

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **ORGALUTRAN®**

(Injection d'acétate de ganirelix)

250 µg de ganirelix/0,5 mL

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

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland QC H9H 4M7
Canada

Date de révision :
Le 1^{er} novembre 2011

Numéro de la demande : 143402

® Marque déposée de N.V. Organon, utilisée sous licence.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

Orgalutran®
(Injection d'acétate de ganirelix)
250 µg de ganirelix/0,5 mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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® (injection d'acétate de ganirelix) 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 l'administration d'Orgalutran®.

Pharmacocinétique

Le tableau I résume les paramètres de pharmacocinétique d'Orgalutran® 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 µg.

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

	t_{max} h	t_{1/2} h	C_{max} ng/mL	ASC ng-h/mL	Cl L/h	V_d L
Orgalutran® dose unique	1,1 (0,3)	12,8 (4,3)	14,8 (3,2)	96 (12)	2,4 (0,2) [†]	43,7 (11,4) [†]
Orgalutran® doses multiples	1,1 (0,2)	16,2 (1,6)	11,2 (2,4)	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-∞}; doses multiples : ASC₀₋₂₄
V_d Volume de distribution
[†] Administration intraveineuse
Cl Clairance = dose/ASC_{0-∞}
* Clairance apparente

Absorption

La moyenne géométrique de la biodisponibilité absolue d'Orgalutran®, après une injection s.-c. unique de 250 µg, 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 µg 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 µg, 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 µg 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 µg 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 µg 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 µg 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).

INDICATIONS

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

CONTRE-INDICATIONS

Orgalutran® (injection d'acétate de ganirelix) est contre-indiqué dans les circonstances suivantes :

- hypersensibilité connue à Orgalutran®, à l'un de ses ingrédients ou à tout autre peptide semblable (notamment la GnRH ou d'autres analogues de la GnRH).
- grossesse confirmée ou soupçonnée.
- insuffisance hépatique ou rénale modérée ou grave.

MISES EN GARDE

Orgalutran[®] (injection d'acétate de ganirelix) 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 l'éventualité d'une grossesse. L'innocuité d'Orgalutran[®] pendant la grossesse n'a pas été établie (voir CONTRE-INDICATIONS).

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 ($\geq 10 \mu\text{g/kg/jour}$ chez le rat et $\geq 30 \mu\text{g/kg/jour}$ chez le lapin), on a observé une augmentation de la résorption de la progéniture. On n'a constaté aucun effet lié au traitement, au niveau de la fécondité ou des caractéristiques physiques ou comportementales chez la progéniture de rates traitées par 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.

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 (SHSO) peut se déclarer pendant ou après la stimulation ovarienne. Le SHSO 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 ou l'administration d'héparine.

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 démontré 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.

PRÉCAUTIONS

Générales

Aucune formation d'anticorps anti-ganirelix n'a été signalée à la suite de l'administration d'Orgalutran® (injection d'acétate de ganirelix). Toutefois, avec d'autres analogues de la GnRH, une hypersensibilité, la formation d'anticorps et des réactions anaphylactiques aiguës ont été signalées.

Des cas très rares de réaction d'hypersensibilité, incluant divers symptômes dont les éruptions cutanées, l'enflure du visage et la dyspnée, ont été signalés chez des patientes traitées au moyen d'Orgalutran® et de la FSH.

L'utilisation d'Orgalutran® chez des patientes ayant des symptômes allergiques actifs n'a pas été évaluée, par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite de telles patientes. L'emballage de ce produit contient du latex naturel, ce qui pourrait entraîner des réactions allergiques.

L'efficacité et l'innocuité d'Orgalutran® n'ont pas été évaluées 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.

Analyses de laboratoire

La seule valeur anormale pertinente, relevée en laboratoire, a été une numération granulocytaire neutrophile $\geq 8,3$ ($\times 10^9/L$) 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.

Interactions médicamenteuses

Des études formelles, *in vivo* ou *in vitro*, sur les interactions médicamenteuses n'ont pas été menées. Puisque 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.

Utilisation chez les femmes qui allaitent

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

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été évaluées chez les enfants.

