

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

Pr **Repronex** ®

(Gonadotrophines humaines pour injection)

Fiole de 75 UI

(75 UI de FSH, 75 UI de LH)

Pour utilisation s.c. ou i.m. seulement

Gonadotrophines pour l'infertilité

Ferring Inc.  
200 Yorkland Boul.  
Bureau 800  
North York, Ontario  
M2J 5C1

***Numéro de contrôle : 197382    Date d'approbation : 17 novembre 2016***

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

Pr **Repronex**®

(Gonadotrophines humaines pour injection)

Fiole de 75 UI

(75 UI de FSH, 75 UI de LH)

Pour utilisation s.c. ou i.m. seulement

Gonadotrophines pour l'infertilité

### **DESCRIPTION**

Repronex (Gonadotrophines humaines pour injection) est une préparation purifiée de gonadotrophines extraites de l'urine de femmes en période postménopausique. La gonadotrophine chorionique humaine (GCH), une hormone apparaissant naturellement dans l'urine des femmes en période postménopausique, est détectée dans Repronex. Chaque fiole de Repronex contient respectivement 75 unités internationales (UI) d'hormones folliculo-stimulantes (FSH) actives et 75 UI d'hormones lutéinisantes (LH) actives, plus 20 mg de lactose monohydraté sous forme lyophilisée et stérile. Le produit final peut contenir une solution-tampon de phosphate de sodium (phosphate de sodium tribasique et acide phosphorique). Aussi bien les FSH que les LH sont acides et solubles dans l'eau. Repronex est administré par injection sous-cutanée ou intramusculaire.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Repronex (gonadotrophines humaines pour injection) administré sur une période de sept à douze jours produit une croissance folliculaire ovarienne chez les femmes qui ne sont pas atteintes d'une insuffisance ovarienne primaire. Dans la plupart des cas, le traitement par gonadotrophines humaines entraîne seulement une croissance et une maturation folliculaire. Pour influencer l'ovulation, la gonadotrophine chorionique humaine (GCH) doit être administrée après la prise de gonadotrophines humaines, lorsque l'évaluation clinique de la patiente montre qu'une maturation folliculaire suffisante est survenue. <sup>(1,7)</sup>

Dans le cadre d'une récente étude pharmacocinétique réunissant 16 femmes volontaires en bonne santé, 300 UI de gonadotrophines humaines ont été administrées par voie sous-cutanée (s.c.) et intramusculaire (i.m.) dans un essai croisé, après que les FSH et les LH endogènes des patientes aient été supprimées. La mesure des concentrations sériques de FSH a indiqué que l'administration sous-cutanée permet d'obtenir des valeurs plus élevées à la fois pour la  $C_{max}$  et pour l'aire sous la courbe ( $ASC_{(0-\infty)}$ ) par rapport aux injections i.m.

Les voies sous-cutanées et intramusculaires n'étaient pas bioéquivalentes. Par rapport à l'administration intra-musculaire, l'administration sous-cutanée de gonadotrophines humaines entraînait une augmentation de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{(0-\infty)}$  des FSH de 35 % et 20 % respectivement.

Les études cliniques sur le déclenchement de l'ovulation (chez les femmes atteintes d'infertilité anovulatoire ou oligo-ovulatoire) et sur la fécondation in-vitro ont montré l'amélioration du développement folliculaire, le déclenchement de l'ovulation et des grossesses cliniques.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Repronex (gonadotrophines humaines pour injection) et les GCH administrées de manière séquentielle sont indiqués pour le développement folliculaire multiple (stimulation ovarienne contrôlée) et le déclenchement de l'ovulation chez les patientes non fertiles ayant reçu antérieurement un traitement de suppression hypophysaire.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Repronex (gonadotrophines humaines pour injection) est contre-indiqué chez les femmes présentant les conditions suivantes :

- Un taux élevé de FSH indiquant un déficit ovarien primaire.
- Un dysfonctionnement thyroïdien et surrénalien non contrôlé.
- Une lésion intracrânienne organique, telle une tumeur de l'hypophyse.
- La présence de toute cause d'infertilité autre que l'anovulation, à moins que la patiente soit une candidate pour la fécondation in-vitro.
- Tout saignement anormal d'origine indéterminée.
- Des kystes ovariens ou tout renflement non causés par une polykystose ovarienne.
- Une hypersensibilité antérieure aux gonadotrophines humaines.

