

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**LUTREPULSE**

Acétate de gonadoréline pour injection

Flacon de 0,8 mg et flacon de 3,2 mg

(chlorure de sodium 0,9% pour injection (USP)) (diluant)

Pour utilisation intraveineuse (IV)/sous-cutanée (SC) seulement

Agent ovulatoire

Ferring Inc.
200 Yorkland Blvd.
Suite 800
North York, Ontario
M2J 5C1

Date de révision :
17 août 2010

Numéro de contrôle de soumission : 127836

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRES DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
DOSAGE ET ADMINISTRATION.....	9
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ	13
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	14
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	15
INFORMATION PHARMACEUTIQUE	15
ÉTUDES CLINIQUES	16
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATRICES	26

PrLUTREPULSE

Acétate de gonadoréline pour injection 0,8 mg et 3,2 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

SOMMAIRES DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation des dosages / Teneur	Ingrédients non médicinaux importants sur le plan clinique
Parentérale intraveineuse (IV)/sous-cutanée (SC)	Flacon de 10 mL contenant 0,8 mg Flacon de 10mL contenant 3,2 mg sous forme de poudre stérile lyophilisée et un flacon de 10 mL de chlorure de sodium 0,9 % pour injection	Mannitol Acide chlorhydrique 10 %

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'utilisation de LUTREPULSE (acétate de gonadoréline) est indiquée pour l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire.

Diagnostic différentiel

Un diagnostic adéquat est essentiel pour le traitement efficace avec LUTREPULSE. Il est nécessaire d'établir que l'aménorrhée hypothalamique ou l'hypogonadisme est bien secondaire à une déficience dans la quantité ou la fonction pulsatile de la GnRH endogène. Le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique ou d'hypogonadisme est basé sur l'exclusion des autres causes possibles de la dysfonction, car il n'existe en ce moment aucune technique pratique permettant d'évaluer directement la fonction hypothalamique. Avant de commencer le traitement avec LUTREPULSE, le médecin doit éliminer la possibilité des désordres (autres que les anomalies

de la sécrétion de la GnRH) qui sont susceptibles de provoquer une aménorrhée et qui touchent le plus souvent la santé générale, les organes de la reproduction, le système nerveux central, l'hypophyse antérieure, la glande thyroïde, les glandes surrénales ou qui sont causés par des désordres endocriniens ou métaboliques.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de LUTREPULSE (acétate de gonadoréline) est contre-indiquée chez les femmes atteintes d'une maladie qui pourrait être aggravée par la grossesse. Par exemple, on pourrait considérer que la présence d'un prolactinome hypophysaire est une telle affection. De plus, des antécédents d'hypersensibilité à l'acétate de gonadoréline ou à tout composant de ce produit représentent une contre-indication.

Les patientes qui ont des kystes ovariens ne doivent pas recevoir LUTREPULSE.

LUTREPULSE est destiné à initier certains événements, notamment la production des hormones reproductrices (par ex. œstrogènes et progestérone). Donc, toute affection susceptible d'être aggravée par les hormones de reproduction comme les tumeurs hormono-dépendantes, représentent une contre-indication à l'utilisation de LUTREPULSE.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est un risque connu associé aux traitements d'induction de l'ovulation, mais il se produit rarement avec le traitement de GnRH pulsatile. Bien que seulement quelques cas d'hyperstimulation se soient produits (<1%), on doit envisager cette possibilité. Si une hyperstimulation se produit, on doit cesser le traitement et la résolution spontanée du problème devrait se produire.

On a rapporté un cancer ovarien chez un très petit nombre de femmes infertiles traitées avec des médicaments de fertilité. Une relation de cause à effet avec les médicaments de fertilité n'a pas été établie.

Général

Le traitement avec LUTREPULSE (acétate de gonadoréline) doit être effectué par des médecins familiers avec la libération pulsatile de GnRH et avec les différentes ramifications cliniques d'induction de l'ovulation. Bien qu'il n'y ait eu que très peu de cas d'hyperstimulation (<1%), on doit envisager cette possibilité. Si une hyperstimulation se produit, on doit cesser le traitement et la résolution spontanée du problème devrait se produire. La conservation des mécanismes de rétroaction endogènes rend l'hyperstimulation grave (accompagnée d'ascite et d'effusion pleurale) rare. Le médecin doit toutefois être conscient de cette possibilité et être à l'affût de tout signe d'ascite, d'effusion pleurale, d'hémoconcentration, de rupture d'un kyste, de déséquilibre liquidien ou électrolytique ou de septicémie.

La présence d'une grossesse multiple est une possibilité que l'on peut minimiser en portant une attention particulière aux doses recommandées et au suivi par échographie de la réponse ovarienne au traitement. Après une échographie pelvienne initiale, on devrait effectuer des études de suivi au moins aux jours 7 et 14 du traitement.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, il est important de porter une attention scrupuleuse à l'asepsie. La région de la perfusion doit être examinée comme pour toutes les approches parentérales à demeure.

Carcinogénèse et mutagenèse

Comme la GnRH est une substance naturelle normalement présente chez les humains, des études à long terme n'ont pas été effectuées sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène. Il n'y a pas eu de tests de mutagenicité.

Populations spéciales

Femmes enceintes :

Les études de reproduction (tératologie et embryotoxicité) effectuées sur les rates et les lapines n'ont pas révélé de données suggérant que l'acétate de gonadoréline était néfaste pour le fœtus. Chez les rates et les lapines, il n'y a pas eu de données suggérant une tératogénicité lorsque l'acétate de gonadoréline a été administré de façon intraveineuse à des doses allant jusqu'à 120 µg/kg/jour (>70 fois la dose recommandée chez les humains de 5 µg par pulsation).

Les études menées auprès de femmes enceintes ont démontré que l'acétate de gonadoreline n'augmente pas le risque d'anomalies lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse. Il semble que la possibilité de lésion au fœtus soit faible même si le médicament est utilisé au cours de la grossesse. Dans des études cliniques, 47 patientes enceintes ont utilisé l'acétate de gonadoreline au cours du premier trimestre de la grossesse (51 grossesses) et le médicament n'a fait preuve d'aucun effet indésirable apparent sur le déroulement de la grossesse. Les rapports disponibles sur le suivi des bébés nés de ces femmes n'ont révélé aucun effet indésirable ni aucune complication attribuable à l'acétate de gonadoreline. Néanmoins, comme les études sur les humains ne peuvent complètement nous assurer qu'il n'y a pas de possibilité de lésion, l'acétate de gonadoreline ne doit être utilisée pendant la grossesse que pour le maintien du corps jaune au cours des cycles d'induction de l'ovulation.