Utilisation chez les personnes âgées

Les études cliniques portant sur Orgalutran® ne comprenaient pas un nombre suffisant de femmes âgées de 65 ans ou plus.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité d'Orgalutran® (injection d'acétate de ganirelix) 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 II présente les effets indésirables 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, et qui sont survenus à une incidence ≥ 1 % chez les sujets traités avec Orgalutran®.

TABLEAU II – Incidence des événements indésirables courants (≥ 1 % chez les sujets traités avec Orgalutran®) [groupe où tous les sujets ont été traités]

Classement de l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe	Groupe	
	Orgalutran® (N = 872)	Buséréline (N = 236)
Terme préféré	Tout n (%)	Tout 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 site de l'injection		
Réaction au site de l'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.

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Au cours de la surveillance postcommercialisation, des cas très rares de réaction d'hypersensibilité, incluant divers symptômes dont les éruptions cutanées, l'enflure du visage et la dyspnée, ont été signalés chez des patientes traitées au moyen d'Orgalutran® et de la FSH.

ABUS OU DÉPENDANCE

Il n'y a eu aucun rapport d'abus ou de dépendance pour Orgalutran® (injection d'acétate de ganirelix).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage d'Orgalutran® (injection d'acétate de ganirelix) n'a été rapporté chez l'humain.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Avant de commencer un traitement avec Orgalutran® (injection d'acétate 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).

Après avoir entrepris un traitement avec la FSH, aux jours 2 ou 3 du cycle, 250 µg 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.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

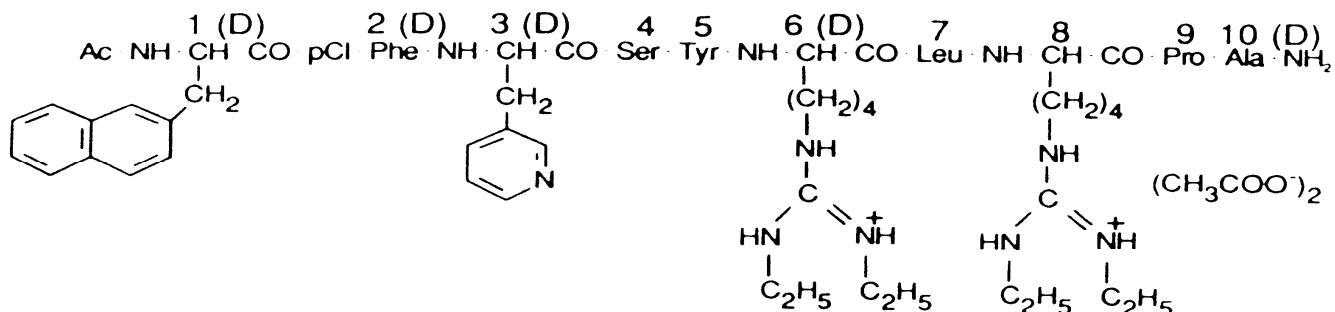
Dénomination commune : Acétate de ganirelix

Nom chimique : D-Alaninamide, N-acétyl-3-(2-naphthalényle)-D-alanyl-4-chloro-D-phénylalanyle-3-(3-pyridinyle)-D-alanyl-L-séryle-L-tyrosyle-N⁶-[(éthylamino)(éthylimino)méthyle]-D-lysyle-L-leucyle-N⁶-[(éthylamino)(éthylimino)méthyle]-L-lysyle-L-prolyle-, diacétate (sel)

Formule moléculaire : base anhydride libre de C₈₀H₁₁₃N₁₈O₁₃Cl,
sel hydraté de C₈₀H₁₁₃N₁₈O₁₃Cl • xCH₃CO₂H • yH₂O,
où 2 ≤ x ≤ 3 et y ≤ 10.