Repronex est contre-indiqué chez les femmes enceintes. On possède peu de données sur les effets des gonadotrophines humaines administrées aux femmes pendant la grossesse.

## **MISES EN GARDE**

Repronex (Gonadotrophines humaines pour injection) est un médicament qui doit seulement être utilisé par les médecins qui connaissent à fond les problèmes d'infertilité. C'est une puissante substance gonadotrope qui est capable de causer des réactions

indésirables légères à graves chez les femmes. Le traitement par gonadotrophines nécessite de la part des médecins et des professionnels d'appui du domaine de la santé un certain engagement en temps, et son utilisation requiert la disponibilité de lieux de surveillance appropriés (voir PRÉCAUTIONS – Examens de laboratoire).

### **Hyperstimulation de l'ovaire au cours du traitement par Repronex**

Le renflement ovarien : Renflement ovarien non compliqué, léger à modéré, qui peut être accompagné d'une distension abdominale ou de douleurs abdominales survenant chez 5 à 10 % des femmes traitées par Repronex et GCH, et qui généralement régresse sans traitement en deux à trois semaines.

Afin de minimiser les dangers associés au renflement ovarien anormal épisodique qui peut survenir lors du traitement par Repronex et GCH, on devra utiliser la dose la plus faible correspondant aux attentes de bons résultats. Une surveillance étroite de la réponse ovarienne peut réduire davantage le risque d'hyperstimulation.

Si les ovaires présentent un renflement anormal lors du dernier jour de traitement par Repronex, il ne faudra pas administrer de GCH au cours du traitement, car cela réduirait les chances de développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) : SHO est un évènement médical qui diffère du renflement ovarien non compliqué. Le SHO peut progresser rapidement et devenir un évènement médical grave. Il est caractérisé par une apparente augmentation spectaculaire de la perméabilité vasculaire qui peut résulter en une accumulation rapide de fluide dans la cavité péritonéale, le thorax et possiblement le péricarde. Les signes d'alarme précoces de développement de SHO sont les suivants : douleurs pelviennes aiguës, nausées, vomissements et prise de poids. On a pu observer la symptomatologie suivante dans les cas de SHO : douleurs abdominales, distension abdominale,

symptômes gastro-intestinaux, y compris la nausée, les vomissements et la diarrhée, le renflement ovarien aigu, le gain de poids, la dyspnée et l'oligurie. L'évaluation clinique peut révéler une hypovolémie, une hémococoncentration, un déséquilibre des électrolytes, des ascites, un hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax, une détresse pulmonaire aiguë et des événements thromboemboliques (voir « complications pulmonaires et vasculaires » ci-dessous). On a rapporté, en association avec le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), des anomalies transitoires aux examens de la fonction hépatique suggérant une insuffisance hépatique, pouvant être accompagnées par des changements morphologiques à la biopsie du foie.

Le SHO survient chez environ 0,4 % des patientes lorsque la dose recommandée est administrée et chez 1,3 % des patientes lorsque des doses supérieures à la dose recommandée sont administrées. Le SHO est apparu chez 3 des 125 (2,4 %) femmes traitées par Repronex<sup>MD</sup> au cours de l'étude clinique sur la fécondation in-vitro (FIV). Aucun de ces cas n'a été classifié comme grave. Lors de l'étude clinique sur le déclenchement de l'ovulation (DO), 4 des 72 (5,5 %) femmes traitées par Repronex ont présenté un SHO et, parmi ces dernières, un des cas a été classifié comme grave (1,4 %). Les cas de SHO sont plus courants, plus graves et plus prolongés si une grossesse survient. Le SHO s'installe rapidement; par conséquent, les patientes doivent être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration de gonadotrophines chorioniques humaines. La plupart du temps, le SHO survient alors que le traitement a été arrêté et atteint son pic sept à dix jours après le traitement. En général, le SHO disparaît spontanément lors du début de la menstruation. S'il y a une preuve qui indique que le SHO s'installe avant l'administration de GCH (voir PRÉCAUTIONS – Examens de laboratoire), on devra s'abstenir d'en administrer.

