesse ou allaitement. | | | | |
| 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi | <p>Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes d'allergie. En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran® n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques d'allergie sévère. 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 la gonadotrophine. Le SHSO devra être traité de façon symptomatique, par exemple par du repos, une injection par voie intraveineuse d'une solution d'électrolytes ou de colloïdes et de l'héparine. La sécurité et l'efficacité d'Orgalutran® n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (voir aussi Section 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et</p> | <p>Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes <u>de prédispositions allergiques.</u> En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran® n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques <u>importants d'allergie.</u> Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par la gonadotrophine. Le SHO devra 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. <u>L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) peut être plus élevée qu'après des</u></p> | <p>Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes de prédispositions allergiques. En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran® n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques importants d'allergie. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par la gonadotrophine. Le SHO devra 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. <u>Etant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des FIV, présentent souvent des anomalies tubaires,</u></p> | | <p>– Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes de prédisposition allergique. En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran® n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques importants d'allergie.</p> <p>– Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par une gonadotrophine. Le SHO doit être traité de façon symptomatique, par exemple par du repos, une perfusion par voie intraveineuse d'une solution d'électrolytes ou de colloïdes et de l'héparine.</p> <p>– Etant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des</p> | |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|----------|---|--|--|---|--|---|
| | Section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). | <p><u>conceptions spontanées. Ceci semble dû à des différences au niveau des caractéristiques des parents (par exemple âge de la mère, qualité du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples. Dans des études cliniques portant sur plus de 1000 nouveaux-nés, il a été démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés suite à une HOC utilisant Orgalutran® était comparable à celle rapportée après HOC utilisant un agoniste de la GnRH.</u></p> <p>La sécurité et l'efficacité d'Orgalutran® n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (voir aussi rubriques 5.1 et 5.2).</p> | <p><u>l'incidence des grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce que la grossesse est intra-utérine.</u></p> <p>L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) peut être plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Ceci semble dû à des différences au niveau des caractéristiques des parents (par exemple âge de la mère, qualité du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples. Dans des études cliniques portant sur plus de 1000 nouveaux-nés, il a été démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés suite à une HOC utilisant Orgalutran® était comparable à celle rapportée après HOC utilisant un agoniste de la GnRH.</p> <p>La sécurité et l'efficacité d'Orgalutran® n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (voir aussi rubriques 5.1 et 5.2).</p> | | <p>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.</p> <p>– L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) peut être plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Ceci semble dû à des différences au niveau des caractéristiques des parents (par exemple âge de la mère, qualité du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples. Dans des études cliniques portant sur plus de 1000 nouveaux-nés, il a été démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés suite à une HOC utilisant Orgalutran® était comparable à celle rapportée après HOC utilisant un agoniste de la GnRH.</p> <p>– La sécurité et l'efficacité d'Orgalutran® n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (voir aussi rubriques 5.1 et 5.2).</p> <p>– <u>Ce médicament contient</u></p> | |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|--|---|---|---|---|--|---|
| | | | | | <u>du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par injection, c'est-à-dire sans « sodium ».</u> | |
| 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions | Les interactions d'Orgalutran® avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. La possibilité d'interactions avec des médicaments communément utilisés, y compris les produits libérant de l'histamine, ne peut pas être exclue. | <u>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.</u> La possibilité d'interactions avec des médicaments communément utilisés, y compris les produits libérant de l'histamine, ne peut pas être exclue. | | | | |
