

MONOGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE

BRAVELLE™

(Urofollitropine pour injection purifiée)

Injection sous-cutanée ou intramusculaire

Gonadotropine

75 UI de stimulation FSH par fiole

Ferring Inc.
200 boulevard Yorkland
Bureau 800
North York (Ontario)
M2J 5C1

Date approuvée :
11 janvier 2008

N° de contrôle de la soumission : **115067**

Table des matières

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS À PRENDRE	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
DOSAGE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	14
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
CONSIGNES DE MANIPULATION SPÉCIALE	16
FORMES DOSIFIÉES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE	21
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS	24

BRAVELLE™

(Urofollitropine pour injection purifiée)

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voies d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicamenteux pertinents du point de vue clinique
Injection sous-cutanée ou intramusculaire	75 UI de stimulation FSH par fiole	Lactose monohydrate, polysorbate 20 (Tween 20), tampon de phosphate (hydrogénophosphate de disodium, heptahydrate et acide phosphorique)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) utilisée en conjugaison avec la hCG est indiquée pour :

- un développement folliculaire multiple (stimulation ovarienne contrôlée)
- une induction de l'ovulation chez les patientes qui ont reçu un inhibiteur pituitaire antérieur. Cela inclut les patientes qui ont suivi un régime de procédures de reproduction assistée.

Sélection des patientes

Généralités

Une attention spéciale doit être accordée au diagnostic d'infertilité dans la sélection des patientes pour un traitement de BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée).

1. Avant de procéder à un traitement de BRAVELLE™, une évaluation gynécologique et endocrinienne approfondie doit être effectuée, sauf chez les patientes inscrites à un programme de fécondation *in vitro* (FIV). L'évaluation peut inclure une hystérosalpingographie (pour écarter la possibilité de problèmes utérins et tubaires pathologiques). L'anovulation doit être confirmée par l'historique des menstruations, l'observation de la courbe de températures basales, les frottis vaginaux en séries, l'examen du mucus cervical, et l'analyse de progestérone sérique (ou d'urine), de prégnandiol urinaire et de prélèvement endométrial. Les patientes ayant un problème tubaire pathologique ne devraient recevoir l'urofollitropine que si elles sont inscrites à un programme de fécondation *in vitro*.
2. Les défaillances ovariennes primaires doivent être écartées par l'analyse des niveaux de gonadotrophine.
3. Un examen approfondi doit être effectué pour écarter la possibilité d'une grossesse peu avancée.

4. Les patientes qui se trouvent à un stade avancé de la vie reproductive sont plus prédisposées au carcinome de l'endomètre ainsi qu'aux troubles anovulatoires. Un diagnostic par dilatation du col et curetage doit toujours être pratiqué avant de commencer un traitement de BRAVELLE™ chez les patientes qui ont des saignements utérins anormaux ou d'autres symptômes d'anomalies endométriales.
5. L'évaluation du potentiel de fertilité du conjoint doit être incluse dans l'investigation.

Avant de commencer un traitement de BRAVELLE™ les patientes doivent être informées de la durée du traitement et qu'une surveillance étroite de leur état de santé sera requise. Les effets indésirables possibles (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES) et le risque de naissances multiples doivent être discutés.

Femmes enceintes

BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) est contre-indiquée pour les femmes enceintes.

Populations pédiatriques et gériatriques

BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) n'est pas utilisée pour les populations pédiatriques et gériatriques.

CONTRE-INDICATIONS

BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) est contre-indiquée pour les femmes qui présentent :

1. Un niveau élevé d'hormone folliculo-stimulante en circulation, indiquant une défaillance ovarienne primaire.
2. Une perturbation thyroïdienne et surrénalienne non contrôlée.
3. Une lésion intracrânienne organique comme une tumeur de l'hypophyse.
4. Une présence de toute cause d'infertilité autre que l'anovulation sauf si elles sont candidates à recevoir des procédures de reproduction assistée.
5. Des saignements anormaux d'origine indéterminée.
6. Des kystes ou une hypertrophie ovarienne d'origine autre que le syndrome des ovaires polykystiques.
7. Une hypersensibilité antérieure à l'urofollitropine.
8. BRAVELLE™ n'est pas indiquée chez les femmes enceintes ou allaitantes. Les données humaines sur les effets de BRAVELLE™ administrée pendant une grossesse sont limitées.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Généralités

BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) est un médicament qui ne doit être administré que par des médecins spécialisés dans le traitement des troubles de fertilité, et uniquement lorsque des installations pour les évaluations cliniques et endocriniennes appropriées sont disponibles. C'est une substance gonadotrope puissante, capable de causer des effets indésirables légers à graves chez les femmes. Le traitement à l'urofollitropine demande un certain investissement de temps de la part des médecins et des professionnels de soutien de la santé; son emploi exige la disponibilité d'installations de surveillance appropriées (voir à la section Essais de laboratoire). Ce médicament doit être utilisé avec grand soin chez les patientes.

La substance médicamenteuse de ce produit pharmaceutique est fabriquée à partir de l'urine humaine. Bien que le risque ne soit que théorique et qu'aucun cas de transmission d'un agent infectieux associé à l'utilisation de gonadotrophines dérivées de l'urine n'a été identifié, on ne peut complètement exclure le risque de transmission d'agents infectieux.

Hyperstimulation de l'ovaire pendant le traitement de BRAVELLE™ :

Hypertrophie ovarienne : un grossissement léger à modéré non compliqué de l'ovaire est observé dans environ 20 % des personnes traitées avec l'hormone folliculostimulante (FSH) et la gonadotrophine chorionique humaine (hCG); l'hypertrophie se résorbe généralement dans deux à trois semaines sans traitement.

Afin de minimiser les dangers associés à une hypertrophie anormale occasionnelle qui peut découler du traitement FSH - hCG, la plus faible dose susceptible de donner des résultats consistants doit être utilisée. Une surveillance étroite des réactions de l'ovaire contribue également à minimiser le risque d'hyperstimulation.

Si les ovaires sont anormalement hypertrophiés au dernier jour du traitement de BRAVELLE™, l'hormone hCG ne doit pas être administrée au cours du traitement; cela réduira les probabilités du syndrome d'hyperstimulation de l'ovaire.

Syndrome d'hyperstimulation de l'ovaire (SHSO) :

Le SHSO est une condition médicale distincte de l'hypertrophie non compliquée de l'ovaire. Le SHSO peut progresser rapidement pour devenir une condition médicale grave. Ce syndrome est caractérisé par une augmentation apparente notable de perméabilité vasculaire, résultant possiblement d'une accumulation rapide de fluide dans la cavité péritonéale, le thorax et potentiellement, le péricarde. Les signes précurseurs du développement du SHSO sont des douleurs pelviennes sévères, des nausées, des vomissements et la prise de poids. Les symptômes suivants ont été observés dans les cas de SHSO : douleurs abdominales, distension abdominale, symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, hypertrophie grave de l'ovaire, prise de poids, dyspnée et oligurie. L'évaluation clinique peut révéler une hypovolémie, une hémococoncentration, des déséquilibres électrolytiques, des

ascites, une hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax, une affliction pulmonaire aiguë et des incidents thromboemboliques (voir « Complications pulmonaires et vasculaires » ci-dessous. Des anomalies transitoires aux tests de fonction hépatique suggestives de dysfonction, possiblement accompagnées de transformation morphologique dans une biopsie du foie, ont été signalées en association avec le syndrome d'hyperstimulation de l'ovaire (SHSO).