Si le SHO survient, le traitement devra être arrêté et la patiente hospitalisée. Le traitement est principalement symptomatique et consiste à se reposer au lit, à gérer les

fluides et les électrolytes et à prendre des analgésiques, le cas échéant. Dans certains cas, on a observé un phénomène d'hémoconcentration associé à la perte de fluides vers la cavité péritonéale, la cavité pleurale et la cavité péricardique, qui devrait faire l'objet d'une étroite évaluation des paramètres suivants : 1) apport et sortie des fluides, 2) poids, 3) hématoците, 4) électrolytes sériques et urinaires, 5) densité des urines, 6) azote uréique du sang et créatinine, et 7) volume de l'abdomen. Ces dosages doivent être effectués chaque jour ou plus souvent, si le besoin survient.

La présence du SHO augmente les risques de lésion de l'ovaire. Les liquides ascitique, pleural et péricardique ne doivent pas être évacués, à moins que cela soit impérativement nécessaire pour soulager les symptômes, comme la détresse pulmonaire ou le tamponnement cardiaque. L'examen pelvien peut entraîner la rupture d'un kyste ovarien, pouvant résulter en un hémopéritoine, et doit donc être évité. Si cela survient, et si les saignements deviennent tellement importants qu'il soit nécessaire d'opérer, le traitement chirurgical devra viser à contrôler les saignements et à sauvegarder autant de tissu ovarien que possible. Les relations sexuelles seront interdites aux patientes chez qui on a pu observer un renflement ovarien significatif après l'ovulation, en raison des dangers d'un hémopéritoine entraîné par la rupture de kystes ovariens.

Le traitement du SHO peut être divisé en trois phases : la phase aiguë, la phase chronique et la phase de résolution. Comme l'utilisation de diurétiques peut accentuer la diminution du volume intravasculaire, on doit éviter d'administrer des diurétiques, sauf en dernière phase de résolution, tel que décrit ci-dessous.

### **Phase aiguë :**

Au cours de la phase aiguë, le traitement doit viser à prévenir l'hémoconcentration causée par la perte du volume intravasculaire du troisième secteur et minimiser les

risques de phénomènes thromboemboliques et de lésions rénales. Le traitement vise à normaliser les électrolytes tout en maintenant un volume intravasculaire quelque peu réduit mais acceptable. Une correction complète du déficit de volume intravasculaire pourrait entraîner une augmentation inacceptable de la quantité de fluide accumulé dans le troisième secteur. Le traitement comprend l'administration limitée de liquides intraveineux, d'électrolytes, et d'albumine sérique humaine. On recommande de surveiller la survenue d'hyperkaliémie.

### **Phase chronique :**

Après la stabilisation de la patiente au cours de la phase aiguë, l'accumulation excessive de fluide dans le troisième secteur doit être limitée en instituant des restrictions sévères d'apport de potassium, de sodium et de liquides.

### **Phase de résolution :**

On a pu observer une baisse de l'hématocrite et une augmentation du débit urinaire sans accroissement de la prise, en raison du retour du fluide du troisième secteur vers le compartiment intravasculaire. Si les reins sont incapables d'excréter le fluide du troisième secteur aussi rapidement qu'il est mobilisé, cela peut entraîner l'apparition d'un œdème périphérique ou pulmonaire. Au cours de la phase de résolution, l'administration de diurétiques peut être indiquée, si cela est nécessaire, pour combattre l'œdème pulmonaire.

### **Complications pulmonaires et vasculaires**

On a rapporté des conditions pulmonaires graves (par exemple, l'atélectasie et le syndrome de détresse respiratoire aigu). De plus, on a également observé des événements thromboemboliques en association avec et indépendamment du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, suite au traitement par gonadotrophines humaines. La thrombose intravasculaire et l'embolie, qui peuvent prendre naissance dans des veines

ou des artères, peuvent entraîner une réduction du débit sanguin vers des organes essentiels ou vers les membres. Parmi les conséquences de tels événements, on peut citer la thrombophlébite veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'occlusion vasculaire cérébrale (AVC) et l'occlusion artérielle entraînant la perte d'un membre. Dans de rares cas, les complications pulmonaires et les événements thromboemboliques ont entraîné la mort.

### **Naissances multiples**

On a observé des grossesses multiples suite au traitement par Repronex en administration i.m. ou s.c. Dans le cadre d'un essai clinique sur le déclenchement de l'ovulation au cours duquel on a effectué une comparaison directe entre l'administration i.m. et l'administration s.c. de Repronex, le taux de grossesses multiples était comme suit. Parmi les quatre grossesses cliniques obtenues avec le Repronex en administration i.m., deux étaient des grossesses simples et les deux autres étaient des grossesses multiples. Les deux grossesses multiples étaient des triplés. Parmi les six grossesses cliniques obtenues avec le Repronex en administration s.c., trois d'entre elles étaient simples et les trois autres étaient multiples. Les trois grossesses multiples comprenaient des jumeaux d'une part et des quadruplés d'autre part.

