

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ovamex 0,25 mg/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 0,25 mg de ganirélix (sous la forme d'acétate de ganirélix) dans 0,5 ml de solution aqueuse. La substance active ganirélix (sous la forme acétate) (DCI) est un décapeptide synthétique doté d'une haute activité antagoniste vis-à-vis de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) naturellement présente dans l'organisme. Les acides aminés situés aux positions 1, 2, 3, 6, 8 et 10 du décapeptide GnRH naturel ont été substitués pour obtenir la N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰-GnRH, ayant un poids moléculaire de 1 570,3.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution aqueuse, limpide et incolore, ayant un pH compris entre 4,5 et 5,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le ganirélix est indiqué pour la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes sous hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre de techniques de procréation médicalement assistée (PMA).

Au cours d'études cliniques, le ganirélix a été utilisé en association avec l'hormone folliculostimulante humaine recombinante (FSH) ou avec la corifollitropine alfa, le stimulant folliculaire à action prolongée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le ganirélix ne doit être prescrit que par un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'infertilité.

Posologie

Le ganirélix est utilisé pour prévenir les pics prématurés de LH chez les femmes sous HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par FSH ou corifollitropine alfa peut débuter le 2^e ou 3^e jour des règles. Le ganirélix (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en débutant le traitement le 5^e ou 6^e jour suivant l'administration de FSH ou le 5^e ou 6^e jour suivant l'administration de corifollitropine alfa. Le jour du début du traitement par ganirélix dépend de la réponse ovarienne, c.-à-d. du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant. Le début du traitement par ganirélix peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, même si l'expérience clinique se base sur une instauration du traitement le 5^e ou 6^e jour de la stimulation.

Le ganirélix et la FSH doivent s'administrer plus ou moins au même moment. Néanmoins, les préparations ne doivent pas être mélangées et des sites d'injection différents doivent être utilisés.

Les ajustements de la dose de FSH doivent avoir lieu en fonction du nombre et de la taille des follicules en croissance, plutôt qu'en fonction du taux d'estradiol circulant (voir rubrique 5.1).

Le traitement quotidien par ganirélix doit se poursuivre jusqu'au jour où l'on obtient un nombre suffisant de follicules de taille adéquate. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration d'hCG (gonadotrophine chorionique humaine).

Moment de la dernière injection

En raison de sa demi-vie, le délai entre deux injections de ganirélix ainsi que le délai entre la dernière injection de ganirélix et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 heures, sinon un pic prématuré de LH pourrait survenir. Ainsi, lorsqu'on l'injecte le matin, le traitement par ganirélix doit se poursuivre pendant toute la période du traitement par la gonadotrophine, y compris le jour du déclenchement de l'ovulation. Lorsqu'on l'injecte l'après-midi, la dernière injection de ganirélix doit avoir lieu dans l'après-midi, la veille du jour du déclenchement de l'ovulation.

Le traitement par ganirélix s'est avéré sûr et efficace chez les femmes ayant reçu plusieurs cycles de traitement.

Le besoin d'un soutien de la phase lutéale pendant les cycles sous ganirélix n'a pas été étudié. Au cours des études cliniques, le soutien de la phase lutéale a eu lieu selon les pratiques habituelles des centres d'étude ou selon le protocole clinique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de ganirélix chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, car ils ont été exclus des études cliniques. L'utilisation de ganirélix est donc contre-indiquée chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de ganirélix chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, car ils ont été exclus des études cliniques. L'utilisation de ganirélix est donc contre-indiquée chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Il n'existe aucune utilisation pertinente de ganirélix au sein de la population pédiatrique.

Mode d'administration

Le ganirélix doit s'administrer par voie sous-cutanée, de préférence dans la cuisse. Le site d'injection doit varier d'une injection à l'autre afin d'éviter une lipoatrophie. La patiente ou son partenaire peuvent réaliser les injections de ganirélix s'ils ont été correctement formés et s'ils ont la possibilité de demander conseil à un professionnel.

Une/des bulle(s) d'air peuvent apparaître dans la seringue préremplie. Il s'agit d'un fait prévisible et il n'est pas nécessaire d'éliminer la/des bulle(s) d'air.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines) ou à tout autre analogue de la GnRH.
- Altération modérée ou sévère de la fonction rénale ou hépatique.
- Grossesse ou allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réaction d'hypersensibilité

Une prudence particulière est de rigueur chez les femmes présentant des signes et symptômes d'affections allergiques actives. Pendant la surveillance post-commercialisation, des cas de réactions d'hypersensibilité (tant généralisée que locale) ont été signalés avec le ganirélix, dès l'administration de la première dose. Ces événements ont inclus une anaphylaxie (y compris un choc anaphylactique), un angio-œdème et une urticaire (voir rubrique 4.8). Si l'on suspecte une réaction d'hypersensibilité, le traitement par ganirélix doit être arrêté et un traitement adéquat doit être administré. En l'absence d'expérience clinique, le traitement par ganirélix est déconseillé chez les femmes ayant des affections allergiques sévères.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut survenir pendant ou après une stimulation ovarienne. Le SHO doit être considéré comme un risque intrinsèque associé à la stimulation par une gonadotrophine. Le SHO doit faire l'objet d'un traitement symptomatique, p. ex. repos, perfusion intraveineuse de solutions d'électrolytes ou de colloïdes et héparine.