Poids moléculaire : 1 570,4 (base anhydride libre)

Formule structurelle :



Apparence physique : 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)

Composition

Orgalutran® se présente sous forme d'une solution aqueuse claire, incolore, stérile et prête à l'emploi, conçu pour une administration SOUS-CUTANÉE seulement. Chaque seringue préremplie de 0,5 mL contient de l'acétate de ganirelix équivalant à 250 µg de ganirelix, de l'acide acétique glacial, du mannitol et de l'eau pour injection, le tout ajusté à un pH de 5,0 au moyen d'acide acétique ou d'hydroxyde de sodium.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

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

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Orgalutran® (injection d'acétate de ganirelix) se présente sous forme de :

seringues de verre préremplies de 1 mL, à usage unique, contenant de l'acétate de ganirelix équivalant à 250 µg de ganirelix/0,5 mL. Chaque seringue préremplie d'Orgalutran® est munie d'une aiguille de calibre 27 x ½ po et est présentée dans un emballage-coque.

Offert en boîtes d'une seringue préremplie.

L'emballage de ce produit contient du latex naturel, ce qui pourrait entraîner des réactions allergiques.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Veillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à utiliser ce médicament.

- Gardez ce dépliant. Vous pourriez devoir le consulter de nouveau.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel : vous ne devez pas le partager avec d'autres personnes. Il pourrait leur faire du tort, même si leurs symptômes sont pareils aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave, ou si vous remarquez des effets indésirables qui ne sont pas indiqués dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Ce dépliant traite des sujets suivants :

1. Raisons d'utiliser Orgalutran®
2. Effets d'Orgalutran®
3. Ce que contient Orgalutran®
4. Aspect d'Orgalutran® et contenu de l'emballage
5. Circonstances dans lesquelles Orgalutran® ne doit pas être employé
6. Mises en garde et précautions
7. Comment utiliser Orgalutran®
8. Effets indésirables possibles
9. Conservation d'Orgalutran®

1. RAISONS D'UTILISER ORGALUTRAN®

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

2. EFFETS D'ORGALUTRAN®

L'ingrédient médicamenteux d'Orgalutran® est l'acétate de ganirelix, antagoniste de la gonadolibérine (GnRH). La gonadolibérine est une hormone produite par le corps humain qui exerce un effet régulateur sur la libération d'autres hormones, appelées gonadotrophines (hormone lutéinisante

[LH] et hormone folliculostimulante [FSH]). Orgalutran® bloque l'action de la GnRH dans le but de faire cesser la libération de gonadotrophines, surtout la LH.

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.).

3. CE QUE CONTIENT ORGALUTRAN®

L'ingrédient actif est l'acétate de ganirelix.

Les ingrédients non actifs sont l'acide acétique, le mannitol, de l'eau pour injection et l'hydroxyde de sodium.

4. ASPECT D'ORGALUTRAN® ET CONTENU DE L'EMBALLAGE

Orgalutran® est offert en emballages de 1 seringue préremplie. Chaque seringue contient 0,25 mg d'acétate de ganirelix dans 0,5 mL de solution aqueuse stérile, prête à l'emploi, claire et incolore. Orgalutran® doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée).

5. CIRCONSTANCES DANS LESQUELLES ORGALUTRAN® NE DOIT PAS ÊTRE EMPLOYÉ

N'employez pas Orgalutran® dans les circonstances suivantes :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'acétate de ganirelix ou à tout autre ingrédient non actif d'Orgalutran®.
- Vous êtes allergique au latex naturel, étant donné que l'emballage d'Orgalutran® contient du latex naturel qui pourrait causer des réactions allergiques.
- Vous avez une hypersensibilité à tout produit contenant de la gonadolibérine (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 ou du foie d'intensité modérée ou grave.
- Vous êtes enceinte.

6. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Orgalutran® doit faire l'objet d'une ordonnance, et la patiente doit être prise en charge par un médecin qui a de l'expérience dans le traitement de l'infertilité.

Avant d'utiliser Orgalutran[®], informez votre médecin si l'une des conditions suivantes s'applique dans votre cas :

- Vous êtes enceinte ou vous allaitez
- Vous avez une allergie ou traversez un épisode allergique
- Vous prenez actuellement, ou avez pris récemment, d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre
- Vous pesez moins de 50 kg ou plus de 90 kg

Il se peut que l'incidence des grossesses ectopiques soit plus élevée chez les femmes qui se soumettent 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.