Dans une étude clinique d'induction de l'ovulation, 6 femmes traitées avec BRAVELLE™ sur 72 (8,33 %) ont été frappées de SHSO et deux d'entre elles ont été classées des cas graves. Les cas de SHSO sont plus communs, plus graves et plus prolongés si la grossesse survient. SHSO se développe rapidement; aussi, les patientes doivent être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration de l'hormone hCG. Les incidences de SHSO sont observées le plus souvent après l'arrêt du traitement; elles sont au niveau le plus élevé environ 7 à 10 jours après le traitement. Généralement, dans les cas où le SHSO peut se développer avant l'administration de l'hormone hCG, celle-ci doit être refusée (voir à la section Essais de laboratoire).

Si un SHSO sévère se présente, le traitement doit cesser et la patiente doit être hospitalisée.

Un médecin chevronné dans le contrôle du syndrome, ou dans le contrôle des fluides et des déséquilibres électrolytiques doit être consulté.

Complications pulmonaires et vasculaires

Des problèmes pulmonaires graves (atélectasie, syndrome respiratoire aigu sévère) ont été signalés. De plus, des incidents thromboemboliques reliés avec le syndrome d'hyperstimulation de l'ovaire, ainsi que les incidents thromboemboliques distincts du syndrome, ont été signalés à la suite du traitement à l'urofollitropine. La thrombose et l'embolie intravasculaire, qui peuvent prendre naissance dans les veines comme dans les artères, sont susceptibles de réduire l'écoulement sanguin vers les organes critiques ou les extrémités. Les séquelles de tels incidents comprennent la thrombophlébite veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'occlusion des artères résultant dans une perte de membre. Dans des cas rares, les complications pulmonaires et les incidents thromboemboliques ont causé la mort.

Autres complications du système reproductif

Des ovulations multiples résultant en naissances multiples se produisent fréquemment à la suite du traitement aux hormones gonadotropines et hCG. Avant le traitement à la gonadotropine et hCG, la patiente et son conjoint doivent être informés de la possibilité de naissances multiples et des risques associés.

Les grossesses multiples se sont produites à la suite du traitement de BRAVELLE™ sous-cutanée et intramusculaire dans un essai clinique de l'induction de l'ovulation dans lequel BRAVELLE™ SC, BRAVELLE™ IM et un recombinant FSH avaient fait l'objet d'une comparaison directe. Les taux de grossesses multiples sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1				
Grossesses multiples - Effet principal signalé par les sujets répondants dans une étude d'induction de l'ovulation				
	BRAVELLE SC	BRAVELLE IM	Recombinant FSH SC	Valeur p
Paramètre (%)	N = 26	N = 28	N = 35	0,261
Nombre total de grossesses qui ont continué à terme	9 (34,6)	7 (25,0)	10 (28,6)	
Nombre total de grossesses multiples	6 (23,1)	2 (7,1)	4 (11,4)	
Uniques	3 (11,5)	5 (17,9)	6 (17,1)	
Jumeaux	4 (15,4)	0	2 (5,7)	
Triplés	2 (7,7)	0	0	
Quadruplés	0	1 (4,8)	2 (5,7)	
Quintuplés	0	0	0	
Sextuplés	0	1 (4,8)	0	

Les taux de grossesses multiples pour les études de *fécondation in vitro* (FIV) sont présentés au Tableau 2.

TABLEAU 2							
Grossesses multiples - Effet principal signalé par les sujets répondants dans des études de fécondation in vitro							
	Étude 1				Étude 2		
Paramètre (%)	BRAVELLE™ SC	BRAVELLE™ IM	Recombinant FSH SC	Valeur p	BRAVELLE™ SC	Recombinant FSH SC	Valeur p
	N = 56	N = 55	N = 56		N = 57	N = 59	
Nombre total de grossesses qui ont continué à terme	25 (44,6)	19 (32,2)	17 (29,3)	0,816	23 (40,3)	27 (45,8)	0,6179
Nombre total de grossesses multiples	7 (12,5)	9 (16,4)	9 (16,1)		8 (14,0)	11 (18,6)	
Uniques	18 (32,1)	10 (18,2)	8 (13,2)		15 (26,3)	16 (27,1)	
Jumeaux	5 (8,9)	7 (12,7)	7 (12,5)		5 (8,8)	10 (16,9)	
Triplés	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (3,6)		3 (5,3)	1 (1,7)	
Quadruplés	1 (1,8)	1 (1,8)	0		0	0	

Hypersensibilité / réactions anaphylactiques

L'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques associées avec l'administration de l'urofollitropine ont été signalées chez certaines patientes. Les réactions se présentaient sous la forme d'urticaire généralisée, d'œdème facial, d'œdème de Quincke et de dyspnée suggestive d'œdème de la glotte. La relation entre ces symptômes et les protéines urinaires non caractérisées est incertaine.

Fonction rénale et hépatique

L'innocuité et l'efficacité de BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) dans les cas d'insuffisance rénale et hépatique n'ont pas été étudiées.

Populations spéciales

Femmes allaitantes

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Parce que beaucoup de médicaments passent dans le lait maternel, et en raison de la possibilité de réactions indésirables graves à BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) chez le nourrisson, il faut choisir entre arrêter d'allaiter ou arrêter le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Surveillance et essais de laboratoire

Essais de laboratoire

L'analyse des niveaux d'œstradiol et l'échographie sont des techniques utiles pour surveiller la croissance et le développement des follicules, pour établir l'horaire d'administration de hCG et pour minimiser les risques du syndrome d'hyperstimulation de l'ovaire et de grossesses multiples.

La confirmation clinique de l'ovulation est déterminée par :

- (a) une augmentation de la température basale;
- (b) une augmentation de progestérone sérique, et
- (c) une menstruation à la suite du changement dans la température basale.

Utilisée conjointement avec les indices de production de progestérone, la visualisation échographique des ovaires permettra d'établir si l'ovulation s'est produite. L'ovulation est indiquée sur échographie par la présence de :

- (a) Fluide dans le cul-de-sac;
- (b) Stigmates de l'ovaire; et
- (c) Follicule écrasée.

En raison de la subjectivité des divers essais pour l'analyse de la maturation folliculaire et de l'ovulation, on ne peut souligner assez le fait que le médecin doit utiliser les tests avec lesquels il ou elle connaît à fond.

EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables au médicament à l'étude

Parce que les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très spécifiques, les incidences de réactions indésirables observées dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique; elles ne doivent pas être comparées aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les réactions indésirables observées dans les essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament à l'étude et pour estimer leur taux d'incidence.