Grossesse extra-utérine

Etant donné que les femmes infertiles ayant recours à la procréation médicalement assistée, en particulier à la fécondation *in vitro* (FIV), présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses extra-utérines pourrait être plus élevée. Il est donc important d'obtenir une confirmation précoce par échographie de la localisation intra-utérine de la grossesse.

Malformations congénitales

Après le recours à des techniques de procréation médicalement assistée (PMA), l'incidence des malformations congénitales peut être plus élevée qu'après des conceptions spontanées. On pense que ce fait s'explique par des différences au niveau des caractéristiques parentales (p. ex. âge de la mère, caractéristiques du sperme) et une incidence plus élevée de grossesses multiples. Des études cliniques ayant évalué plus de 1 000 nouveau-nés ont démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés après une HOC par ganirélix était comparable à celle observée après une HOC par un agoniste de la GnRH.

Femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg

La sécurité et l'efficacité du ganirélix n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (voir également rubriques 5.1 et 5.2).

Sodium

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La possibilité d'interactions avec des médicaments fréquemment utilisés, notamment des médicaments libérant de l'histamine, ne peut pas être exclue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ganirélix chez la femme enceinte.

Chez l'animal, l'exposition au ganirélix au moment de l'implantation a induit une résorption de la portée (voir rubrique 5.3). On ignore la pertinence de ces données chez l'être humain.

Allaitement

On ne sait pas si le ganirélix est excrété dans le lait maternel.

L'utilisation de ganirélix est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Le ganirélix est utilisé pour le traitement de femmes sous hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de programmes de procréation médicalement assistée. Le ganirélix est utilisé pour prévenir les pics prématurés de LH qui pourraient survenir chez ces femmes pendant la stimulation ovarienne.

Pour la posologie et le mode d'administration, voir rubrique 4.2.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés au cours d'études cliniques chez des femmes traitées par ganirélix en association avec la FSHrec pour la stimulation ovarienne. On s'attend à la survenue d'effets indésirables similaires avec le ganirélix utilisé en association avec la corifollitropine alfa pour la stimulation ovarienne.

Tableau des effets indésirables

Conformément au système MedDRA, les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). La fréquence des réactions d'hypersensibilité (très rare, $< 1/10\,000$) a été déduite de la surveillance post-commercialisation.

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	FRÉQUENCE	EFFETS INDÉSIRABLES
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare	Réactions d'hypersensibilité (incluant éruption cutanée, œdème du visage, dyspnée, anaphylaxie (y compris choc anaphylactique), angio-œdème et urticaire) ¹ Aggravation d'un eczéma préexistant ²
<i>Affections du système nerveux</i>	Peu fréquent	Céphalées
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Peu fréquent	Nausées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Réaction cutanée locale au site d'injection (principalement rougeur, avec ou sans œdème) ³
	Peu fréquent	Malaise

¹ Des cas ont été signalés, dès l'administration de la première dose, chez des patientes traitées par ganirélix.

² Signalé chez une patiente après l'administration de la première dose de ganirélix.

- ³ Au cours d'études cliniques, une heure après l'injection, l'incidence de survenue d'au moins une réaction cutanée locale modérée ou sévère par cycle de traitement, signalée par les patientes, a été de 12 % chez les patientes traitées par ganirélix et de 25 % chez les patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous-cutanée. Les réactions locales disparaissent généralement dans les 4 heures suivant l'administration.

Description d'effets indésirables spécifiques

D'autres effets indésirables signalés sont associés au traitement d'hyperstimulation ovarienne contrôlée administré dans le cadre de la PMA, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHO (voir également rubrique 4.4), grossesse extra-utérine et avortement spontané.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03

1210 Bruxelles

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Chez l'être humain, un surdosage peut conduire à une durée d'action prolongée.

Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité aiguë du ganirélix. Des études cliniques ayant évalué l'administration sous-cutanée de doses uniques de ganirélix allant jusqu'à 12 mg n'ont mis en évidence aucun effet indésirable systémique. Au cours d'études de toxicité aiguë réalisées chez le rat et le singe, des symptômes de toxicité non spécifiques tels qu'une hypotension et une bradycardie, n'ont été observés qu'après l'administration intraveineuse de doses de ganirélix dépassant respectivement 1 et 3 mg/kg.

En cas de surdosage, le traitement par ganirélix doit être (temporairement) arrêté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues, antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines, code ATC : H01CC01.