| 4.6. Grossesse et allaitement | Aucune donnée clinique sur les grossesses exposées n'est disponible. Chez les animaux, une exposition au ganirelix au moment de l'implantation a résulté en une résorption de la portée (voir Section 5.3. Données de sécurité pré-clinique). On ignore la pertinence de ces données chez l'homme. 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 Section 4.3. Contre-indications). | <u>Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du ganirelix chez la femme enceinte.</u> Chez les animaux, une exposition au ganirelix au moment de l'implantation a abouti à une résorption de la portée (voir <u>rubrique</u> 5.3). On ignore la pertinence de ces données chez l'homme. 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 <u>rubrique</u> 4.3). | | | <u>Fécondité</u> <u>Le ganirelix est utilisé chez les femmes traitées par hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée. Le ganirelix est utilisé pour prévenir les pics prématurés de LH qui pourraient autrement survenir chez ces femmes pendant la stimulation ovarienne. Pour la posologie et la méthode d'administration, voir la rubrique 4.2.</u> <u>Grossesse</u> 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 | |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|---|--|--|---|---|---|---|
| | | | | | ignore la pertinence de ces données chez l'homme. <u>Allaitement</u> On ignore si le ganirelix est excrété dans le lait maternel. L'utilisation d'Orgalutran® est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3). | |
| 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines | Les effets d'Orgalutran® sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. | Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. | | | | |
| 4.8. Effets indésirables | Orgalutran® peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). Dans les études cliniques, une heure après l'injection, l'incidence d'une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenue au moins une fois, par cycle de traitement, a été de 12% chez les patientes traitées par Orgalutran® et de 25% chez les patientes traitées par voie sous-cutanée avec un agoniste de la GnRH. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration. Les effets indésirables communs (> 1%) rapportés dans les études cliniques sont des céphalées et des | <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Orgalutran® peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). <u>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.</u> Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration. <u>Des malaises ont été rapportés chez 0,3% des</u> | | <u>Des essais cliniques menés sur 1589 patients ayant débuté le traitement par Orgalutran® au 6ème jour de la stimulation, ont mis en évidence les effets indésirables listés ci-dessous et ont permis d'en déterminer l'incidence.</u> <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Orgalutran® peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). Dans les études cliniques, 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 | Des essais cliniques menés sur 1589 patientes ayant débuté le traitement par Orgalutran® au 6ème jour de la stimulation, ont mis en évidence les effets indésirables listés ci-dessous et ont permis d'en déterminer l'incidence. <u>La liste ci-dessous présente tous les effets indésirables chez les femmes traitées par Orgalutran® basés sur l'expérience des études cliniques conformément au système classe-organe MedDRA et à la fréquence : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100). La fréquence de l'hypersensibilité (très rare, <1/10 000) est issue de l'expérience post-marketing.</u> <u>Affections du système</u> | <u>Des essais cliniques menés sur 1589 patientes ayant débuté le traitement par Orgalutran® au 6ème jour de la stimulation, ont mis en évidence les effets indésirables listés ci-dessous et ont permis d'en déterminer l'incidence.</u> La liste ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les femmes traitées par Orgalutran® en association avec la FSHrec ovarienne. <u>Des effets indésirables similaires sont attendus avec Orgalutran® utilisé en association avec la corifollitropine alfa pour la stimulation ovarienne. Les effets indésirables sont classés</u> conformément au |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|----------|---|--|---|--|--|--|