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 aux caractéristiques des parents qui ont recours aux traitements de fertilité (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. L'incidence des malformations congénitales après une TPA avec l'Orgalutran[®] n'est pas différente de celle obtenue après l'utilisation d'autres analogues de la GnRH au cours d'une TPA.

7. COMMENT UTILISER ORGALUTRAN[®]

Vous devez toujours vous conformer exactement aux instructions de votre médecin en ce qui a trait à l'emploi d'Orgalutran[®]. En cas d'incertitude sur la manière de procéder, consultez votre médecin.

Si vous dépassez la dose d'Orgalutran[®] prescrite, communiquez avec votre médecin.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre pharmacien, le service des urgences de l'hôpital le plus près ou avec un centre antipoison.
--

Orgalutran[®] (0,25 mg) doit être injecté quotidiennement, tout juste sous la peau, conformément aux instructions reçues.

Orgalutran® et un produit contenant la FSH devraient être utilisés à peu près à la même heure. Cependant, les préparations ne doivent pas être mélangées et les injections doivent être effectuées à des endroits différents sur la peau.

Le traitement quotidien par Orgalutran® doit être suivi pendant la durée prescrite par votre médecin. Votre médecin peut déterminer cette durée au moyen de l'échographie.

Instructions



Aiguille jetable creuse	Corps	Graduation*	Ailette	Piston
-------------------------	-------	-------------	---------	--------

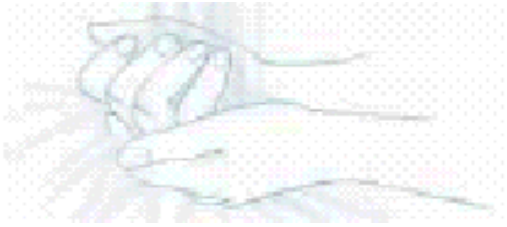
Site de l'injection

Orgalutran® est offert en seringues préremplies. Il doit être injecté lentement, tout juste sous la peau, préférablement dans le haut de la jambe.

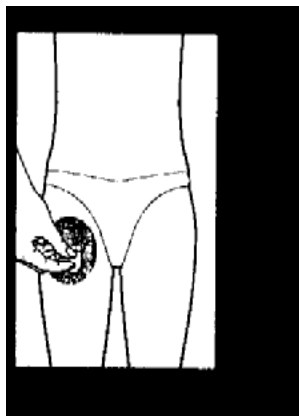
Examinez la solution avant de l'utiliser. Ne l'utilisez pas si elle est trouble ou contient des particules. Si vous vous administrez les injections vous-même ou si c'est votre partenaire qui le fait, suivez les instructions très attentivement. Ne mélangez Orgalutran® à aucun autre médicament.

Préparation du site de l'injection

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



Frottez légèrement le site de l'injection avec un tampon de coton imbibé de désinfectant (de l'alcool à friction, par exemple), pour éliminer toute bactérie de la surface de la peau. L'endroit le plus pratique pour faire une injection sous-cutanée est la partie supérieure de la cuisse. Nettoyez à peu près 5 cm (2 po) autour du point de pénétration de l'aiguille et laissez sécher le désinfectant pendant au moins une minute avant de continuer.



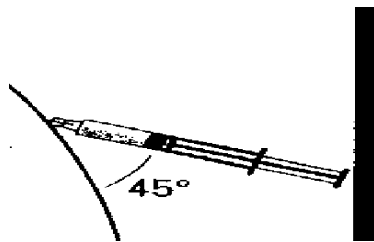
Pour enfoncer l'aiguille

Tenez la seringue pointée vers le haut et enlevez la gaine protectrice de l'aiguille.

Pincez une bonne étendue de peau entre un doigt et le pouce.