Femmes qui allaitent :

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. Il n'existe pas d'indication pour l'utilisation de LUTREPULSE chez une femme qui allaite.

Pédiatrie : Ne s'applique pas

Suivi et tests de laboratoire

Après un diagnostic d'aménorrhée hypothalamique primaire, on peut suivre l'instauration du traitement avec LUTREPULSE de la façon suivante :

1. Échographie ovarienne – au début du traitement et au moins à chaque semaine pendant que la patiente reçoit le traitement ou jusqu'à documentation de l'ovulation.
2. Niveau sérique d'œstradiol pour évaluer la réponse ovarienne.
3. Niveau de progestérone sérique au milieu de la phase lutéale pour confirmer l'ovulation.
4. Mesure de la température basale.
5. Observation clinique du site de perfusion à chaque visite et au besoin.
6. Examen physique comprenant un examen pelvien lors des visites régulièrement prévues.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Vue d'ensemble des réactions indésirables au médicament

La majorité des réactions indésirables sont associées à la voie d'administration parentérale du médicament et elles se limitent en général à des cas de thrombophlébite superficielle et d'irritation au site d'injection.

Au cours des études principales, on a signalé des réactions indésirables dans environ 10 % des régimes de traitement. 10 patientes sur 268 ont interrompu leur traitement à cause d'une réaction indésirable, mais elles ont repris leur traitement par la suite. Une autre femme n'a pas recommencé son traitement.

Dans des études cliniques menées auprès de 268 femmes, on a signalé un cas d'hyperstimulation ovarienne modérée. Ce cycle comprenait l'utilisation concomitante de citrate de climiphène. Cette faible incidence d'hyperstimulation semble être imputable à la conservation des mécanismes normaux de rétroaction de l'axe hypophysaire ovarien. Malgré la conservation des mécanismes de rétroaction, on a rapporté certains incidents impliquant le développement de follicules multiples, de grossesses multiples et d'interruptions spontanées de grossesse. Dans des études cliniques portant sur 142 grossesses, des renseignements sur l'accouchement ont été disponibles pour 89 grossesses. Onze de ces grossesses induites par LUTREPULSE (12 %) ont été multiples (10 paires de jumeaux, 1 groupe de triplés).

Les réactions indésirables suivantes sont associées à l'utilisation d'une pompe à perfusion : inflammation, infection, phlébite légère ou hématome au site du cathéter. De plus, un mauvais fonctionnement du dispositif de perfusion ou une interruption de la perfusion peut se produire ; cela n'a pas de conséquence indésirable connue autre que l'interruption du traitement.

On a signalé des cas d'anaphylaxie (bronchospasme, tachycardie, bouffées de chaleur, urticaire, induration au site d'injection) lors de l'utilisation de chlorhydrate de gonadoréline (FACTREL[®]), une hormone polypeptidique de la même famille que LUTREPULSE. Une formation d'anticorps s'est produite chez environ 3 % des patients traités avec FACTREL[®] par voie sous-cutanée. Dans certains cas, cette formation d'anticorps a semblé être associée à une réduction de l'efficacité du médicament.

Réactions indésirables

Fréquence	Réactions indésirables
<p>Rares (0,01% à <0,1%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'hypersensibilité, réactions locales (rougeur) au site d'injection, réactions anaphylactiques • Hyperstimulation ovarienne légère : <ul style="list-style-type: none"> - Le stade 1 est caractérisé par une augmentation des niveaux d'œstradiol, une augmentation modérée du volume des ovaires et aucun symptôme abdominal ou symptômes abdominaux modérés. - Le stade 2 est caractérisé par la présence de kystes ovariens plus distincts et il est parfois associé à de la distension abdominale, de la nausée, des vomissements et/ou de la diarrhée.
<p>Très rares (<0,01 %)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de traitement à long terme : formation d'anticorps provoquant un échec de traitement. • Choc anaphylactique • En cas de traitement intraveineux, thrombophlébite légère et importante (inflammation de la veine après la formation de caillots sanguins) au site d'injection et fièvre. • Symptômes neurologiques transitoires après une administration parentérale (injection ou traitement pulsatile), en particulier avec l'utilisation concomitante de TRH (protiréline). Dans ces cas, l'indication pour des épreuves diagnostiques ou un traitement avec la gonadoreline doit être révisée attentivement. • Pendant le traitement de l'aménorrhée, des cas de céphalée, de nausée, d'augmentation des saignements menstruels et de douleur abdominale ont été rapportés en association avec l'induction de la fonction ovarienne. • Chez l'homme : priapisme

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Description

L'ingrédient actif de LUTREPULSE est de l'acétate de gonadoreline synthétique.

Administration

LUTREPULSE doit être reconstitué en utilisant des techniques aseptiques avec 8 mL de diluant fourni avec le médicament (chlorure de sodium isotonique stérile pour injection). Le produit pharmaceutique doit être reconstitué immédiatement avant son utilisation et être transféré dans un réservoir de plastique en polypropylène. Retirez d'abord 8 mL de chlorure de sodium 0,9 % pour injection et injectez-le ensuite dans l'agglutinat lyophilisé (produit médicamenteux). Agitez le produit pendant quelques secondes pour produire une solution qui doit être transparente, incolore et sans particules. Chaque fois que la solution et le contenant le permettent, les produits médicamenteux pour injection parentérale doivent être inspectés visuellement pour s'assurer qu'ils ne contiennent pas de particules ni de couleur avant l'administration. Si la solution contient des particules ou qu'elle est colorée, on ne doit pas l'utiliser.

On administre la solution reconstituée de façon intraveineuse ou sous-cutanée en utilisant une pompe pulsatile appropriée. On doit régler la pompe pour qu'elle libère 25 ou 50 µL de solution, selon la dose choisie (veuillez consulter le tableau ci-dessous), pendant une période de pulsation d'une minute, et à une fréquence de pouls de 90 minutes.