L'innocuité de BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) a été étudiée dans trois essais cliniques comprenant un total de 251 patientes qui ont reçu BRAVELLE™, y compris 73 pour l'induction d'ovulation et 179 pour la fécondation *in vitro* (FIV).

Les événements indésirables ayant un taux d'incidence $\geq 1\%$ chez les patientes qui ont reçu BRAVELLE™ dans des essais cliniques sont présentés au Tableau 3.

TABLEAU 3 : INCIDENCES DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES $\geq 1\%$ SIGNALÉS AU COURS DE L'ESSAI CLINIQUE			
ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SYSTÈME ET APPAREILS DE L'ORGANISME / TERME PRÉFÉRÉ	BRAVELLE™SC N = 155	BRAVELLE™IM N = 96	RECOMBINANT SC N = 157
L'organisme dans sa totalité			
Hypertrophie de l'abdomen	2 (1,3 %)	1 (1,0 %)	4 (2,5 %)
Crampes abdominales	11 (7,1 %)	5 (5,2 %)	13 (8,3 %)
Abdomen plein	7 (4,5 %)	0 (0,0 %)	3 (1,9 %)
Douleur abdominale	7 (4,5 %)	4 (4,2 %)	10 (6,4 %)
Lésion accidentelle	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Réaction allergique	2 (1,3 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Lombalgie	2 (1,3 %)	0 (0,0 %)	3 (1,9 %)
Fièvre	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Syndrome grippal	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Maux de tête	22 (14,2 %)	13 (13,5 %)	18 (11,5 %)
Hémorragie au site d'injection	2 (1,3 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur au site d'injection	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,3 %)
Réaction au site d'injection	6 (3,9 %)	1 (1,0 %)	5 (3,2%)
Oedème au genou	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Malaise	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,9 %)
Algie cervicale	0 (0,0 %)	2 (2,1 %)	0 (0,0 %)
Douleur	10 (6,5 %)	7 (7,3 %)	3 (1,9 %)
Douleur pelvienne	4 (2,6 %)	4 (4,2 %)	5 (3,2%)
Cardiovasculaire			
Tachycardie	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Digestif			

TABLEAU 3 : INCIDENCES DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ≥ 1 % SIGNALÉS AU COURS DE L'ESSAI CLINIQUE			
ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SYSTÈME ET APPAREILS DE L'ORGANISME / TERME PRÉFÉRÉ	BRAVELLE TMSC N = 155	BRAVELLE TMIM N = 96	RECOMBINANT SC N = 157
Constipation	2 (1,3 %)	3 (3,1 %)	4 (2,5 %)
Diarrhées	2 (1,3 %)	2 (2,1 %)	2 (1,3 %)
Nausées	14 (9,0 %)	9 (9,4 %)	17 (10,8 %)
Vomissements	2 (1,3 %)	5 (5,2 %)	7 (4,5 %)
Métabolique / nutritionnel			
Déshydratation	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Musculo-squelettique			
Troubles articulaires	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Nerveux			
Anxiété	2 (1,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Dépression	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Labilité émotionnelle	2 (1,3 %)	3 (3,1 %)	2 (1,3 %)
Hypertension	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Insomnie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,3 %)
Respiratoire			
Toux intensifiée	2 (1,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Congestion nasale	2 (1,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles respiratoires	8 (5,2 %)	1 (1,0 %)	6 (3,8 %)
Sinusite	3 (1,9 %)	0 (0,0 %)	4 (2,5 %)
Peau / Annexes épidermiques			
Dermatite exfoliative	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Prurit	0 (0,0 %)	2 (2,1 %)	2 (1,3 %)
Éruption cutanée	3 (1,9 %)	4 (4,2 %)	5 (3,2%)
Affection cutanée	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sudation	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Géni-to-urinaire			
Crampes abdominales	6 (3,9 %)	5 (5,2 %)	9 (5,7 %)
Seins sensibles au toucher	3 (1,9 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Affection cervicale	2 (1,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Cystite	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Bouffée de chaleur	7 (4,5 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infection fongique	2 (1,3 %)	1 (1,0 %)	2 (1,3 %)
SHSO	10 (6,5 %)	5 (5,2 %)	7 (4,5 %)
Trouble ovarien	3 (1,9 %)	3 (3,1 %)	2 (1,3 %)
Crampes pelviennes	4 (2,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur post-extraction	12 (7,7 %)	0 (0,0 %)	12 (7,6%)
Trouble de grossesse	2 (1,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Infection urinaire	5 (3,2%)	1 (1,0 %)	3 (1,9 %)
Trouble utérin	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

TABLEAU 3 : INCIDENCES DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ≥ 1 % SIGNALÉS AU COURS DE L'ESSAI CLINIQUE			
ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SYSTÈME ET APPAREILS DE L'ORGANISME / TERME PRÉFÉRÉ	BRAVELLE™SC N = 155	BRAVELLE™IM N = 96	RECOMBINANT SC N = 157
Spasme utérin	4 (2,6 %)	4 (4,2 %)	6 (3,8 %)
Pertes vaginales	4 (2,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie vaginale	10 (6,5 %)	6 (6,3 %)	13 (8,3 %)
Prurit vaginal	0 (0,0 %)	2 (2,1 %)	0 (0,0 %)
Microrragie	4 (2,6 %)	0 (0,0 %)	4 (2,5 %)
Vaginite	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,9 %)

Les événements indésirables suivants ont été signalés par les patientes traitées avec BRAVELLE™ avec une fréquence de moins de 1 % :

- L'organisme dans sa totalité : réaction allergique, douleur thoracique, fièvre, syndrome grippal, infection, gorge irritée, malaise, zona
- Cardiovasculaire : thrombose
- Digestif : selles anormales, méléna, mal d'estomac
- Endocrine : trouble endocrinien
- Métabolique / nutritionnel : prise de poids
- Musculo-squelettique : crampes aux jambes
- Système nerveux : étourdissement, dystonie
- Respiratoire : bronchite, rhinite
- Peau / annexes épidermiques : acné, herpès simplex, prurit
- Sens spéciaux : conjonctivite, orgelet
- Génito-urinaire : avortement, dysménorrhée, calcul rénal, pollakiurie, incontinence urinaire, vaginite

Les événements médicaux suivants ont été signalés subséquentement aux grossesses obtenues grâce à une thérapie de gonadotropine dans des recherches cliniques publiées :

1. Fausse-couche.
2. Grossesse ectopique.
3. Accouchement prématuré.
4. Fièvre puerpérale.
5. Anomalies congénitales.

Les effets indésirables suivants ont été signalés antérieurement au traitement d'urofollitropine pour injection purifiée :

1. Complications pulmonaires et vasculaires (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS À PRENDRE**).
2. Torsion annexielle (complication de l'hypertrophie de l'ovaire).
3. Hypertrophie légère à modérée de l'ovaire.
4. Hémopéritoine.

5. Il existe des rapports infréquents de tumeurs ovariennes, tant bénignes que malignes, chez les femmes qui ont été soumises à de multiples régimes de médicaments d'induction d'ovulation; toutefois une relation de cause à effet n'a pas été établie.