Dans un essai clinique réunissant des patientes de FIV, au cours duquel on a effectué une comparaison directe entre le Repronex administré par voie i.m. et celui administré par voie s.c., le taux de grossesses multiples était comme suit. Parmi les vingt-quatre grossesses en cours obtenues avec Repronex en administration i.m., quatorze d'entre elles sont simples et les dix autres sont multiples. Les dix grossesses multiples comprennent trois triplés et 7 paires de jumeaux. Parmi les vingt-neuf grossesses en cours avec Repronex en administration s.c., quatorze sont simples et quinze sont multiples. Les quinze grossesses multiples comprennent trois quadruplés, trois triplés et neuf paires de jumeaux. La patiente et son partenaire devront être avisés de la

fréquence et des dangers potentiels de grossesses multiples, avant le commencement du traitement.

### **Hypersensibilité/Réactions anaphylactiques**

Chez certaines patientes, on a observé une hypersensibilité et des réactions anaphylactiques associées à l'administration des gonadotrophines humaines. Ces réactions se sont présentées sous forme d'urticaire généralisée, d'œdème facial, d'œdème de Quincke ou de dyspnée suggérant un œdème laryngé. Le lien entre ces symptômes et les protéines urinaires non caractérisées est incertain.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Précautions générales**

On devra porter une attention particulière au diagnostic lors de la sélection des candidates au traitement par gonadotrophines humaines (voir INDICATIONS; PRÉCAUTIONS).

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.

### **Renseignements pour la consommatrice**

Avant de commencer un traitement par Repronex (gonadotrophines humaines pour injection), les patientes doivent être avisées de la durée du traitement et des conditions de surveillance qui seront requises. Les possibilités de réactions indésirables (voir la section intitulée RÉACTIONS INDÉSIRABLES) et les risques de naissances multiples devront être discutés.

### **Sélection des patientes**

Avant que le traitement par Repronex ne débute, une évaluation gynécologique et endocrinologique détaillée doit être menée. Sauf chez les patientes faisant partie d'un programme de fécondation in-vitro, cela doit comprendre un hystérosalpingogramme (pour éliminer toute pathologie utérine et des trompes) et la documentation de l'anovulation au moyen de la méthode des températures, de séries de frottis cervicaux, d'examens de la glaire cervicale, du dosage des progestérones sériques (ou urinaires), du prégnandiol urinaire et d'une biopsie de l'endomètre. Les patientes présentant une pathologie des trompes ne devront recevoir des gonadotrophines humaines que si elles font partie d'un programme de fécondation in-vitro.

On devra éliminer la présence d'un déficit ovarien primaire en effectuant un dosage du taux de gonadotrophines.

Il faudra effectuer un examen précis pour écarter l'éventuel début d'une grossesse.

Les patientes en fin de potentiel reproductif ont plus de prédilection pour le carcinome de l'endomètre, ainsi qu'une incidence plus élevée de troubles anovulents. La dilatation cervicale et le curetage doivent faire partie du diagnostic avant de commencer le traitement par Repronex chez les patientes qui présentent des saignements utérins anormaux ou d'autres signes d'anomalies de l'endomètre.

L'évaluation du potentiel de fertilité du partenaire devra être incluse dans le bilan.

### **Grossesse**

Voir CONTRE-INDICATIONS

### **Femmes allaitant leur bébé**

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, on devra faire preuve de prudence lors de l'administration de gonadotrophines humaines à une mère qui allaite.

### **Interactions médicamenteuses**

On n'a rapporté aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative de médicament à médicament ou de médicament à nourriture, au cours du traitement par gonadotrophines humaines.

### **Examens de laboratoire**

#### **Traitement pour le déclenchement de l'ovulation**

Dans la plupart des cas, le traitement par gonadotrophines entraîne seulement la croissance et la maturation folliculaire. Pour influencer l'ovulation, la GCH doit être administrée suite à la prise de Repronex, lorsque l'évaluation clinique de la patiente indique qu'une maturation folliculaire suffisante a été atteinte. On peut directement estimer la situation en mesurant le taux d'œstrogène sérique (ou urinaire) et au moyen d'une visualisation sonographique des ovaires. L'association de la mesure des taux d'estradiol et d'une échographie est utile dans la surveillance de la croissance et du développement des follicules, pour le calendrier d'administration des GCH, ainsi que pour la minimisation des risques de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple.