Considérations pour le dosage

Des dosages de 1 à 20 µg ont été utilisés avec succès au cours des études cliniques. La dose recommandée pour l'aménorrhée hypothalamique primaire est de 5 µg toutes les 90 minutes, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Cette dose est administrée à l'aide d'une pompe pulsatile appropriée en utilisant la solution de 0,8 mg à raison de 50 µl par pulsation. D'après le tableau de référence pour le dosage qui est présenté plus loin, la solution de 3,2 mg n'est pas conçue pour administrer la dose de 5 µg. 68 % des régimes d'administration de 5 µg toutes les 90 minutes ont permis d'induire une ovulation chez les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire, lorsqu'on les a administrés de façon intraveineuse.

Si les tests de laboratoire et le suivi de la patiente indiquent une réponse inappropriée, certaines femmes peuvent avoir besoin qu'on réduise la dose recommandée (5 µg). Bien que la plupart des patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire obtiendront une ovulation au cours de

leur premier cycle à l'aide du traitement avec 5 µg, certaines seront réfractaires à cette dose. L'intervalle de traitement recommandé avant l'ajustement de la dose est de 21 jours. Il peut être nécessaire de faire preuve de prudence lorsqu'on augmente la dose et de le faire de façon graduelle s'il n'y a pas de réponse après trois intervalles de traitement. Tous les changements de doses doivent être suivis de près pour déceler une réponse inappropriée.

On peut utiliser le tableau suivant pour calculer la dose par pulsation lorsqu'on individualise le traitement :

Teneur du flacon	Volume de diluant	Volume/pulsation	Dose/pulsation
0,8 mg	8 mL	25 µL	2,5 µg
0,8 mg	8 mL	50 µL	5 µg
3,2 mg	8 mL	25 µL	10 µg
3,2 mg	8 mL	50 µL	20 µg

La réponse à LUTREPULSE se produit habituellement en moins de deux à trois semaines après le début du traitement. Lorsque l'ovulation se produit, le traitement doit être continué pendant deux semaines supplémentaires pour maintenir le corps jaune. La dose et la fréquence de LUTREPULSE doivent rester les mêmes.

SURDOSAGE

En cas de surdose possible de la pompe ou si la pompe ne fonctionne pas de façon appropriée et qu'elle libère trop de médicament, veuillez communiquer avec votre médecin, avec la salle d'urgence de l'hôpital le plus près de chez vous ou avec votre centre antipoison.

L'exposition continue et non pulsatile à l'acétate de gonadoréline pourrait réduire temporairement la capacité de réponse hypophysaire. Si la pompe devait mal fonctionner et libérer tout le contenu du système de 0,8 mg ou 3,2 mg, on ne doit pas s'attendre à subir des effets indésirables. Des doses aussi élevées que 3000 µg d'hydrochlorure de gonadoréline administrées en embol n'ont pas provoqué de réactions indésirables. Il est possible de minimiser l'hyperstimulation hypophysaire et le développement de follicules multiples en adhérant aux doses recommandées et en effectuant un suivi approprié de la formation des follicules (voir PRÉCAUTIONS).

Les valeurs de DL₅₀ (mg/kg) pour les souris sont de >400, >3000 et >4000 lorsque la GnRH est administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée et orale, respectivement. Les valeurs DL₅₀ (mg/kg) pour les rats sont de >200, >2000 et >3000 lorsque la GnRH est administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée et orale, respectivement.

L'administration de 640 µg/kg à des singes sous forme d'embol intraveineux simple n'a provoqué aucune réaction reliée au produit, cliniquement ou à l'autopsie.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Dans des conditions physiologiques, la GnRH est libérée par l'hypothalamus de façon pulsatile. L'effet principal de la GnRH est la synthèse et la libération de l'hormone lutéinisante (LH) par l'hypophyse antérieure. La GnRH stimule également la synthèse et la libération de la folliculostimuline (FSH), mais cet effet est moins prononcé. Par la suite, la LH et la FSH stimulent les gonades pour qu'elles produisent des stéroïdes qui sont essentiels à la régulation du statut reproducteur hormonal.

Contrairement aux gonadotrophines humaines de femmes ménopausées (hMG) qui fournissent des hormones hypophysaires, l'administration pulsatile de LUTREPULSE remplace la sécrétion défectueuse de GnRH par l'hypothalamus.

L'administration de LUTREPULSE par injection pulsatile ressemble au mode naturel de sécrétion hormonale ; il permet une libération pulsatile des gonadotrophines hypophysaires. Ainsi, LUTREPULSE pour injections pulsatiles est utile pour le traitement d'affections provoquant l'infertilité à cause d'une stimulation défectueuse de la GnRH de l'hypothalamus.

Les renseignements suivants résument les données sur l'efficacité clinique de l'administration par injection pulsatile d'acétate de gonadoréline par voie intraveineuse ou sous-cutanée à des patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire.

De 48 patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire (AH) :

- A. 94 % (45/48) des patientes ont ovulé
- B. 58 % (25/43) des patientes sont devenues enceintes (5 d'entre elles ne désiraient pas devenir enceintes)

Le traitement a été efficace même chez les patientes qui n'avaient pas eu de succès à l'induction de l'ovulation par d'autres méthodes.

Après l'injection intraveineuse ou sous-cutanée de GnRH à des femmes normales et/ou à des patientes hypogonadotrophiques, les concentrations plasmatiques de GnRH ont rapidement été diminuées et leurs demi-vies initiales et terminales ont été de 2 à 10 min et 10 à 40 min, respectivement. Dans ces études, on a calculé de fortes valeurs de clairance (500-1500 L/jour) et de petits volumes de distribution (9-15 L). Les données pharmacocinétiques de la GnRH ont été semblables pour les femmes normales et les patientes hypogonadotrophiques ont été semblables. La GnRH a été rapidement métabolisée en divers fragments peptidiques biologiquement inactifs qui ont facilement été excrétés dans l'urine. L'insuffisance rénale, mais pas la maladie hépatique, a prolongé la demi-vie et réduit la clairance de GnRH.

Une comparaison de LUTREPULSE vs hCG ou hCG+LUTREPULSE pour le maintien du corps jaune a permis d'obtenir les renseignements suivants :

	hCG	LUTREPULSE	hCG + LUTREPULSE
Bébés accouchés	43/63 (68 %)	19/26 (73 %)	19/25 (76 %)
Bébés avortés	20/63 (32 %)	7/26 (27 %)	6/25 (24 %)

L'administration de LUTREPULSE seul permet donc de maintenir le corps jaune pendant la grossesse.