Aucune réaction au site d'injection n'a été observée à la suite de l'administration de BRAVELLE™; toutefois, les signalements de douleur et d'irritation au site d'injection étaient statistiquement moins fréquents avec BRAVELLE™ qu'avec le comparateur, le recombinant hFSH.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-à-médicament

Aucune étude d'interaction médicament-à-médicament n'a été réalisée pour BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) chez les humains.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Études du dosage

Patientes stériles avec oligo-anovulation :

La dose de BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) pour stimuler le développement de follicules ovariens doit être adaptée à chaque patiente. La dose la plus faible consistante avec les résultats positifs basés sur l'expérience clinique et les données cliniques rapportées doit être utilisée.

Dose recommandée et ajustement de la dose

Patientes stériles avec oligo-anovulation / Induction d'ovulation

La dose initiale recommandée de BRAVELLE™ pour les patientes qui ont reçu l'hormone GnRH agoniste ou l'inhibiteur pituitaire antagoniste est de 150 UI quotidiennement pendant les 5 premiers jours du traitement. Basé sur les résultats du suivi clinique (y compris les taux d'oestradiol sérique et les résultats d'échographie vaginale), les doses subséquentes doivent être ajustées selon les réponses individuelles de chaque patiente.

Les ajustements de dose ne doivent pas être plus fréquents qu'une fois tous les 2 jours et ne doivent pas dépasser 75 à 150 UI par ajustement. La dose quotidienne maximale de BRAVELLE™ ne doit pas dépasser 450 UI et dans la plupart des cas, l'administration de la dose au delà de 12 jours n'est pas recommandée.

Si la patiente répond de manière appropriée à BRAVELLE™, l'hormone hCG (5 000 to 10 000 unités USP) doit être administrée un jours après la dernière dose de BRAVELLE™. La hCG ne doit pas être administrée si le taux d'oestradiol sérique est supérieur à 2 000 pg/ml, si les ovaires sont hypertrophiés de façon anormale ou si les douleurs abdominales sont présentes; la patiente doit être avisée de s'abstenir de

rappports sexuels. Ces précautions à prendre peuvent réduire les risques de syndrome d'hyperstimulation de l'ovaire et de grossesses multiples. Les patientes doivent être suivies de près pendant au moins 2 semaines après l'administration de l'hormone hCG. Si un développement adéquat de follicules n'est pas obtenu, ou s'il y a ovulation sans grossesse subséquente, la série de traitement de BRAVELLE™ peut être répétée. Le couple est encouragé à avoir des rapports sexuels tous les jours, commençant le jour précédant l'administration de l'hormone hCG jusqu'à ce que l'ovulation soit apparente d'après les indices utilisés pour l'analyse des activités progestationnelles. Étant donné le besoin d'interpréter les indices et des paramètres mentionnés, il doit être évident qu'à moins d'être prêt à consacrer un temps considérable aux patientes, d'être rompu à l'utilisation des essais de laboratoire et d'être ouvert à effectuer les essais appropriés, un médecin ne devrait pas utiliser BRAVELLE™.

Techniques de reproduction assistée / fécondation in vitro (FIV) :

La dose initiale recommandée de BRAVELLE™ pour les patientes qui ont reçu l'hormone GnRH agoniste ou l'inhibiteur pituitaire antagoniste est de 225 UI quotidiennement pendant les 5 premiers jours du traitement. Basé sur les résultats du suivi clinique (y compris les taux d'oestradiol sérique et les résultats d'échographie vaginale), les doses subséquentes doivent être ajustées selon les réponses individuelles de chaque patiente. Les ajustements de dose ne doivent pas être plus fréquents qu'une fois tous les 2 jours et ne doivent pas dépasser 75 à 150 UI par ajustement. La dose quotidienne maximale de BRAVELLE™ ne doit pas dépasser 450 UI et dans la plupart des cas, l'administration de la dose au delà de 12 jours n'est pas recommandée.

Lorsque le développement adéquat des follicules est obtenu, l'hormone hCG (de 5 000 à 10 000 unités USP) doit être administrée pour induire la maturation folliculaire finale en préparation de la récolte de l'oocyte. L'administration de l'hormone hCG doit être refusée dans les cas où les ovaires sont hypertrophiés de manière anormale au dernier jour de traitement. Cela devrait réduire les risques de SHSO.

Administration

Dissoudre le contenu d'une ou de plusieurs fioles de BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) dans 1 ml de solution salée stérile pour injection de grade USP et **ADMINISTRER PAR VOIE SOUS-CUTANÉE OU INTRAMUSCULAIRE** immédiatement. Toute portion inutilisée de la préparation reconstituée doit être jetée. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de matières particulaires et de décoloration avant d'être administrés lorsque la solution et le contenant le permettent.

Pour les patientes qui requièrent une injection unique de plusieurs fioles de BRAVELLE™, jusqu'à 6 fioles peuvent être reconstituées avec 1 ml de solution salée stérile pour injection de grade USP. Pour ce faire, reconstituez une première fiole. Ensuite, tirez tout le contenu de la première fiole dans une seringue et injectez-le dans une deuxième fiole de BRAVELLE™ lyophilisée. Remuez doucement la deuxième fiole et vérifiez que la solution est transparente et exempte de matières particulaires. Cette étape peut être répétée avec 4 fioles additionnelles pour un total maximal de 6 fioles de BRAVELLE™ lyophilisée dans 1 ml de diluant.

Le site d'injection doit être badigeonné avec un désinfectant pour éliminer toutes les bactéries en surface. Badigeonnez une surface d'environ deux pouces autour du point où l'aiguille doit piquer et laissez le désinfectant sécher au moins une minute avant de procéder.

Administration sous-cutanée

Les sites recommandés pour l'injection sous-cutanée sont les deux côtés du bas-ventre (autour du nombril) alternativement, en modifiant légèrement le site avec chaque injection. Pincez une partie généreuse de peau entre le pouce et l'index. L'aiguille doit être insérée à la base de la peau pincée dans un angle de 45°. L'injection sous-cutanée de BRAVELLE™ dans la cuisse n'est pas recommandée, sauf si le bas-ventre n'est pas utilisable à cause de la présence de cicatrices, de malformation chirurgicale ou d'autres conditions médicales. L'injection sous-cutanée de BRAVELLE™ peut être administrée par la patiente ou son partenaire pourvu que les instructions appropriées aient été fournies par le médecin. L'auto-administration de BRAVELLE™ ne doit être pratiquée que par les patientes motivées, qui ont reçu la formation nécessaire, et qui ont accès à des conseillers spécialistes.

Administration intramusculaire

Le meilleur site pour l'administration intramusculaire est le quadrant extérieur supérieur du muscle fessier près de la hanche. Ce site contient peu de vaisseaux sanguins et de nerfs importants. Étirez la peau pour écarter les tissus sous la peau et permettre à l'aiguille de pénétrer plus facilement. Cela aide la solution à être dispersée correctement. L'aiguille doit être insérée complètement dans la peau en un angle de 90°. Enfoncez l'aiguille rapidement d'un coup sec pour faire le moins mal.