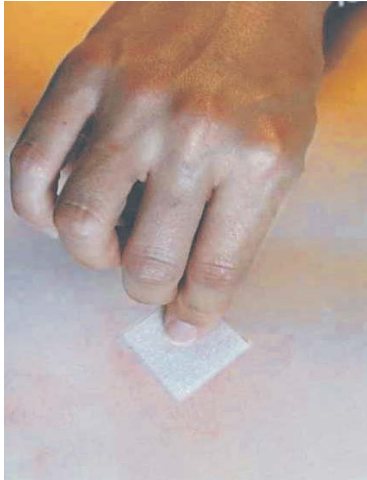


Enfoncez l'aiguille à la base de la peau pincée, à un angle de 45° à 90° par rapport à la surface de la peau. Varier le site d'injection chaque fois.



Pour vérifier si vous avez la bonne 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[®], mais retirez la seringue, placez un tampon de coton imbibé de désinfectant au site de l'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.

Pour injecter la solution

Après avoir vérifié la position de l'aiguille, telle que décrite ci-dessus, appuyez lentement et régulièrement sur le piston, de manière à injecter la solution correctement et à ne pas endommager la peau.

Pour retirer la seringue

Retirez la seringue d'un coup et appuyez à l'endroit de la piqûre avec un tampon de coton imbibé de désinfectant (voir le diagramme ci-dessus).

N'utilisez la seringue préremplie qu'une seule fois et jetez-la ensuite conformément aux directives à ce sujet.

Si vous injectez plus d'Orgalutran[®] qu'il ne le faut :

Contactez votre médecin.

Si vous oubliez de vous donner l'injection d'Orgalutran[®] :

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

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.

8. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Comme tous les médicaments, Orgalutran[®] peut entraîner des effets secondaires ou des réactions indésirables.

L'administration d'Orgalutran[®] pourrait causer des réactions cutanées, notamment des rougeurs, avec ou sans enflure, au site de l'injection. Ces réactions cutanées disparaissent normalement dans les quatre heures qui suivent l'injection.

Parmi les autres effets secondaires possibles, on trouve des maux de tête, des nausées, des étourdissements, de l'asthénie (perte ou manque de force et d'énergie) et des malaises (mal dans sa peau).

D'autres effets secondaires, s'étant manifestés lors de traitements d'hyperstimulation ovarienne contrôlée, sont les douleurs abdominales, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), une grossesse ectopique (situation où l'embryon fécondé s'attache à une trompe de Fallope plutôt que dans l'utérus) et une fausse-couche.

Pendant ou après une stimulation hormonale des ovaires, il se peut que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne se manifeste. C'est un problème rare, qui se produit quand un trop grand nombre de follicules (partie de l'ovaire qui contient des ovules) se développent, causant une distension abdominale, des douleurs ou des malaises abdominaux, des nausées, la diarrhée et, parfois, des difficultés à respirer. Si vous présentez ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin, car le SHSO est un effet indésirable très grave qui pourrait nécessiter un traitement en milieu hospitalier.

Dans un cas, une patiente atteinte d'eczéma a signalé une aggravation de celui-ci après la première dose d'Orgalutran®

Les effets d'Orgalutran® sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Si vous remarquez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

9. CONSERVATION D'ORGALUTRAN®

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

Ne le congélez pas. Conservez-le à la température ambiante, entre 15 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.

Ce médicament ne contient aucun agent de conservation. Pour cette raison, chaque seringue ne doit être utilisée qu'une seule fois et être jetée conformément aux directives à ce sujet.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Cette mesure favorisera la protection de l'environnement.

PHARMACOLOGIE

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 µg/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 DE₅₀ de 0,29 µg/rate, ce qui représente environ 1,4 µg/kg. La valeur de la DE₅₀ correspondante, pour un autre antagoniste de la GnRH, le détirelix, était de 2,1 µg/kg. Le cycle œstral est rapidement retourné à la normale après l'interruption du traitement.

Une dose s.-c. unique de 3 µg/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 (DE₅₀ de 40 µg/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 µg/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 37462 (2,5 µg/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 µg/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 par 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 et les systèmes respiratoire, cardiovasculaire, rénal et digestif.