Pharmacocinétique, pharmacodynamique et biodisponibilité

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'acétate de gonadoreline (acétate de GnRH) sont typiques d'une hormone peptidique hypothalamique endogène qui agit comme mécanisme physiologique déclencheur (ou contrôle). La pharmacocinétique, la pharmacodynamique et les données d'efficacité clinique (voir la section clinique) démontrent que la GnRH est biodisponible à son site d'action, l'hypophyse antérieure, après son administration pulsatile.

Après une injection IV, la concentration plasmatique de GnRH fait montre d'une élévation en pic rapide suivi d'un déclin biexponentiel avec une demi-vie très courte (~2 à 10 minutes pour la demi-vie initiale et ~10 à 40 minutes pour la demi-vie terminale), d'une clairance élevée (~500 à

1500 L/jour) et d'un petit volume de distribution (~10 à 15L). La pharmacocinétique de la GnRH dans des sujets bénévoles et dans des patients masculins et féminins atteints d'hypogonadisme hypothalamique semble être normale. De plus, la pharmacocinétique de la

GnRH semble être semblable après l'injection d'un embol et après une administration pulsatile, au moyen d'une pompe.

La GnRH est rapidement métabolisée en divers fragments peptidiques biologiquement inactifs qui sont facilement excrétés dans l'urine. Le rein semble être l'organe principalement responsable pour la clairance et le métabolisme de la GnRH et de l'excrétion de ses métabolites. Ainsi, l'insuffisance rénale, mais pas la maladie hépatique, prolonge la demi-vie et la clairance de la GnRH.

Bien qu'il existe certaines différences dans les profils de concentration de GnRH plasmatique vs période de temps après l'administration lorsqu'on compare les voies d'administration intraveineuse et sous-cutanée, la biodisponibilité après l'administration par ces deux voies a été démontrée de façon concluante par des augmentations proportionnelles à la dose de la GnRH plasmatique et par la libération de gonadotrophines de l'hypophyse antérieure (LH, FSH).

Les études pharmacodynamiques ont démontré qu'une déficience en GnRH endogène peut facilement être corrigée par une injection de gonadoréline pulsatile exogène, ce qui résulte en des fonctions hypophysaires et ovariennes normales. Les niveaux sériques initiaux de gonadotrophines sont normalisés après l'institution du traitement à base d'injections de gonadoréline pulsatile et, en général, les cycles de LH et FSH ne diffèrent pas de façon importante de ceux qu'on observe au cours des cycles menstruels normaux. Ainsi, l'injection de GnRH de façon pulsatile ressemble au mode de sécrétion naturel de la gonadoréline, ce qui provoque une libération pulsatile des gonadotrophines hypophysaires. La manifestation la plus importante de l'effet pharmacologique de l'injection pulsatile de gonadoréline est l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Lutrepulse (acétate de gonadoréline pour injection) et le chlorure de sodium 0,9 % sont stables lorsqu'on les conserve à la température ambiante (15 à 30 °C) dans son emballage non ouvert.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Présentations et emballage

LUTREPULSE (acétate de gonadoreline pour injection) pour injection est distribué dans un emballage renfermant un flacon de 10 mL contenant 0,8 mg ou 3,2 mg d'acétate de gonadoreline sous forme de poudre stérile lyophilisée et un flacon de 10 mL de solution de chlorure de sodium 0,9% pour injection

Composition

LUTREPULSE (acétate de gonadoreline pour injection) pour injection est distribué sous forme de poudre lyophilisée contenant 0,8 ou 3,2 mg d'acétate de gonadoreline (0,73 mg et 2,91 mg de gonadoreline base respectivement), de l'acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH et 10,0 mg de mannitol comme excipient. Chaque emballage contient également 10 mL de diluant à base de chlorure de sodium isotonique stérile (chlorure de sodium, eau pour injection et acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH).

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

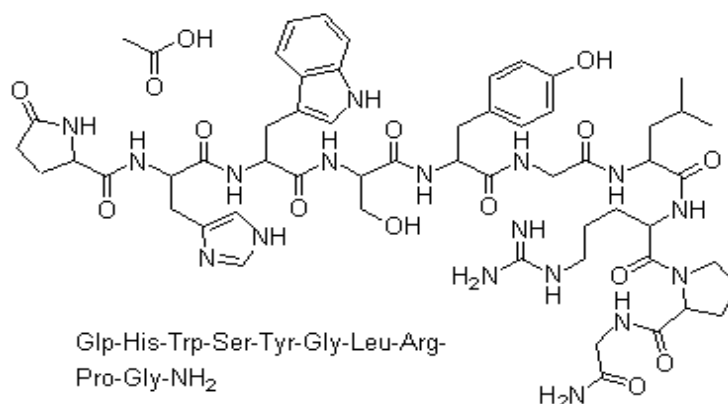
Nom propre : ACÉTATE DE GONADORÉLINE

Nom chimique : sel d'acétate de 5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosylglycyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule : $C_{55} H_{75} N_{17} O_{13} \times C_2H_4O_2 \cdot yH_2O$
Masse 1182,32 (gonadoréline base)
1242,34 (acétate de gonadoréline)

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques :

L'acétate de gonadoréline est un décapeptide synthétique possédant la même séquence d'acides aminés que la gonadolibérine endogène (GnRH) qui est synthétisée dans l'hypothalamus humain et dans divers neurones qui ont leurs terminaisons dans l'hypothalamus. Son profil pharmacologique et toxicologique est donc identique à celui de la gonadolibérine endogène.

Propriétés physiologiques :

Ce produit est amorphe, hygroscopique et il possède une couleur blanche à légèrement jaune. Il est très soluble dans l'eau et dans l'acide acétique et il est presque complètement insoluble dans le chloroforme et les solvants apolaires. Une solution aqueuse de 1,6 mg/mL possède un pH *in situ* de 4,5.

ÉTUDES CLINIQUES

Quatre études ouvertes cliniques non randomisées ont démontré que l'acétate de gonadoréline est efficace pour le traitement des femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire.

Dans chacune des quatre études, le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique primaire a été établi en se basant sur l'histoire de la patiente qui n'avait jamais connu de menstruations. L'établissement du diagnostic d'aménorrhée hypothalamique secondaire nécessitait le passage d'au moins 6 mois depuis les dernières menstruations spontanées (en l'absence de grossesse). Les deux diagnostics étaient appuyés par de faibles niveaux de LH et de FSH au début de l'étude, par un faible niveau d'œstrogènes et par des niveaux normaux de prolactines et d'androgènes.