Abus de médicament et accoutumance

Aucun cas d'abus de médicaments ou d'accoutumance à l'hormone folliculostimulante n'a été signalé.

SURDOSAGE

À part la possibilité d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS À PRENDRE), on connaît peu de choses concernant les conséquences d'un surdosage aigu de BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée).

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) est une préparation hautement purifiée d'hormones humaines de stimulation folliculaire (hFSH) extraite de l'urine de femmes post ménopausiques. L'hormone hFSH consiste en deux glycoprotéines fixées par liaison non-covalente nommées les sous-unités α et β . La sous-unité alpha comprend 92 acides aminés dont deux sont modifiés par la fixation de carbohydrates. La sous-unité β comprend 111 acides aminés dont deux sont modifiés par la fixation de

carbohydrates. BRAVELLE™ est standardisée de façon biologique pour activité FSH en termes de la Deuxième préparation de référence internationale de gonadotrophine humaine de ménopause établie en septembre 1964 par le Comité d'experts sur les normes biologiques de l'Organisation mondiale de la Santé.

L'hormone de stimulation folliculaire (FSH) est essentielle pour la croissance et la maturation normales de gamètes males et femelles, ainsi que pour la production de stéroïdes gonadiques. Des déficiences dans la production endogène de FSH peuvent entraîner la stérilité. L'hormone FSH est critique à l'apparition et pendant toute la durée du développement folliculaire, et par conséquent, pour le moment et le nombre de follicules qui atteignent la maturité chez les femmes. L'action principale de l'hormone folliculostimulante chez les femmes atteintes de dysfonction gonadique est de stimuler le développement des follicules et la production des stéroïdes. L'hormone folliculostimulante peut également être utilisée pour promouvoir le développement des follicules dans les programmes de reproduction assistée médicalement. Pour induire l'ovulation, en l'absence d'une élévation d'hormone lutéinisante endogène (LH), la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) doit être administrée après une hormone folliculostimulante, une fois que la maturation folliculaire s'est produite.

Pharmacocinétiques

Des doses simples de 225 UI et des doses quotidiennes multiples (pour 7 jours) de 150 UI d'hormone FSH ont été administrées à des femmes volontaires en bonne santé pendant que leur FSH endogène était supprimée. Des concentrations de FSH sérique ont été identifiées chez 16 sujets qui avaient reçu la FSH par voie sous-cutanée (SC) et chez 13 sujets qui avaient reçu la FSH par voie intramusculaire (IM). Basé sur le taux de FSH C_{max} à l'état stationnaire et l'aire sous la courbe (ASC), l'administration sous-cutanée et l'administration intramusculaire de FSH n'étaient pas bioéquivalentes. Les doses multiples de FSH intramusculaire ont donné un taux C_{max} et une aire sous la courbe de 77,7 % et de 81,8 % comparativement aux doses multiples de FSH sous-cutanée qui peuvent avoir des résultats supérieurs.

Les paramètres pharmacocinétiques de FSH pour les doses simples et multiples de BRAVELLE™, administrées par voie sous-cutanée et intramusculaires sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4				
Paramètres pharmacocinétiques de FSH suite à l'administration de BRAVELLE™				
Paramètres pharmacocinétiques	Dose simple (225 UI)		Dose multiple X 7 (150 UI)	
	SC	IM	SC	IM
C_{max} (mUI/ml)	6,0 (1,7)	8,8 (4,5)	14,8 (2,9)	11,5 (2,9)
T_{max} (heures)	20,5 (7,7)	17,4 (12,2)	9,6 (2,1)	11,3 (8,4)
ASC_{abs} (mUI.h/ml)	379 (111)	331 (179)	234,7 (77,0)	192,1 (52,3)
$T_{1/2}$ (heures)	31,8	37	20,6	15,2
K_{el} (l/min)	0,0218	0,0209	0,0336	0,0457
V (ml)	16 835,6 (74,9)	29 936,7 (15 353,7)	21 168,8 (3 151,1)	16 601,9 (4 296,7)
K_a (h-1)	0,0500 (0,0231)	0,1408 (0,1227)	0,0905 (0,0383)	0,0358 (0,0108)

Absorption

La concentration plasmatique maximale de FSH a été obtenue 20,5 et 17,4 heures après l'administration de la dose simple sous-cutanée et intramusculaire respectivement. Toutefois, après l'administration des doses multiples, elle est obtenue 10 heures après les deux voies d'administration.

Distribution

La distribution de FSH dans les tissus ou les organes humains n'a pas été étudiée pour BRAVELLE™.

Métabolisme

Le métabolisme de la FSH n'a pas été étudié pour BRAVELLE™ chez les humains.

Excrétion

Les demi-vies d'élimination moyenne de la FSH pour les doses simples sous-cutanée et intramusculaire sont de 31,8 et 37 heures respectivement. Toutefois, après des doses multiples (x 7 jours), elles sont de 20,6 et 15,2 heures pour l'administration sous-cutanée et intramusculaire respectivement.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer entre 15 et 25°C. Garder à l'abri de la lumière.

Solutions reconstituées

Utiliser immédiatement après la reconstitution. Jeter toute préparation inutilisée.

CONSIGNES DE MANIPULATION SPÉCIALE

Aucune consigne de manipulation spéciale.

FORMES DOSIFIÉES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Composition

Chaque fiole de BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) contient 75 unités internationales (UI) d'hormone folliculo-stimulante active (FSH), avec 20 mg de lactose pour monohydrate et 0,005 mg tween sous forme stérile, lyophilisée. Le produit final contient un tampon de phosphate de sodium (hydrogénophosphate de disodium et acide phosphorique). BRAVELLE™ contient de 1 à 2 % d'hormone lutéinisante (LH) active basée sur des essais biologiques. La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) n'est pas décelée dans BRAVELLE™. BRAVELLE™ est administrée par injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Formes dosifiées / Emballage

BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée) 75 UI FSH active est disponible en fioles contenant une granule ou une poudre stérile, lyophilisée, de couleur blanche ou blanc cassé.

Chaque fiole est accompagnée d'une autre fiole de diluant stérile contenant 2 ml de 0,9 % de chlorure de sodium pour injection de grade USP.

BRAVELLE™ est fournie en :

Boîte de 5 fioles + 5 fioles de diluant.

Boîte de 100 fioles + 100 fioles de diluant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

<i>Nom complet :</i>	urofollitropine purifiée
<i>Nom chimique :</i>	hormone de stimulation folliculaire humaine
<i>Formule développée :</i>	l'urofollitropine purifiée est un hétérodimère constitué de sous-unité α et β , combinées par liaison non covalente.
<i>Poids moléculaire :</i>	entre 45 000 et 52 000 daltons
<i>Présentation physique :</i>	poudre amorphe blanc cassé
<i>Solubilité :</i>	très soluble dans l'eau et dans les solutions d'eau salée et d'éthanol à haute concentration

ESSAIS CLINIQUES

Les données d'efficacité obtenues de trois essais multicentres randomisés et contrôlés sont présentées aux Tableaux 5 et 6. Deux études ont été réalisées pour la *fécondation in vitro* (FIV) et une pour l'induction de l'ovulation (IO).