Parmi les autres paramètres cliniques qu'il est possible d'utiliser pour surveiller le traitement par gonadotrophines humaines, on peut citer :

- Les modifications de la cytologie vaginale;
- L'apparence et le volume de la glaire cervicale;
- La filance; et
- L'aspect en fougère de la glaire cervicale.

Les indices cliniques mentionnés ci-dessus donnent une estimation indirecte de l'effet des œstrogènes sur les organes ciblés, et par conséquent, ne doivent être utilisés que comme mesure d'appoint avec des estimations plus directes sur le développement folliculaire, c'est-à-dire un dosage de l'estradiol sérique et une échographie.

La confirmation clinique de l'ovulation, à l'exception de la grossesse, est obtenue par les indices directs et indirects de la production de progestérone. Les indices les plus couramment utilisés sont les suivants :

- L'augmentation de la température corporelle de base;
- L'augmentation de la progestérone sérique; et
- La menstruation faisant suite au changement de la température corporelle de base.

Lorsqu'elle est utilisée en association avec les indices de production de progestérone, la visualisation sonographique des ovaires aide à déterminer si l'ovulation est survenue. La preuve sonographique de l'ovulation peut inclure ce qui suit :

- Du fluide dans le cul-de-sac;
- De stigmates ovariens; et
- Des follicules collabés.

En raison de la subjectivité des différents examens de détermination de la maturation folliculaire et de l'ovulation, on ne peut suffisamment insister sur le fait que le médecin doit choisir des examens qui lui sont familiers.

### **Carcinogénèse/Mutagenèse**

Aucune étude de toxicité à long terme n'a été effectuée chez les animaux pour évaluer le potentiel carcinogène des gonadotrophines.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les réactions indésirables suivantes, rapportées au cours du traitement par gonadotrophines, sont mentionnées par ordre de gravité potentielle décroissant : complications pulmonaires et vasculaires (voir MISES EN GARDE); syndrome d'hyperstimulation ovarienne (voir MISES EN GARDE); hémopéritoine; torsion d'annexe (complication d'un renflement ovarien); renflement ovarien léger à modéré; kystes ovariens; douleurs abdominales; sensibilité aux gonadotrophines humaines (des réactions fébriles suggérant une réponse de type allergique ont été observées suite à l'administration de gonadotrophines humaines. On a aussi rapporté des symptômes pseudo-grippaux comprenant de la fièvre, des frissons, des douleurs musculosquelettiques, des douleurs articulaires, des nausées, des céphalées et des malaises); des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, ballonnements); douleurs, éruptions, gonflement ou irritation au site d'injection; éruptions corporelles; étourdissements, tachycardie, dyspnée et tachypnée.<sup>(1)</sup>

Les évènements médicaux suivants ont été rapportés suite à des grossesses dues au traitement par gonadotrophines : grossesse ectopique; anomalies congénitales.<sup>(1)</sup>

À partir d'une étude effectuée sur 287 grossesses menées à terme, suite à un traitement par gonadotrophines humaines et GCH, cinq incidents d'anomalie congénitale ont été mentionnés (1,7 %). Un nouveau-né présentait les anomalies congénitales multiples suivantes : imperforation de l'anus, aplasie du côlon sigmoïde, hypospadias de troisième degré, fistule vésicale, scrotum bifide, méningocèle, torsion tibiale interne bilatérale et metatarsus adductus droit. Un autre nouveau-né avait une imperforation de l'anus et possiblement des lésions cardiaques congénitales; un autre avait un doigt en plus; un autre est né avec des hypospadias et une exstrophie de la vessie; et le cinquième enfant était atteint de trisomie 21. Aucun des investigateurs n'a pensé que ces anomalies étaient liées au médicament. Par la suite, on a rapporté le cas du décès d'un nouveau-né dû à une hydrocéphalie et à des anomalies cardiaques.<sup>(1)</sup>

Il y a eu une faible fréquence de rapports de néoplasmes ovariens, à la fois bénins et malins, chez les femmes ayant suivi des schémas posologiques multiples de médicaments pour le déclenchement de l'ovulation; cependant, aucun rapport de cause à effet n'a été établi.<sup>(1)</sup>