Les patientes, toutes des femmes en âge de procréer, ont été traitées avec de l'acétate de gonadoréline (ou du chlorhydrate de gonadoréline administré par voie parentérale, de façon intraveineuse ou sous-cutanée, à l'aide d'une pompe à perfusion pulsatile et programmable (dans la plupart des cas, la POMPE ZYKLOMAT). La dose et la fréquence des pulsations ont été déterminées par le chercheur et programmées dans la pompe. La patiente portait la pompe de façon continue pendant une période de deux semaines ou plus. La pompe libérait automatiquement le médicament de façon pulsatile.

Ces études principales ont été menées auprès de 268 femmes ; 48 étaient atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire, 98 d'aménorrhée hypothalamique secondaire et le diagnostic des 122 autres était différent. L'âge de ces femmes variait de 17 à 45 ans. Le médicament a été administré à 227 (85 %) patientes par la voie intraveineuse (IV), 13 (5 %) patientes ont reçu le

médicament par voie sous-cutanée (SC) et 28 (10%) patientes ont reçu le traitement par les deux voies d'administration. Ces femmes ont reçu le médicament pendant 1 à 14 intervalles (cycles) de traitement. Un total de 788 régimes de traitement ont été administrés par voie intraveineuse et 144 ont été administrés par voie sous-cutanée.

Les doses utilisées dans ces études ont varié de 0,5 à 40 µg/pulsation. La fréquence des pulsations a varié entre 10 à 180 minutes, bien que la fréquence la plus utilisée a été de 90 minutes.

De façon constante, pour toutes les études, on a observé des taux élevés d'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire. Dans l'ensemble, 94 % (45/48) de ces femmes ont obtenu une ovulation ; et 71 % (175/245) de leurs cycles de traitement ont résulté en une ovulation. Le taux élevé d'ovulation dans cette population a semblé indépendant de la voie d'administration du médicament. Quatre-vingt-onze pour cent (31/34) et 100 % (4/4) des femmes ont ovulé après l'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée, respectivement. Soixante-douze pour cent (132/184) des cycles de traitements administrés par voie intraveineuse et 70 % (43/61) des cycles de traitement administrés par voie sous-cutanée ont résulté en une ovulation. Lorsque les deux voies d'administration IV et SC ont été utilisées, 100 % (10/10) des femmes ont obtenu une ovulation.

Les résultats de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire ont également été constamment très élevés. Dans l'ensemble, 96 % (94/98) de ces femmes ont obtenu une ovulation et 81 % (280/345) de leurs cycles de traitement ont été ovulatoires. Quatre-vingt-deux pour cent (221/270) des cycles de traitement administrés par voie intraveineuse ont résulté en une ovulation comparativement à 79 % (59/75) pour le groupe traité de façon sous-cutanée. Pour les voies d'administration intraveineuse seule, sous-cutanée seule et pour la combinaison des deux voies d'administration, 96 % (72/75), 83 % (5/6) et 100 % (17/17) des femmes ont obtenu une ovulation, respectivement.

Ces résultats obtenus avec l'acétate de gonadoréline sont encore plus impressionnants si on pense que 54 % (7/13) des patientes traitées avec l'acétate de gonadoréline et atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et 75 % (51/68) des patientes traitées avec l'acétate de gonadoréline et atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire avaient déjà subi des tentatives infructueuses d'induction de l'ovulation par d'autres méthodes.

On a observé de bons taux de grossesses chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire. Dans l'ensemble, 58 % (25/43) des patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire qui désiraient devenir enceintes sont parvenues à le devenir. Douze femmes sont devenues enceintes à deux reprises. Parmi les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire, 16 % (37/236) des cycles de traitement ont résulté en une grossesse. Les résultats ont semblé meilleurs pour les femmes qui ont reçu l'acétate de gonadoréline par voie intraveineuse que pour celles qui l'ont reçu par voie sous-cutanée. Seulement 7 % (4/61) des cycles de traitement administrés par voie sous-cutanée ont résulté en une grossesse comparativement à 19 % (33/175) pour les cycles de traitement administrés par voie intraveineuse.

Les résultats des grossesses ont été quelque peu meilleurs pour les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire que pour celles atteintes de la forme primaire de cette affection. Dans l'ensemble, le taux de grossesse dans cette population a été de 65 % et 24 % des cycles de traitement ont résulté en une grossesse. Cinq de ces femmes sont devenues enceintes à deux reprises. Parmi les patientes qui avaient des antécédents de tentatives infructueuses pour l'induction de l'ovulation par d'autres méthodes, les taux de grossesses ont été de 57 % (4/7) et 57 % (29/51) avec l'acétate de gonadoréline administré par voie intraveineuse pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et secondaire, respectivement.

Chez l'ensemble des patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et secondaire et recevant de la gonadoréline par voie intraveineuse, la fréquence de pulsation qui a été associée à la plus grande proportion d'ovulations a été de 90 minutes ; celle-ci a résulté en une ovulation chez 107/145 (74 %) et 198/235 (80 %), respectivement, au cours des cycles de traitement pendant lesquels elle a été utilisée. Lorsqu'on a utilisé une fréquence de pulsation de 90

minutes, les taux d'ovulation ont été de 75 % (39/52), 75 % (3/4), 91 % (64/70) et 0 % (0/1) aux doses suivantes par pulsation : <6 µg, 6-10 µg, 11-20 µg et >20 µg pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire. Pour l'aménorrhée hypothalamique secondaire, les taux correspondants d'ovulation par pulsation aux doses de <6µg, 6-10 µg et 11-20 µg ont été de 90 % (118/131), 67 % (4/6) et 85 % (63/74) respectivement. On a administré 34 cycles de traitement IV de 5µg toutes les 90 minutes pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire ; de ces 34 cycles, 68 % (23/34) ont résulté en une ovulation. Parmi les 111 cycles de traitement IV de 5 µg toutes les 90 minutes, 80 % (89/111) ont résulté en une ovulation pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire. Pour l'administration sous-cutanée, une fréquence de pulsation de 90 minutes a résulté en une ovulation pour 74 % (42/57) des cycles de traitement lorsqu'elle a été utilisée pour le traitement de l'aménorrhée hypophysaire primaire et pour 82 % (59/72) des cycles de traitement lorsqu'elle a été utilisée pour le traitement de l'aménorrhée hypothalamique secondaire. Les taux d'ovulation ont été de 27 % (3/11), 100 % (6/6) et 83 % (33/40) à des doses par pulsation de <6 pg, 6-10 µg et 11-20 µg, respectivement, pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et de 75 % (24/32), 80 % (4/5) et 89 % (31/35) à ces mêmes niveaux de dose pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire.