Techniques de reproduction assistée / fécondation in vitro (FIV) :

Deux essais randomisés sur la FIV ont été réalisés. Les patientes étaient soumises à la suppression pituitaire avec l'hormone agoniste GnRH avant d'être réparties au hasard dans le groupe BRAVELLE™ SC, BRAVELLE™ IM ou un recombinant FSH commercial administré par voie sous-cutanée. Au total 297 patientes étaient randomisées dont 179 dans le groupe BRAVELLE™ recevant une dose de 225 UI quotidiennement pendant 5 jours. Ce régime était suivi par un dosage personnalisé allant de 75 à 450 UI par jour selon les échographies et les taux d'estradiol (E_2). La durée totale d'administration des doses n'a pas dépassé 12 jours. Les résultats pour la population des sujets retenus au début de l'essai clinique sont présentés au Tableau 5.

Étude 1

BRAVELLE™ administrée par voie sous-cutanée (SC) et intramusculaire (IM) n'a montré aucune différence significative d'un point de vue statistique en termes d'effet principal variable relativement à la quantité d'oocytes récoltée par patiente, dans la population des sujets retenus au début de l'essai clinique

et celle des sujets répondants à l'effet principal (ayant reçu la hCG), comparativement au groupe du recombinant FSH. Une tendance numérique forte en faveur de BRAVELLE™ SC comparativement au recombinant FSH SC en termes de grossesses chimiques, cliniques et continues a été prouvée dans la population des sujets retenus au début de l'essai clinique et celle des sujets répondants à l'effet principal. BRAVELLE™ IM a demandé des doses légèrement plus fortes, mais cela n'est pas en corrélation avec un profil d'innocuité différent ou une durée de traitement plus longue significatif du point de vue clinique. Les taux de grossesses avec les groupes de traitement BRAVELLE™ SC et IM en un cycle étaient excellents comparativement aux données historiques et publiées pour diverses hormones folliculostimulantes. BRAVELLE™ SC et IM ont montré une tolérance locale supérieure au site d'injection comparativement au recombinant FSH.

Étude 2

BRAVELLE™ SC n'a pas montré de différence significative du point de vue clinique en termes d'effet principal variable relativement à la quantité d'oocytes récoltée par patiente, dans la population des sujets retenus au début de l'essai clinique et celle des sujets répondants à l'effet principal (ayant reçu la hCG), comparativement au groupe du recombinant FSH. BRAVELLE™ SC a montré des résultats numériques semblables de grossesses chimiques, cliniques et continues dans la population des sujets retenus au début de l'essai clinique et celle des sujets répondants à l'effet principal, comparativement au groupe de recombinant FSH. BRAVELLE™ SC a montré une tolérance locale supérieure au site d'injection comparativement au recombinant FSH.

TABLEAU 5					
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ PAR GROUPE DE TRAITEMENT DES ÉTUDES DE FIV					
(un cycle de traitement)					
Paramètre	Étude 1			Étude 2	
	BRAVELLE™ SC n = 60	BRAVELLE™ IM N = 59	Recombinant FSH n = 58	BRAVELLE™ SC n = 60	Recombinant FSH SC n = 60
Total des oocytes récoltés par patiente (SD)	13,3 (7,9)	12,2 (7,8)	13,1 (8,7)	11,8 (6,3)	11,9 (6,9)
Nb d'oocytes matures récoltés par patiente (SD)	9,9 (5,7)	8,7 (5,5)	9,5 (5,6)	9,0 (5,7)	9,2 (6,0)
Nb de patientes avec récolte d'oocytes (%)	56 (93,3)	55 (93,2)	56 (96,6)	57 (95,0)	59 (98,3)
Nb de patientes avec transfert d'embryon (%)	54 (90,0)	51 (86,4)	55 (94,8)	57 (95,0)	58 (96,7)
Nb de patientes avec grossesse chimique (%)	30 (50,0)	23 (39,0)	20 (34,5)	28 (46,6)	30 (50,0)
Nb de patientes avec grossesse clinique (%)	26 (43,3)	19 (32,2)	18 (31,0)	25 (41,7)	27 (45,0)
Nb de patientes avec grossesse continue (%)	25 (41,7)	19 (32,2)	17 (29,3)	23 (38,3)	27 (45,0)

Induction d'ovulation

Dans une étude randomisée contrôlée d'induction d'ovulation, les patientes ont été soumises à la suppression pituitaire avec l'hormone agoniste GnRH avant d'être réparties au hasard dans le groupe BRAVELLE™ SC, BRAVELLE™ IM ou un recombinant FSH commercial administré par voie sous-cutanée. A total de 111 patientes oligo-anovulatoires étaient randomisées dont 72 dans le groupe BRAVELLE™ recevant une dose de 150 UI™ quotidiennement pendant 5 jours. Ce régime était suivi par un dosage personnalisé allant de 75 à 450 UI par jour selon les échographies et les taux d'estradiol (E₂). La durée totale d'administration des doses n'a pas dépassé 12 jours. Les résultats pour la population des sujets retenus au début de l'essai clinique sont présentés au Tableau 6.

BRAVELLE™ SC ou IM ont montré une efficacité égale pour l'induction d'ovulation comparativement au recombinant FSH chez les patientes oligo-anovulatoires régulées dans l'étude. Les taux de grossesses sont aussi équivalents. Certaines différences significatives ont été observées en faveur du recombinant FSH par rapport à BRAVELLE™ SC ou IM en termes de variables secondaires d'efficacité répondant au critère pour recevoir la hCG; cependant, ces différences pharmacologiques étaient modestes et n'avaient pas entraîné de différences dans les résultats cliniques. La dose moyenne et la durée de traitement de BRAVELLE™ IM étaient légèrement supérieures à celles de BRAVELLE™ SC et du recombinant FSH sous-cutané. BRAVELLE™ IM ou SC ont montré des résultats excellents et équivalents en termes d'innocuité et de tolérance locale.