Dans les deux études cliniques contrôlées et randomisées comparant le Repronex (gonadotrophines humaines pour injection) administré par voie i.m. et par voie s.c. et le Pergonal administré par voie i.m. à des patientes suivant une FIV et à des patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques ou ayant reçu un diagnostic d'anovulation pour le déclenchement de l'ovulation, les réactions indésirables survenues chez  $\geq 1$  % des patientes exposées au Repronex en administration i.m. ou s.c. sont décrites au tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1: Patientes ayant des réactions indésirables < 1 %**

|   | <b>Repronex<br/>i.m.<br/>N=101</b> | <b>Repronex<br/>s.c.<br/>N=96</b> |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Réaction indésirable</b>                           | n (%)                              | n (%)                             |
| <b>R.I. au site d'injection</b>                       |                                    |                                   |
| Cœdème au site d'injection                            | 1 (1)                              | 8 (8,3)*                          |
| Réaction au site d'injection                          | 2 (2)                              | 8 (8,3)*                          |
| <b>R.I. génito-urinaires/appareil de reproduction</b> |                                    |                                   |
| SHO   | 2 (2)                              | 5 (5,2)                           |
| Hémorragie vaginale                                   | 8 (7,9)                            | 3 (3,1)                           |
| Maladie de l'ovaire                                   | 3 (3)                              | 8 (8,3)                           |
| Grossesse ectopique                                   | 1 (1)                              | 1 (1)                             |
| Douleur pelvienne                                     | 3 (3)                              | 1 (1)                             |
| Sensibilité des seins au toucher                      | 2 (2)                              | 2 (2,1)                           |
| <b>R.I. gastro-intestinales</b>                       |                                    |                                   |
| Nausées   | 4 (4)                              | 7 (7,3)                           |
| Vomissements  | 0 (0)                              | 3 (3,1)                           |
| Diarrhée  | 0 (0)                              | 2 (2,1)                           |
| Crampes abdominales                                   | 7 (6,9)                            | 5 (5,2)                           |
| Douleurs abdominales                                  | 5 (5)                              | 7 (7,3)                           |
| Renflement abdominal                                  | 6 (6)                              | 2 (2,1)                           |
| <b>Autres R.I.</b>                                    |                                    |                                   |
| Céphalées   | 6 (6)                              | 5 (5,2)                           |
| Infection   | 1 (1)                              | 0(0)                              |
| Dyspnée   | 1 (1)                              | 2 (2,1)                           |

\*Méthode exacte de Fisher/Tests  $X^2$  – significatif pour Repronex s.c. par rapport à Repronex i.m.

### **Expérience après la mise sur le marché**

Repronex est vendu au États-Unis depuis 1997. Toutes les réactions indésirables rapportées n'ont pas été graves et on s'y attendait. Il s'agit principalement de réactions au site d'injection, ainsi que de fièvre, de malaise et de nausée. Ces réactions diminuent et disparaissent sans laisser de séquelles.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Mise à part l'hyperstimulation ovarienne (voir MISES EN GARDE), on possède peu de données à propos des conséquences d'un surdosage grave par gonadotrophines humaines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie :**

#### **Patientes non fertiles atteintes d'oligo-anovulation :**

La dose de Repronex (gonadotrophines humaines pour injection) pouvant entraîner une maturation du follicule doit être individualisée pour chaque patiente. On recommande que la dose initiale de Repronex soit, pour chaque patiente, de 150 UI (pour chaque patiente qui reçoit du leuprolide ou un autre traitement par gonadolibérine) de LH/FSH par jour, pendant cinq jours. Selon la surveillance clinique (résultat des échographies et dosage des concentrations sériques d'estradiol), les doses suivantes doivent être ajustées selon la réponse individuelle de la patiente. Les ajustements de doses ne doivent pas être plus fréquents qu'une fois tous les deux jours et ne doivent pas dépasser les 75 à 150 UI par ajustement. La dose quotidienne maximale de Repronex<sup>MD</sup> ne doit pas dépasser les 450 UI et il n'est pas recommandé que le dosage aille au-delà de 12 jours.