Chez les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire, il a été rare (moins de 5 % des cycles) que le traitement résulte en une ovulation en moins de 10 jours de traitement. Dans la moitié des cycles de traitements couronnés de succès, l'ovulation ne s'est produite qu'après le 15^e jour de traitement. Dans la plupart des cycles résultant en une ovulation (162/170 = 95.3 %), celle-ci s'était produite au jour 28 du traitement ou avant. Presque 90 % des ovulations se sont produites au jour 21 ou avant. Il est donc nécessaire de traiter les patientes pendant au moins 21 jours consécutifs avant de décider que le traitement n'a pas été efficace et qu'il faut changer la dose.

Les résultats de ces études principales sont appuyés par les travaux publiés par des chercheurs du monde entier (références répertoriées chez Ferring, Inc.). Environ 816 femmes ont participé à ces études. Des données sur l'ovulation sont disponibles pour 61 femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et 94 atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire. L'âge de ces femmes variait de 17 à 62 ans. On a rapporté que 451 femmes ont reçu le médicament par voie

intraveineuse, 205 par voie sous-cutanée et 17 par les deux voies d'administration. Divers types de pompes, notamment la pompe ZYKLOMAT, ont été utilisées pour l'administration de la gonadoreline. Dans les rapports, la fréquence des pulsations a varié d'une dose unique à une injection toutes les 24 heures et les doses par pulsation ont varié de 0,2 µg à 500 µg.

Parmi les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et traitées avec l'acétate de gonadoreline, 43/61 (70 %) ont obtenu une ovulation et 21/54 (39 %) sont devenues enceintes. Parmi les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire et traitées avec l'acétate de gonadoreline, 83/94 (88 %) ont obtenu une ovulation et 68/97 (70 %) sont devenues enceintes. Les dosages utilisés dans ces études variaient, mais, en général, ils étaient conformes aux recommandations de dosage des études principales.

Études comparatives de biodisponibilité

Le niveau de biodisponibilité (BD) dépend du type d'application et de la dose. À une dose moins grande (5 µg), la BD est de 45 % (par voies sous-cutanée/intraveineuse). À une forte dose (20 µg), la BD est de 81 % (par voie sous-cutanée/intraveineuse).

TOXICOLOGIE

L'administration intraveineuse de GnRH à des souris, des rats et des singes n'a provoqué aucun décès ni aucun signe clinique ou lésion systémique à la dose la plus élevée qui a été utilisée (700 µg/kg chez les rongeurs, 640 µg /kg chez les singes)

Les études publiées indiquent que, à une exception près, il n'y a eu aucune mort aux doses les plus élevées utilisées lors de l'administration aiguë par voie orale ou sous-cutanée chez les souris (oralement - 4000 mg/kg, par voie sous-cutanée - 3000 mg/kg) et les rats (oralement - 3000 mg/kg, par voie sous-cutanée - 2000 mg/kg). L'exception était celle d'une souris parmi cinq dans le groupe d'administration à la dose orale élevée qui est morte au jour 2 d'hémorragies gastriques. On a remarqué des signes cliniques de courte durée au cours de chacune de ces études, généralement un hérissément des poils, une atteinte ou une réduction des mouvements, des mouvements cloniques et une exophtalmie aux doses les plus élevées.

Les études publiées sur l'administration intraveineuse chez les rongeurs indiquent que les DL₅₀ chez les souris sont de 416 mg/kg (mâles) et 442 mg/kg (femelles) et pour les rats de 203 mg/kg (mâles) et 216 mg/kg (femelles). On n'a relevé aucune mort à la dose de 150 mg/kg chez les rats et de 347 mg/kg chez les souris. Parmi les signes systémiques, on a retrouvé de la cyanose et des crampes. Les animaux qui ont survécu à la fin de l'étude n'ont fait montre d'aucune anomalie à l'autopsie. En se basant sur la dose proposée de 1,6 ou 6,4 µg/kg/jour pour les humains, le potentiel de toxicité aiguë de la GnRH est considéré comme minime.

Une étude sur la toxicité de doses répétées pendant un mois est rapportée dans la littérature médicale. Dans cette étude, des rats ont reçu des doses intrapéritonéales au niveau de 0,002, 0,02, 0,2 et 2,0 mg/kg/jour (2, 20, 200 et 2000 µg/kg). Aucun des animaux n'est mort et on n'a constaté aucun signe de toxicité. On a noté une légère augmentation du nombre d'érythrocytes à toutes les doses sauf la moins élevée, tout comme des réductions occasionnelles des niveaux d'activité de SGOT et de SGPT et dans les niveaux sériques de sodium et de protéines. On a noté, à un degré mineur, une augmentation du temps de prothrombine chez les femelles recevant 0,2 mg/kg.

Les évaluations histopathologiques ont en général été sans particularité à l'exception de l'effet pharmacologique escompté sur les organes cibles. L'utérus était plus petit et caractéristique de la phase de repos. Les ovaires ont augmenté de volume par la rétention et la stimulation des corps jaunes. L'hypophyse des mâles renfermait de plus grands nombres de basophiles.

Une étude de physiologie et de toxicologie aiguë (à un jour) a été effectuée sur des singes à des niveaux de dose allant jusqu'à 10µg/kg. Les doses ont été administrées à des intervalles de 30 minutes pour étudier les changements dans les rythmes cardiaque et respiratoire et dans la tension artérielle. Pour chacun des niveaux de dose, on n'a noté aucun changement.

On a effectué un étude sur l'irritation musculaire en utilisant un volume d'1 mL d'une solution de 0,4 mg/mL de GnRH. Les injections ont été bien tolérées et l'inflammation au site d'injection a semblé régresser après une semaine. Des études de tératologie menées sur des rates et des lapines à des doses intraveineuses de 10, 60, ou 120 µg/kg/jour pendant la période d'organogenèse n'ont révélé aucune indication de toxicité maternelle ou embryonnaire/fœtale dans l'une ou l'autre espèce.