Administré à des souris, Org 37462 (doses s.-c. allant de 0,1 à 1 000 µg/kg) a entraîné de légères augmentations liées à la dose (de 1,0 à 100 µg/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 µg/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 µg/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 CE₅₀ de l'histamine libérable (moyenne ± ET) pour Org 37462 et le détirelix, étaient de 17,8 ± 5,0 et de 0,21 ± 0,03 µg/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 µg/kg) et du détirelix (doses i.v. allant de 30 à 300 µg/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 (DE₅₀ et limites de l'IC à 95 %) était de 901 µg/kg (740-1 140) pour Org 37462 et de 41 µg/kg (22-54) 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 µg/kg ou doses i.v. de 0,1 à 100 µg/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 µg/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 respiratoire, le volume respiratoire courant, le volume respiratoire par minute, ainsi que la pO₂, la pCO₂ 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 µg/kg.

L'administration s.-c. d'Org 37462 (une série de doses allant de 1 à 1 000 µg/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 et les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et rénal.

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 qu'on pourrait 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. À cause 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 site de l'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.

TOXICOLOGIE

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 ou signe clinique de toxicité générale dans les études de toxicité aiguë menées chez le rat et le macaque de Buffon. Des réactions au site 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 µg/kg/jour a entraîné une légère baisse de la fertilité. L'administration s.-c. de doses ≥ 100 µg/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 µg/kg/jour chez le rat et ≥ 30 µg/kg chez le lapin, une augmentation de la résorption de la progéniture a été observée.

Pouvoir carcinogène

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 démontré 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 site de l'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 site d'injection dans le groupe traité à l'acétate de ganirelix, et se sont manifestés sous forme d'enflures et de dyschromie. Dans les groupes recevant un placebo, des signes d'irritation au site 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.

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité d'Orgalutran[®] (acétate de ganirelix injectable) 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 µg à 2 000 µg, 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 III]. 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'E₂ (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 µg, respectivement. On a constaté des pics sériques d'E₂ plus faibles, soit 823, 703 et 441 pg/mL, à des doses plus fortes d'Orgalutran®, soit 500, 1 000 et 2 000 µg, respectivement. Les taux les plus élevés de grossesse et d'implantation ont été obtenus pour la dose de 250 µg d'Orgalutran®, comme l'indique le tableau III.

TABLEAU III – 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 (µg) d'Orgalutran®

	62,5 µg	125 µg	250 µg	500 µg	1 000 µg	2 000 µg
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 hGC [‡] 5 ^e au 95 ^e 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 hGC [‡] 5 ^e au 95 ^e 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 [§]	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 (%)	7 (22,6)	17 (25,8)	25 (35,7)	8 (11,6)	9 (13,6)	2 (6,7)
par transfert, n (%)	7 (25,9)	17 (27,9)	25 (40,3)	8 (14,8)	9 (14,8)	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 hGC

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 µg, n = 5; 125 µg, n = 6; 250 µg, 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 µg (3/6 sujets) et de 250 µg (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 \geq 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 E₂), ainsi que chez les sujets ayant une réserve ovarienne diminuée (concentrations élevées de LH et de FSH, accompagnées de faibles taux d'E₂).

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 µg 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 IV.

TABLEAU IV – 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 hGC [‡]	1,6	1,7
5 ^e au 95 ^e centile	0,6-6,9	0,4-7,6
E ₂ sérique (pg/mL) le jour de la hGC [‡]	1190	2001
5 ^e au 95 ^e centile	373-3105	950-4394
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 (%) ^l	94 (20,3)	61 (30,8)
par transfert, n (%)	93 (23,3)	61 (34,3)
Taux d'implantation (%) [¶]	15,7 (29)	21,1 (30,4)

[‡] Valeurs médianes

[§] Limité aux sujets ayant reçu l'injection de hGC

[¶] 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 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 \geq 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 indésirables 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 par Orgalutran[®] et de 4,8 % dans les groupes comparateurs.