TABLEAU 6			
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ PAR GROUPE DE TRAITEMENT D'UNE ÉTUDE D'INDUCTION D'OVULATION			
(un cycle de traitement)			
Paramètre	BRAVELLE™ SC n = 35	BRAVELLE™ IM n = 37	Recombinant FSH SC n = 38
Ovulation (%)	25 (69,4)	26 (70,3)	30 (78,9)
Nb de patientes qui ont reçu la hCG (%)	26 (72,2)	28 (75,7)	35 (92,1)
Taux sérique de pointe E ₂ (pg/ml) (SD)	990,9 (696,2)	893,2 (815,2)	1 109,0 (788,9)
Nb de patientes avec grossesse chimique (%)	11 (30,6)	8 (21,6)	13 (34,2)
Nb de patientes avec grossesse clinique (%)	9 (25,0)	7 (18,9)	11 (28,9)
Nb de patientes avec grossesse continue (%)	9 (25,7)	7 (18,9)	10 (26,3)

- Test «chi» au carré - significatif pour BRAVELLE™ SC comparativement au recombinant hFSH SC

PHARMACOLOGIE

Aucune étude de pharmacologie préclinique n'a été réalisée avec BRAVELLE™ (Urofollitropine pour injection purifiée), puisque les effets pharmacologiques de la gonadotrophine humaine sont bien connus. Les observations recueillies dans deux études à dose simple conçues pour évaluer les effets toxicologiques généraux sur des rates Sprague Dawley CD et des chiennes Beagle ont confirmé l'action pharmacologique de l'urofollitropine purifiée en montrant une augmentation du nombre et du volume des follicules ovariennes à la suite de l'administration sous-cutanée du composé à des doses allant de 4 à 400 UI/kg. Dans une étude de toxicité à dose simple sur des chiennes Beagle, l'administration d'une dose sous-cutanée de 4, 40 et 400 UI/kg d'urofollitropine purifiée n'a pas suscité la preuve d'effets sur les paramètres cardiovasculaires tels que la pression artérielle, le rythme cardiaque ou l'électrocardiogramme.

TOXICOLOGIE

Deux études ont été réalisées pour évaluer les effets toxicologiques générales des doses simples d'urofollitropine purifiée administrée par voie sous-cutanée à des rates Sprague Dawley CD et à des chiennes Beagle. Une autre étude a été réalisée sur des chiennes Beagle conscientes pour déterminer tout effet de l'urofollitropine purifiée sur les paramètres cardiovasculaires.

À la suite de l'administration sous-cutanée de doses de 4, 40 ou 400 UI/kg à des rates Sprague Dawley et de 4, 40, ou 100 UI/kg à des chiennes Beagle, on a observé une augmentation reliée à la dose dans le volume et le nombre des follicules ovariens produits. Une augmentation significative du point de vue statistique dans le poids de l'ovaire a été observée dans le groupe qui a reçu la dose la plus élevée dans les deux espèces (400 UI/kg pour les rates et 100 UI/kg pour les chiennes). Aucun effet indésirable associé au traitement n'a été observé dans les deux cas.

Dans le groupe de chiennes conscientes, aucun effet cardiovasculaire (pression artérielle, rythme cardiaque, pression artérielle moyenne), physiologique ou électrophysiologique significatif n'a été observé à des doses atteignant 100 UI/kg.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de toxicité à long terme n'ont pas été réalisées pour étudier le potentiel carcinogène de l'urofollitropine.

RÉFÉRENCES

1. Fein, S.H.S., Cheng, L., Nardi, R.V. *An Open-label, Parallel Group, Single Center Pharmacokinetic Study in Normal Female Subjects Comparing Ferring hFSHTM SC and IM.* Fertility & Sterility 2001; 75 (4, Suppl. 1) : 12S, page 8.
2. Nardi, R.V., Dickey, R.P., Thornton, M. et al. *A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center Efficacy Study Comparing Ferring hFSHTM SC, Ferring hFSHTM IM, and Follistim® SC in Female Patients Undergoing fécondation in vitro.* Fertility & Sterility 2001; 75(4, Suppl. 1) : 12S, page 13.
3. Nardi, R.V., Feigenbaum, S., Miller, P. et al. *A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center Efficacy Study in Oligoanovulatory Patients Comparing Ferring hFSHTM SC and IM, and Follistim® SC for Ovulation Induction.* Fertility & Sterility 2001; 75(4, Suppl. 1) : 12S, page 14.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

BRAVELLE™

(Urofollitropin pour injection, purifié)

Pour injection sous-cutanée ou intramusculaire

Ce feuillet constitue la partie III d'une « monographie de produit » qui compte trois parties : publiée lors de l'approbation de BRAVELLE™ pour la vente au Canada, elle a été conçue spécifiquement pour les consommateurs. Ce feuillet constitue un sommaire et ne vous dira pas absolument tout à propos de BRAVELLE™.

Avant d'administrer ce médicament, veuillez lire attentivement l'information qui suit. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet dudit médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce pour quoi ce médicament est utilisé :

BRAVELLE™ (Urofollitropin pour injection, purifié) est une préparation hautement purifiée de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), obtenue de l'urine de femmes ménopausées.

L'hormone folliculo-stimulante (FSH) est une hormone produite par la glande pituitaire qui contribue au développement des ovules (follicules) dans les ovaires des femmes. Presque 40 % des troubles d'infertilité chez la femme sont causées par des anomalies de l'ovulation.

BRAVELLE™ est utilisé pour traiter la stérilité chez les femmes qui ont été incapables de devenir enceintes en raison de problèmes ovulatoires. Il est également utilisé par les femmes inscrites à un programme de fertilité assisté qui utilise des procédures telles que la fertilisation *in vitro* ou le transfert d'embryon.

Comment il agit :

Chez les femmes, la FSH est importante pour la maturation du follicule qui a lieu tous les mois : le follicule est un minuscule kyste dans l'ovaire

dans lequel l'ovule se développe. Si l'organisme ne produit pas suffisamment de FSH, l'infertilité peut en résulter. Dans ces cas, BRAVELLE™ peut être utilisé pour pallier l'insuffisance. Pour déterminer la bonne dose, une vérification journalière peut s'imposer. La maturation du follicule est déterminée au moyen d'ultrasons, et la quantité d'estrogènes (hormones féminines) présentes dans le sang ou dans l'urine peut faire l'objet de mesures. Lorsque le follicule atteint une taille suffisante, une préparation d'hormone dotée d'une activité hormonale intense est administrée (gonadotrophine chorionique humaine, hCG). Cela entraîne l'ovulation (libération de l'ovule).

En dépit d'une surveillance étroite, il y a fréquemment plus d'un ovule qui est libéré. Cela augmente la chance de donner naissance à plus d'un bébé.

BRAVELLE™ n'est disponible que sur prescription médicale.

À quel moment il ne doit pas être utilisé :

BRAVELLE™ **ne** doit **pas** être utilisé si vous souffrez de l'une des conditions suivantes :

- Saignements anormaux des parties génitales ou de l'utérus sans cause apparente
- Glande surrénale dérégulée ou maladie de la thyroïde
- Tumeurs : du cerveau ou hormono-dépendante (hormone sexuelle)
- Kyste ovarien ou ovaires hypertrophiés
- Défaillance ovarienne primaire

Et/ou

- Si vous croyez que vous êtes enceinte
- Si vous allaitez

Parlez-en à votre médecin avant de prendre le médicament.

Quel est l'ingrédient médicamenteux contenu dans Bravelle :

BRAVELLE™ renferme une quantité d'hormone folliculo-stimulante (FSH) correspondant à 75 unités internationales (UI) par fiole.

Quels sont les ingrédients non-médicinaux importants :

Voici les ingrédients non-médicinaux importants : monohydrate de lactose, Polysorbate 20 (Tween 20), tampon de phosphate de sodium (phosphate de sodium dibasique, heptahydrate et acide phosphorique).

La forme sous laquelle la dose est administrée:

BRAVELLE™ est disponible en fioles et sous forme de poudre ou de pastille stérile, lyophilisée, couleur blanc ou crème.