| | <p>nausées. Les effets indésirables peu fréquents (< 1%) rapportés dans les études cliniques sont des sensations vertigineuses, une asthénie et des malaises. Une aggravation d'un eczéma pré-existant a été rapportée chez un sujet après la 1^{ère} administration d'Orgalutran®. Les autres effets indésirables rapportés sont liés au traitement par hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, par exemple: douleurs abdominales, SHSO, grossesse ectopique et fausse-couche.</p> | <p><u>patientes.</u> <u>Affections du système immunitaire</u> <u>De très rares cas de réactions d'hypersensibilité, incluant divers symptômes tels que rash, gonflement du visage et dyspnée ont été rapportés chez des patientes traitées par Orgalutran® associé à la FSH.</u> Une aggravation d'un eczéma pré-existant a été rapportée chez un sujet après la 1^{ère} administration d'Orgalutran®. <u>Affections du système nerveux</u> <u>Céphalées (0,4%).</u> <u>Affections gastro-intestinales</u> <u>Nausées (0,5%).</u> Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'<u>hyperstimulation</u> ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, <u>notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHO (voir également rubrique 4.4), grossesse ectopique et avortement spontané.</u></p> | | <p>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. Des malaises ont été rapportés chez 0,3 % des patientes. <u>Affections du système immunitaire</u> De très rares cas de réactions d'hypersensibilité, incluant divers symptômes tels que rash, gonflement du visage et dyspnée ont été rapportés chez des patientes traitées par Orgalutran® associé à la FSH. Une aggravation d'un eczéma pré-existant a été rapportée chez un sujet après la 1^{ère} administration d'Orgalutran®. <u>Affections du système nerveux</u> Céphalées (0,4 %). <u>Affections gastro-intestinales</u> Nausées (0,5 %). Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHO (voir également rubrique 4.4), grossesse ectopique et avortement</p> | <p><u>immunitaire</u> <u>Très rare :</u> Des cas de réactions d'hypersensibilité, incluant divers symptômes tels que rash, gonflement du visage et dyspnée ont été rapportés chez des patientes traitées par Orgalutran® associé à la FSH. Une aggravation d'un eczéma pré-existant a été rapportée chez un sujet après la <u>première</u> administration d'Orgalutran®. <u>Affections du système nerveux</u> <u>Peu fréquent :</u> Céphalées (0,4 %). <u>Affections gastro-intestinales</u> <u>Peu fréquent :</u> Nausées (0,5 %). <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> <u>Très fréquent :</u> Orgalutran® peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). Dans les études cliniques, une heure après l'injection, 12 % des patientes traitées par Orgalutran® et 25 % des patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous-cutanée ont rapporté une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenue au moins une fois par cycle de</p> | <p>système classe organe MedDRA et à la fréquence : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100). La fréquence de l'hypersensibilité (très rare, <1/10 000) est issue de l'expérience post-marketing. <u>Affections du système immunitaire</u> Très rare : Des cas de réactions d'hypersensibilité, incluant divers symptômes tels que rash, gonflement du visage et dyspnée ont été rapportés chez des patientes traitées par Orgalutran® <u>associé à la FSH.</u> Une aggravation d'un eczéma pré-existant a été rapportée chez un sujet après la première administration d'Orgalutran®. <u>Affections du système nerveux</u> Peu fréquent : Céphalées (<u>0,4 %</u>). <u>Affections gastro-intestinales</u> Peu fréquent : Nausées (<u>0,5 %</u>). <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : Orgalutran® peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). Dans les études cliniques, une heure</p> |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|-----------------------|--|---|---|---|--|---|
| | | | | spontané. | traitement. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration. Peu fréquent : des malaises ont été rapportés chez 0,3 % des patientes. Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHO (voir également rubrique 4.4), grossesse ectopique et avortement spontané. | après l'injection, 12 % des patientes traitées par Orgalutran® et 25 % des patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous-cutanée ont rapporté une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenue au moins une fois par cycle de traitement. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration. Peu fréquent : des Malaises ont été rapportés chez 0,3 % des patientes. Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHO (voir également rubrique 4.4), grossesse ectopique et avortement spontané. |
| 4.9. Surdosage | Un surdosage chez l'homme peut aboutir à une action prolongée. En cas de surdosage, le traitement par Orgalutran® doit être arrêté (temporairement). 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 | Un surdosage peut aboutir à une action prolongée . En cas de surdosage, le traitement par Orgalutran® doit être arrêté (temporairement). 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 | | | | |

| Rubrique | AMM du 17 mai 2000 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/12): décision de la Commission Européenne du 04 juin 2007 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/14): décision de la Commission Européenne du 18 janvier 2008 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/16): décision de la Commission Européenne du 20 janvier 2010 | Renouvellement (EMA/H/C/274/R/18): décision de la Commission Européenne du 10 mai 2010 | Variation de type II (EMA/H/C/274/II/19): décision de la Commission Européenne du 27 janvier 2011 |
|----------|--|---|---|---|--|---|
| | 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 l'hypotension et la bradycardie, après administration intraveineuse de ganirelix avec, respectivement, plus de 1 et 3 mg/kg. | 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. | | | | |