RÉFÉRENCES

- Antoine JM, Salat-Baroux J, Alvarez S, Cornet D, Tibi C, Mandelbaum J, Plachot M. Ovarian stimulation using human menopausal gonadotrophins with or without LHRH analogues in a long protocol for in-vitro fertilization: a prospective randomized comparison. *Hum Reprod* 1990;5:565-569.
- Bassil S, Godin PA, Stallaert S, Nisolle M, De Cooman S, Donez J, Gordts S. Ovarian hyperstimulation syndrome: a review. *Ass Reprod Rev* 1995;5:90-95.
- Berg van de-Helder AB, Helmerhorst FM, Blankhart A, Brand R, Waegemaekers C, Naaktgeboren N. Comparison of ovarian stimulation regimens for in vitro fertilization (IVF) with and without a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist: results of a randomized study. *J in Vitro Fert Embryo Transfer* 1990;7:358-362.
- Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-HFSH; gonaf-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997;12:21 33-39.
- Boerrigter PJ, de Bie JJ, Mannaerts BMJL, van Leeuwen BP, Passier-Timmermans DPJ. Obstetrical and neonatal outcome after controlled ovarian stimulation for IVF using the GnRH antagonist ganirelix. *Hum Reprod* 2002; 17: 2027-2034.
- Bonduelle M, Oberye J, Mannaerts B, Devroey P. Large prospective, pregnancy and infant follow-up trial assures the health of 1000 fetuses conceived after treatment with GnRH antagonist ganirelix during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2010; 25: 1433-1440.
- Chan RL, Chaplin MD. Plasma binding of LHRH and nafarelix acetate, a highly potent LHRH agonist. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;127:673-679.
- Chan RL, Ho W, Webb AS, LaFargue J, Nerenberg CA. Disposition of detirelix, a potent luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in rats and monkeys. *Pharm Res* 1988;5:335-340.
- Chan RL, Hsieh SC, Haroldsen PE, Ho W, Nestor JJ. Disposition of RS-26306, a potent luteinizing hormone-releasing hormone antagonist, in monkeys and rats after single intravenous and subcutaneous administration. *Drug Metab Dispos* 1991;19:858-864.
- Clayton RN. Gonadotrophin-releasing hormone: its actions and receptors. *J Endocrinol* 1989;120:11-19.
- Deckers GHJ, Graaf JH de, Kloosterboer HJ, Loozen HJJ. Properties of a potent LHRH antagonist (Org 30850) in female and male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;42:705-712.
- Devroey P, Mannaerts B, Smits J, Coelingh Bennink H, Van Steirteghem A. Clinical outcome of a pilot efficacy study on recombinant human follicle-stimulating hormone (Org 32489) combined with various gonadotrophin-releasing hormone agonist regimens. *Hum Reprod* 1994;9:1064-1069.

Devroey P, Tjandraprawira K, Mannaerts B, Coelingh Bennink H, Smits J, Bonduelle M, De Brabanter A, Van Steirteghem AC. A randomized, assessor-blind, group-comparative efficacy study to compare the effects of Normegon and Metrodin in infertile female patients undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:332-337.

Dor J, Ben-Shlomo I, Levrant D, Rudak E, Yunish M, Mashiach S. The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1,099 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992;58:986-990.

Ferraretti AP, Magli C, Feliciani E, Montanaro N, Gianaroli L. Relationship of timing of agonist administration in the cycle phase to the ovarian response to gonadotropins in the long down-regulation protocols for assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1996;65:114-121.

Hauschke D, Steinijans VW, Diletti D. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:S37-43.

Hedon B, Out HJ, Hugues JN, Camier B, Cohen J, Lopes P, Zorn JR, Heijden B van der, Coelingh Bennink HJT. Efficacy and safety of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) in infertile women pituitary-suppressed with triptorelin undergoing in-vitro fertilization: a prospective, randomized, assessor-blind, multicentre trial. *Hum Reprod* 1995;10:3102-3106.

Imoedemhe DA, Sigue AB, Pacpaco EA, Olazo AB. Successful use of the sperm motility enhancer 2-deoxyadenosine in previously failed human in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:53-56.

Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B, Coelingh Bennink H. First established pregnancy after controlled ovarian hyperstimulation with recombinant follicle stimulating hormone and the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Orgalutran®) *Hum Reprod* 1998;13:294-295.

Jones HW, Toner JP. The infertile couple. *N Engl J Med* 1993;329:1710-1715.