Si la réponse de la patiente au Repronex est appropriée, des GCH (5 000 à 10 000 unités) devront être administrées le jour suivant la prise de la dernière dose de Repronex. Les GCH ne devront pas être administrées si les taux sériques d'estradiol sont supérieurs à 2 000 pg/mL, si les ovaires présentent un renflement anormal ou si des douleurs abdominales surviennent, et la patiente devra être avisée de ne pas avoir de relations sexuelles. Ces précautions

peuvent réduire les risques de développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple.

Au cours du traitement par Repronex et GCH et pendant une période de deux semaines après le traitement, les patientes devront faire l'objet d'un examen au moins tous les deux jours pour surveiller les signes éventuels d'une stimulation ovarienne excessive. La plupart du temps, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne survient après que le traitement ait été arrêté et atteint son pic sept à dix jours après l'ovulation. Si le développement folliculaire n'est pas adéquat ou s'il y a un développement folliculaire ou une ovulation mais qu'aucune grossesse ne survient, le traitement par gonadotrophines peut être répété.

On devra encourager le couple à avoir des relations sexuelles chaque jour, à partir du jour précédant l'administration des GCH, jusqu'à ce que l'ovulation devienne apparente grâce aux indices utilisés pour déterminer l'activité progestative. On devra prendre les précautions nécessaires pour assurer l'insémination. Compte tenu des indices et des paramètres mentionnés précédemment, il devrait être clair qu'à moins qu'un médecin soit prêt à consacrer un temps considérable à ces patientes et à se familiariser avec les examens de laboratoire requis et à les suivre, il ne devrait pas utiliser Repronex.

### **Techniques de reproduction assistée**

La dose initiale recommandée de Repronex est de 225 UI pour les patientes ayant reçu un agoniste des gonadolibérines ou un antagoniste de suppression hypophysaire. Les doses subséquentes devront être ajustées selon la réponse de chaque patiente en se fondant sur la surveillance clinique (y compris les taux sériques d'estradiol et les résultats des échographies vaginales). Les ajustements de doses ne devraient pas survenir plus d'une fois tous les deux

jours et ne devraient pas dépasser 75 à 150 UI par ajustement. La dose quotidienne maximale de Repronex<sup>MD</sup> administrée ne devrait pas dépasser 450 UI, et l'administration devrait être limitée à 12 jours.

Une fois que le développement folliculaire approprié est évident, on devra administrer des GCH (5 000 – 10 000 unités) pour déclencher la maturation folliculaire finale en préparation de la récupération de l'ovocyte. L'administration de GCH ne doit pas avoir lieu dans les cas où les ovaires présentent un renflement anormalement important le dernier jour du traitement. Cela devrait réduire les risques d'apparition du SHO.

### **Administration**

Dissoudre le contenu d'une à six fioles de Repronex dans un à deux mL d'une injection de 0,9 % de chlorure de sodium et l'**ADMINISTRER** immédiatement **PAR VOIE SOUS-CUTANÉE OU INTRAMUSCULAIRE**. Toute portion reconstituée, non utilisée doit être jetée.

**L'administration sous-cutanée doit se faire dans le bas du ventre (en alternant les côtés).**

## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

### **Composition**

Chaque fiole de Repronex contient 75 unités internationales (UI) d'hormones folliculo-stimulantes (FSH) actives et 75 UI d'hormones lutéinisantes (LH) actives, plus 20 mg de lactose monohydraté sous forme lyophilisée et stérile. D'après les essais biologiques, une unité internationale de LH est biologiquement équivalente à environ 0,5 unité de GCH, selon la *Second International Reference Preparation*.

### **Recommandations sur la stabilité et la conservation**

La poudre lyophilisée doit être conservée entre 15°C et 25°C. Elle doit être protégée de la lumière.

### **Solution reconstituée**

Utilisez immédiatement la solution dès qu'elle est reconstituée. Jetez tout le matériel inutilisé.

## PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Repronex (gonadotrophines humaines pour injection) est offert en fioles de 75 UI (75 UI de FSH et 75 UI de LH actives), sous forme de poudre blanc cassé, lyophilisée et stérile, accompagnée d'une fiole de 2 mL de diluant (injection de chlorure de sodium à 0,9 %).