Chaque fiole est disponible accompagnée d'une fiole de diluant stérile contenant 2 ml de 0,9 % de chlorure de sodium injectable USP.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

BRAVELLE™ ne doit être prescrit que par un médecin qui connaît les problèmes de fertilité à fond.

Le fait d'absorber une préparation de l'hormone folliculo-stimulante rend une femme susceptible de produire des ovules multiples, qui lorsqu'ils sont fertilisés, peuvent donner lieu à des naissances multiples.

BRAVELLE™ est un composé gonadotrope (stimule les gonades) susceptible de causer le syndrome hyperstimulation ovarienne (OHSS), caractérisé par une légère hypertrophie des ovaires et de l'accumulation de liquides dans l'abdomen, qui peut causer de la distension et de la douleur. Dans de rares cas graves, l'hypertrophie ovarienne peut être importante et entraîner une perte de liquides provenant du sang. Les liquides s'accumulent dans l'abdomen, autour des poumons et/ou du cœur, causant de la pression sur ces organes critiques. Les principaux symptômes sont de la douleur, de la difficulté à respirer, des vomissements et des diarrhées. Les cas d'OHSS modéré ou grave peuvent nécessiter l'hospitalisation.

Avant d'utiliser BRAVELLE™

Avant de considérer le traitement avec BRAVELLE™, le patient doit subir une évaluation gynécologique et endocrinologique approfondie. Cela peut impliquer un examen gynécologique, ainsi que la documentation de

l'ovulation (ou son absence) au moyen des mesures de la température basale interne et d'autres tests.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose de BRAVELLE™ sera différente pour chacun des patients. Observez les consignes du médecin. De façon générale, BRAVELLE™ est administré tous les jours pendant une période allant jusqu'à 12 jours. Une fois que votre médecin détermine que votre réaction a été suffisante pour permettre l'ovulation, il/elle peut administrer une dose simple d'hCG par injection.

Comment utiliser BRAVELLE™ :

BRAVELLE™ est administré par voie d'injection. Votre médecin peut demander que vous vous injectiez BRAVELLE™ vous-même. BRAVELLE™ est offert en boîte et contient 2 flacons : l'ingrédient actif est contenu dans l'un sous forme d'un gâteau de poudre sèche. L'autre flacon contient un liquide, du chlorure de sodium à injecter, qui est utilisé pour dissoudre la poudre sèche. Les injections sont administrées en faisant pénétrer le produit lentement sous la peau (par exemple, la paroi abdominale) ou dans un muscle (par exemple, dans la fesse près de la hanche).

Dans certains cas, vous ou votre conjoint pouvez administrer les injections. Votre médecin vous dira quand et comment le faire.

Si vous utilisez ce médicament à la maison :

- Vous devez comprendre et utiliser une bonne méthode sécuritaire. Préparez le médicament selon les instructions qui vous ont été données par votre médecin.
- Lavez-vous les mains à l'eau savonneuse et utilisez une surface de travail propre pour préparer votre injection.
- Assurez-vous de comprendre clairement et de respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin sur la manière de vous administrer vous-même une injection, y compris l'utilisation d'une aiguille et d'une seringue propres.

- Ne pas injecter plus ou moins que la quantité prescrite par votre médecin.
- Déplacez le site d'injection vers des zones différentes afin d'éviter des problèmes de peau.
- Jetez les aiguilles, les seringues, les flacons et les médicaments inutilisés après l'injection de façon sécuritaire.

Dites à votre médecin quand vous avez utilisé la dernière dose de BRAVELLE™. Ordinairement, une simple dose d'une autre hormone, la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), est administrée aux femmes qui prennent BRAVELLE™ le jour après la dernière dose de BRAVELLE™. Votre médecin vous donnera ce médicament ou fera en sorte que vous en ayez sous la main au moment opportun.

EFFETS SECONDAIRES, CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE À CE SUJET

Le traitement à l'aide de préparations gonadotropes peut entraîner la surstimulation non désirée des ovaires. Les premiers symptômes de la stimulation ovarienne peuvent se présenter sous la forme de douleurs à l'abdomen, donner la sensation d'être malade ou de la diarrhée. Des cas plus graves peuvent présenter de l'accumulation de liquides dans l'abdomen et/ou dans la poitrine, un gain de poids et la présence de caillots sanguins. Consultez votre médecin immédiatement si vous éprouvez l'un de ces symptômes pendant le traitement ou quelques jours après la dernière injection.

En cas de graves douleurs abdominales, de nausées, de vomissements et d'un gain de poids rapide, arrêtez de prendre BRAVELLE™ et obtenez des secours d'urgence immédiatement.

Consultez un médecin le plus tôt possible si l'un des effets secondaires graves survient :

Ballonnement abdominal, diarrhée, symptômes de la grippe, tels que courbatures ou douleurs, toux, fièvre, maux de tête, perte de la voix, nez qui coule, fatigue inhabituelle ou faiblesses, nausées, flatulences excessives, saignement vaginal entre les menstruations, acné, douleur aux seins ou sensibilité au toucher, changements d'humeur, étourdissements, menstruations douloureuses, rougeurs, douleur ou enflure au

site d'injection, somnolence, écoulement vaginal, évanouissements, étourdissements, migraine, nervosité, sensation de malaise à l'estomac, pulsations cardiaques rapides et accélérées, démangeaisons, perte d'appétit, soif inhabituelle.

Une fois arrêtée la prise de BRAVELLE™, votre organisme peut avoir besoin de temps pour revenir à la normale. La période de temps nécessaire dépend de la quantité de médicament que vous avez utilisé et pendant combien de temps vous l'avez utilisé. Pendant cette période, consultez votre médecin immédiatement si vous observez l'un des symptômes suivants : grave douleur abdominale, nausées, vomissements, gain de poids rapide.

COMMENT L'ENTREPOSER

- Ce médicament a été prescrit uniquement pour vos problèmes médicaux actuels. Il ne doit pas être utilisé pour d'autres conditions médicales ou par d'autres personnes.
- Gardez BRAVELLE™ dans sa boîte originale en lieu sûr, hors de la portée des enfants.
- Entreposer entre 15 et 25°C. Protéger de la lumière.
- La date d'expiration est imprimée sur l'étiquette après « exp: ». Ne pas utiliser après cette date.

EFFETS SECONDAIRES SUSPECTS À SIGNALER

Afin de surveiller la sécurité des médicaments, Santé Canada recueille des informations sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous pensez que vous avez eu une réaction grave ou inattendue suite à la prise de ce médicament, vous pouvez aviser Santé Canada par les moyens suivants :

Ligne sans frais : 1- 866-234-2345

Fax sans frais : 1- 866-678-6789

Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier régulier :

Centre national des EI

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, indice de l'adresse : 0701C

Ottawa ON K1A 0K9

NOTE : Avant de contacter Santé Canada, vous devez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements ou pour de l'aide, composez le 1-800-263-4057



Ferring Inc., Toronto, Ontario

Dernière révision : Janvier 2008