Mécanisme d'action

Le ganirélix est un antagoniste de la GnRH, qui module l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique par une liaison compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse. Il en résulte une suppression rapide, profonde et réversible des gonadotrophines endogènes, sans la stimulation initiale induite par les agonistes de la GnRH. Après l'administration de doses multiples de 0,25 mg de ganirélix à des femmes volontaires, les concentrations sériques de LH, FSH et E2 ont diminué au maximum de 74 %, 32 % et 25 %, respectivement 4, 16 et 16 heures après l'injection. Les taux sériques hormonaux sont revenus aux valeurs observées avant le traitement dans les deux jours suivant la dernière injection.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patientes sous stimulation ovarienne contrôlée, la durée médiane du traitement par ganirélix était de 5 jours. Pendant le traitement par ganirélix, l'incidence moyenne d'élévations des taux de LH (> 10 UI/L) avec une élévation concomitante des taux de progestérone (> 1 ng/ml) a été de 0,3 à 1,2 %, contre 0,8 % pendant un traitement par agoniste de la GnRH. On a constaté une tendance à une incidence plus élevée d'augmentation des taux de LH et de progestérone chez les femmes ayant un poids corporel plus élevé (> 80 kg), mais aucun effet sur les résultats cliniques n'a été observé. Cependant, vu le faible nombre de patientes traitées à ce jour, un effet ne peut pas être exclu.

En cas de réponse ovarienne importante, résultant d'une exposition élevée aux gonadotrophines au début de la phase folliculaire ou d'une haute réactivité ovarienne, des pics prématurés de LH peuvent survenir avant le 6^e jour de stimulation. L'instauration du traitement par ganirélix le 5^e jour permet d'empêcher ces élévations prématurées de LH, sans compromettre les résultats cliniques.

Efficacité et sécurité cliniques

Au cours d'études contrôlées réalisées avec le ganirélix administré avec la FSH, en utilisant un protocole long d'agoniste de la GnRH comme référence, le traitement par ganirélix a induit une croissance folliculaire plus rapide pendant les premiers jours de la stimulation, mais la cohorte finale de follicules en croissance était légèrement plus petite et a produit en moyenne une quantité moins élevée d'estradiol. Ce profil différent de croissance folliculaire nécessite que les ajustements de la dose de FSH aient lieu en fonction du nombre et de la taille des follicules en croissance, plutôt qu'en fonction du taux d'estradiol circulant. Des études comparatives similaires avec la corifollitropine alfa en utilisant un antagoniste de la GnRH ou un protocole agoniste long, n'ont pas été réalisées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après des administrations sous-cutanées répétées de ganirélix (une injection quotidienne), les paramètres pharmacocinétiques étaient similaires à ceux observés après l'administration sous-cutanée d'une dose unique. Après l'administration répétée de 0,25 mg/jour, des taux plasmatiques à l'état d'équilibre d'environ 0,6 ng/ml ont été atteints en 2 à 3 jours.

L'analyse pharmacocinétique indique une relation inverse entre le poids corporel et les concentrations sériques de ganirélix.

Absorption

Après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 0,25 mg, les taux sériques de ganirélix augmentent rapidement et atteignent leur niveau maximal (C_{max}), soit environ 15 ng/ml, en 1 à 2 heures (t_{max}). Après une administration sous-cutanée, la biodisponibilité du ganirélix est d'environ 91 %.

Biotransformation

Le principal composant circulant dans le plasma est le ganirélix. Il s'agit également du principal composant présent dans l'urine. Les selles ne contiennent que des métabolites. Les métabolites sont de petits fragments peptidiques formés par hydrolyse enzymatique du ganirélix au niveau de sites limités. Le profil métabolique du ganirélix chez l'être humain est similaire à celui observé chez l'animal.

Élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est d'environ 13 heures et la clairance est d'environ 2,4 l/h. L'excrétion s'effectue par voie fécale (environ 75 %) et urinaire (environ 22 %).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de reproduction réalisées avec le ganirélix administré par voie sous-cutanée à des doses comprises entre 0,1 et 10 µg/kg/jour chez le rat et entre 0,1 à 50 µg/kg/jour chez le lapin, ont indiqué une augmentation de la résorption des portées dans les groupes recevant la dose la plus élevée. Aucun effet tératogène n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Mannitol
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide acétique glacial (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies en verre incolore de type I, contenant 0,5 ml d'une solution aqueuse, stérile et prête à l'emploi, fermées par un bouchon et une tige de piston en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Chaque seringue préremplie est munie d'une aiguille d'injection (27G) couverte d'un capuchon d'aiguille en caoutchouc synthétique qui entre en contact avec l'aiguille. Le capuchon de l'aiguille est protégé par une gaine pour aiguille en plastique rigide.

Disponible en boîtes contenant 1 ou 5 seringues préremplies, de la manière spécifiée ci-dessous :

- 1 seringue préremplie
- 5 seringues préremplies

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Inspecter la seringue avant l'utilisation. N'utiliser que les seringues contenant une solution limpide et sans particules, et provenant d'emballages intacts.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Theramex Ireland Ltd
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1,
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE600800

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 Juin 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2023

Date d'approbation : 11/2023