Jong de D, Macklon NS, Mannaerts B, Coelingh Bennik HJT, Fauser BCJM. High dose gonadotrophin-releasing hormone antagonist (ganirelix) may prevent ovarian hyperstimulation syndrome caused by ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13:573-575.

Karande VC, Jones GS, Veeck LL, Muasher SJ. High-dose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low-responder patients. *Fertil Steril* 1990;53:486-489.

Kingsland C, Tan SL, Bickerton N, Mason B, Campbell S. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study *Fertil Steril* 1992;57:804-809.

Kutscher B, Bernd M, Beckers T, Polymeropoulos EE, Engel J. Chemistry and molecular biology in the search for new LHRH antagonists. *Angew Chem Int Ed Engl* 1997;36:2148-2161.

Lee C-H, VanAntwerp D, Hedley L, Nestor JJ, Vickery BH. Comparative studies on the hypotensive effect of LHRH antagonists in anesthetized rats. *Life Sci* 1989;45:697-702.

Liu HC, Lai YM, Davis O, Berkeley AS, Graf M, Grifo J, Cohen J, Rosenwaks Z. Improved pregnancy outcome with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) stimulation is due to the improvement in oocyte quantity rather than quality. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:338-344.

Maroulis GB, Emery M, Verkauf BS, Saphier A, Bernhisel M, Yeko TR. Prospective randomized study of human menotropin versus a follicular and a luteal phase gonadotropin-releasing hormone analog-human menotropin stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991;55:1157-1164.

Nestor JJ, Tahilramani R, Ho TL, Goodpasture JC, Vickery BH, Ferrandon P. Potent gonadotropin releasing hormone antagonists with low histamine-releasing activity. *J Med Chem* 1992;35:3942-3948.

Oberye JLL, M.Sc., Mannaerts BMJL, Huisman JAM, Timmer, CJ, Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran®). Part II. Dose proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers, *Fertility and Sterility* 1999: 72:1006-1012.

Out HJ, Mannaerts BMJL, Driessen SGAJ, Coelingh Bennink HJT. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:2534-2540.

Rabinovici J, Rothman Paula, Monroe Scott E, Nerenberg C, Jaffe R. Endocrine effects and pharmacokinetic characteristics of a potent new gonadotropin-releasing hormone antagonist (ganirelix) with minimal histamine-releasing properties: Studies in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1220-1225.

Saito H, Sato F, Hirayama T, Saito T, Yoh M, Hiroi M. Effects of clomiphene citrate on serum hormone levels and endometrial thickness in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *Horm Res* 1991;35:39-44.

Strowitzki T, Kentenich H, Kiesel L, Neulen J, Bilger W. Ovarian stimulation in women undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer using recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) in non-down-regulated cycles. *Hum Reprod* 1995;10:3097-3101.

Vickery BH. Preclinical assessment of ganirelix, a third-generation LHRH antagonist with preferred pharmacological and pharmaceutical characteristics. *Contraception* 1992;46:127-129.

Webster BW, Cook AS, Garner CH. The Infertility evaluation. In: Heel BA, Webster BW, editors. *Handbook of the laboratory diagnosis and treatment of infertility*. CRC Press 1990; 1-9.

Wickings EJ, Eidne KA, Dixson AF, Hillier SG. Gonadotropin-releasing hormone analogs inhibit primate granulosa cell steroidogenesis via a mechanism distinct from that in the rat. *Biol Reprod* 1990;43:305-311.

The American Fertility Society, Society for Assisted Reproductive Technology. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1992 results generated from the American Fertility Society/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1994;62:1121-1128.

Medical Research International and Society for Assisted Reproductive Technology, The American Fertility Society. In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry *Fertil Steril* 1992;57:15-24.

Recombinant Human FSH Study Group. Clinical assessment of recombinant human follicle-stimulating hormone in stimulating ovarian follicular development before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;63:77-86.

Society for Assisted Reproductive Technology, the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1993 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1995;64:13-21.

Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1994 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1998;66:697-705.

Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1995 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1998;69:389-398.