On n'a pas constaté d'effet tératogène dans les études menées sur les lapines (dose la plus élevée : 120 µg/kg, ce qui est plus de 70 fois la dose recommandée pour les humains (5µg par pulsation) ou sur les rates qui ont reçu des doses de 10 ou 60 µg/kg. Pour les rates, à 120 µg/kg, deux fœtus provenant de deux portées différentes ont été atteints d'anomalies du système cardiovasculaire et de la mandibule et/ou des membres. Cette combinaison est inhabituelle, mais à cause de sa faible incidence et de l'absence de constatations semblables, en combinaison ou de façon individuelle pour d'autres fœtus, elle est considérée comme non associée au traitement avec la GnRH.

RÉFÉRENCES

1. Barnhart, E. (éditeur). Menotropins for injection. Physician's Desk Reference, 40th Edition, 19.86; 1697-1699.
2. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*. 1978; 202:631-632.
3. Braat DDM, Schoemaker J. Endocrinology of gonadotropin-releasing hormone induced cycles in hypothalamic amenorrhea: the role of the pulse dose. *Fertil Steril*. 1991; 56:1054-9.
4. Braat DD, Schoemaker R, Schoemaker J. Life table analysis of fecundity in intravenously gonadotropin-releasing hormone-treated patients with normogonadotropic and hypogonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1991; 55:266-271.
5. Brown GM, Van Loon GR, Hummel BCW, Grota LI, Arimura A, Schally AV. Characteristics of antibody produced during chronic treatment with LHRH. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977; 44:784-790.
6. Chikamori K, Suehiro F, Ogawa T, Saito S. Distribution volume, metabolic clearance and plasma half disappearance time of exogenous luteinizing hormone releasing hormone in normal women and women with obesity and anorexia nervosa. *Acta Endocrinol*. 1981; 96:1-6.
7. Claman P, Elkiid-Hirsch K, Oskowitz SP, Seibel MM. Urticaria associated with anti-gonadotropin-releasing hormone antibody in a female Kallman's syndrome patient being treated with long-term pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol*. 1987; 69:503-505.
8. Corbin A, Bex FJ. Reproductive pharmacology of LHRH and agonists in females and males. *Acta Europ Fertil*. 1980; 11:113-130.
9. Crowley WF Jr, Filicori M, Spratt DI, et al. The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res*. 1985; 41:473-531.
10. Gompel A, Mauvais-Jarivs P. *Hum Reprod*. 1988; 3:473-477. Induction of ovulation with pulsatile GnRH in hypothalamic amenorrhoea .
11. Gonadorelin acetate in the treatment of hypothalamic amenorrhea. Report A9772 1979. Investigators: Drs. Leyendecker and Berg.
12. Gonadorelin acetate in the treatment of hypothalamic amenorrhea. Report. 1982. Investigators: Drs. Collins , Evans , Jaffe , Loucopoulos, Spratt.

13. Hahn DW, McGuire JL, Vale W, Rivier J. Biological assays utilized to characterize LHRH and its analogs. MTP Press Limited. 1984:49-60.
14. Handelsman DJ, Jansen RPS, Boylan LM, Spaliviero JA, Turtle JR. Pharmacokinetics of gonadotropin-releasing hormone: comparison of subcutaneous and intravenous routes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59:739-746.
15. Handelsman DJ, Swerdloff RS. Pharmacokinetics of gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Endocrine Rev.* 1986; 7:95-105.
16. Hutchinson JS, Zeleznik AJ. *The corpus luteum of the primate menstrual cycle is capable of recovering from a transient withdrawal of pituitary gonadotropin support.* *Endocrinology.* 1985; 117:1043-1049.
17. Knobil E, Plant TM, Wildt L, Belchetz PE, Marshall G. Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science.* 1980; 207:1371-1374.
18. Kuse H, Yoshida K, Takada H, Noguchi M, Yasui K, Ueno M, Kowa, Y. Experiments concerning acute and sub-acute toxicity of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH, GN-RH). *Pharmacometrics (Tokyo).* 1974; 8:605-615.
19. Lahlou N, Feinstrein MC, Kerdelhue B, Roger M, Schaison G, Schaller R. Assay of plasma LH-RH Pharmacoidnetic applications in hypogonadic subjects treated with pulsatile injections of LH-RH. *Pathol Biol (Paris).* 1983; 31:649-651.
20. Leyendecker G, Struve T, Platz EL Induction of ovulation with chronic intermittent (Pulsatile) Administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea. *Arch Gynaecol.* 1980; 229:177-190.
21. Lindner J, McNeil LW, Marney S, Conway M, Rivier J, Vale W. Characterization of human anti-luteinizing hormone-releasing hormone (LRH) antibodies in the serum of a patient with isolated gonadotropin deficiency treated with synthetic LRH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52:267-270.
22. Loose MD, Terasawa E. Pulsatile infusion of luteinizing hormone-releasing hormone induces precocious puberty (vaginal opening and first ovulation) in the immature female guinea pig. *Biol Reprod.* 1985; 33:1084-1093.
23. MacLeod TL, Eisen A, Sussman GL. Anaphylactic reaction to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril.* 1987; 48:500-502.
24. Mais V, Melis, GB, Strigini F, et al. Adjusting the dose to the individual response of the patient during the induction of ovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1991; 55:80-85.

25. Meakin JL, Keogh EJ, Martin CE. Human anti-luteinizing hormone-releasing hormone antibodies in patients treated with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril*. 1985; 43:811-813.
26. Pulsatile gonadorelin acetate in the treatment of hypothalamic amenorrhea. Report A9774. Investigator: Dr. WF Crowley. 1981.
27. Pulsatile gonadorelin acetate in the treatment of hypothalamic amenorrhea. Report A9773. 1980. Investigator: Dr. Yen.
28. Redding TW, Kastin AJ, Gonzalez-Barcena D, Coy DH, Coy EJ, Schalch DS, Schally AV. The half-life, metabolism and excretion of tritiated luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973; 37:626-631.
29. Reid RL, Fretts R, Van Vugt DA. The theory and practice of ovulation induction with gonadotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158:176-185.
30. Santoro N, Wierman ME, Filicori M, Waldstreicher J, Crowley Jr. WF. Intravenous administration of pulsatile gonadotropin-releasing hormone in hypothalamic amenorrhea: effects of dosage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62:109-116.
31. Schally AV. Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland: its implications for the control of reproductive processes. *Science*. 1978; 202:18-28.
32. Schenker, J. and Weinstein, D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertility and Sterility* 1978; 30(3):255-268.
33. Schroick ED, Robert BJ. Induction of ovulation with gonadotropin-releasing hormone *Obstet Gynecol Surv*. 1986; 41:414-423.
34. Wildt L, Schwilden H, Wesner G, et al. The pulsatile pattern of gonadotropin secretion and follicular development during the menstrual cycle and in women with hypothalamic and hyperandrogenemic amenorrhea. Report. 1982:28-57.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATRICES

LUTREPULSE

Acétate de gonadoréline pour injection et chlorure de sodium 0,9 % pour injection

Ce dépliant est la partie III d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée lorsque la vente de LUTREPULSE a été approuvée au Canada et elle a tout particulièrement été conçue pour les consommatrices. Ce dépliant est un sommaire et il ne vous donnera pas tous les renseignements possibles sur LUTREPULSE.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur le médicament.

INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT :

À quoi sert le médicament :

Lutrepulse est utilisé pour l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire. Ces femmes n'ont pas de menstruations parce qu'elles ne produisent pas suffisamment de gonadolibérine (GnRH), une hormone libérée par une partie du cerveau appelée hypothalamus.

Ce qu'il fait :

Lutrepulse contient de l'acétate de gonadoréline, de la gonadolibérine (GnRH) synthétique.

Qui doit s'abstenir d'utiliser ce produit :

N'utilisez pas Lutrepulse si vous :

- êtes allergique à l'acétate de gonadoréline ou à n'importe lequel des ingrédients de Lutrepulse
- êtes atteinte d'une maladie qui pourrait être aggravée par une grossesse (comme une tumeur de l'hypophyse)
- avez des kystes ovariens
- êtes atteinte d'une affection qui pourrait être aggravée par des hormones reproductrices (par ex. œstrogènes ou progestérone) (comme des tumeurs hormono-dépendantes)

Quel est l'ingrédient médicamenteux contenu dans Lutrepulse ?

Acétate de gonadoréline

Quels sont les ingrédients non médicamenteux importants ?

Mannitol
Acide chlorhydrique 10%

Quelles sont les préparations disponibles ?

Lutrepulse est disponible sous forme de poudre lyophilisée stérile pour injection. Lutrepulse est distribué dans un emballage renfermant un flacon de 10 ml contenant 0,8 mg ou 3,2 mg d'acétate de gonadoréline et un flacon de 10 ml de diluant (chlorure de sodium stérile pour injection).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation de Lutrepulse doit être prescrite et suivie par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments servant à induire l'ovulation ;

Lutrepulse peut provoquer :

- le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Ce syndrome est une affection caractérisée par la croissance d'un trop grand nombre de follicules, ce qui peut causer de la douleur abdominale ou pelvienne, de la nausée, des vomissements, un gain de poids, de la difficulté respiratoire et de la diarrhée. Si vous ressentez l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Le SHO peut progresser rapidement et devenir grave.
- On a signalé des cas de cancer ovarien chez un très petit nombre de patientes recevant des médicaments de fertilité. On ignore toutefois si ces cas ont une relation de cause à effet avec le médicament de fertilité

L'utilisation de Lutrepulse peut résulter en des naissances multiples. Discutez avec votre médecin des risques de naissances multiples avant de commencer le traitement.

Avant d'utiliser Lutrepulse, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte. Lutrepulse ne doit être utilisé au cours de la grossesse que dans le cadre d'un traitement de fertilité
- allaitez

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Indiquez à votre médecin ou pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous vous êtes procurés sans ordonnance, les produits à base de plantes médicinales ou les suppléments. Lutrepulse ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments servant à stimuler l'ovulation.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Il importe d'utiliser Lutrepulse exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
 Dose habituelle : 5 µg toutes les 90 minutes.
 Lutrepulse peut être injecté sous la peau (de façon sous-cutanée) ou à l'intérieur d'une veine (de façon intraveineuse) à l'aide d'une pompe à perfusion. Si vous utilisez la pompe à perfusion, votre médecin doit vous enseigner comment utiliser la pompe et faire l'entretien de celle-ci.

Lutrepulse doit être reconstitué avec 8 ml de diluant immédiatement avant de l'utiliser.

Surdose :

S'il y a une surdose possible ou si la pompe ne fonctionne pas de façon adéquate et libère trop de médicament, veuillez communiquer avec votre médecin, la salle d'urgence de l'hôpital se plus près de chez vous ou avec un centre antipoison.

Omission de dose:

Si vous omettez une dose, ne doublez pas la dose suivante. Demandez l'avis de votre médecin.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET LES MESURES À PRENDRE SI L'UNE D'ENTRE ELLES SE PRODUIT

On n'a pas établi de relation de causalité entre les médicaments de fertilité et le cancer ovarien.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES IMPORTANTES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE SI ELLES SE PRODUISENT				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si la réaction est importante	Dans tous les cas	
Rare (0,01 % - <0,1 %)	Hypersensibilité		✓	
	Rougeur au site d'injection		✓	
	Hyperstimulation ovarienne		✓	
Très rare <0,01 %)	Formation d'anticorps (traitement à long terme)			✓
	Réaction allergique grave (choc anaphylactique)			✓
	Inflammation			
	Symptômes neurologiques comme de l'agitation, un changement d'humeur (dépression)		✓	
	Maux de tête		✓	✓
	Nausée		✓	
	Augmentation du volume des menstruations		✓	✓
Douleur abdominale				

Cette liste de réactions indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets indésirables inattendus pendant que vous utilisez LUTREPULSE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU PRODUIT

Lutrepulse et le chlorure de sodium 0,9 % pour injection sont tous deux stables à la température ambiante (15 à 30 °C) dans leur emballage non ouvert.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: **Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document, en plus de la monographie de produit complète qui a été préparée pour les professionnels de la santé est disponible au :

<http://www.website.document> ou en communiquant avec le commanditaire, Ferring Inc., au: 1-800-263-4057.

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.

Dernière révision : juillet 2010