Boîtes de 5 fioles + 5 fioles de diluant

## RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

### **Directives pour la préparation du produit et l'administration sous-cutanée**

Votre médecin vient de vous prescrire du Repronex en injection sous-cutanée. **Cela signifie qu'il est injecté au moyen d'une petite aiguille à injection dans le tissu qui se situe juste sous votre peau.** Cette feuille de directives vous aidera à préparer le médicament chez vous et à vous l'injecter. **Veillez la lire entièrement avant d'entamer la procédure. Ne commencez pas la procédure si vous n'êtes pas sûr de la façon dont il faut préparer ou administrer l'injection.** Si vous avez des questions, téléphonez à votre médecin ou à votre infirmière.

## 1. Avant de commencer



Lavez-vous les mains à l'aide d'un savon antibactérien et utilisez de l'alcool pour nettoyer l'endroit où vous allez travailler.

Préparez les fournitures suivantes :

- Fiole (ou fioles) de Repronex, 75 UI
- Une fiole de chlorure de sodium à 0,9 % (diluant stérile) livrée avec le Repronex pour faciliter la préparation
- Une seringue et des aiguilles stériles (Demandez à votre médecin quelle taille de seringues et d'aiguilles il faut utiliser)
- Tampons d'alcool et alcool à friction
- Gaze et tampon d'ouate
- Un contenant pour jeter les aiguilles

## 2. Préparation du médicament et remplissage de la seringue

Souvenez-vous : *Seul le chlorure de sodium (diluant stérile) fourni doit être utilisé pour reconstituer le Repronex.*

- Sortez la seringue et la plus grande aiguille de l'emballage. Tout en tenant le bouchon protecteur, tournez l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre pour vous assurer que l'aiguille est bien en place. Mettez tout cela de côté.



- Enlevez les bouchons de plastique qui ferment les fioles de Repronex et du diluant stérile.



- Nettoyez le dessus des fioles avec de l'alcool pour les stériliser et n'y touchez plus après.

- Enlevez le couvercle de l'aiguille en tournant soigneusement le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre et en tirant le bouchon vers le haut. Évitez de tourner l'aiguille dans le sens contraire des aiguilles d'une montre, car cela peut séparer l'aiguille de la seringue.
- Insérez l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc de la fiole de diluant stérile.



- Inclinez la fiole de diluant stérile, et tout en maintenant l'aiguille dans le liquide, tirez le piston en arrière pour que le liquide pénètre dans la seringue et atteigne la

quantité indiquée par votre médecin.

- Sortez l'aiguille de la fiole de diluant stérile. Injectez lentement le diluant stérile dans la fiole contenant la poudre de Repronex, en faisant couler le diluant le long du versant de la fiole afin d'éviter la création de bulles. La solution doit être claire et sans couleur.

**La poudre de Repronex se dissout rapidement. Vous ne devez pas secouer la fiole, car cela pourrait causer l'apparition de bulles.**

- Une fois que la poudre est complètement dissoute, faites passer toute la solution de Repronex dans la seringue. Il y a deux façons de procéder :
  - A. Laissez la fiole sur le comptoir, inclinez-la, tirez le piston en arrière pour retirer toute la solution, **OU**
  - B. Tournez la fiole à l'envers, tirez le piston en arrière pour enlever toute la solution au fur et à mesure que vous baissez la seringue.

### 3. **Changement d'aiguille**



- Tout en tenant la seringue vers le haut, remettez le couvercle de l'aiguille et enlevez la grande aiguille en la tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Remplacez-la par la petite

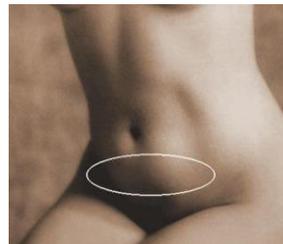
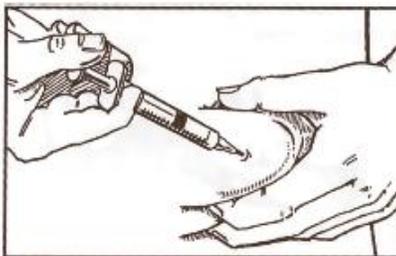
aiguille pour injection sous-cutanée en la vissant sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre.

- Tenez la seringue bien droite. Tirez légèrement sur le piston et tapotez sur la seringue afin que *toute* bulle d'air remonte à la surface. Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce que tout l'air sorte de la seringue et qu'une gouttelette de solution se forme au bout de l'aiguille.
- Tapotez la seringue pour éliminer la goutte de solution au bout de l'aiguille.
- Couvrez de nouveau l'aiguille pour qu'elle reste stérile.
- La solution de Repronex est maintenant prête pour l'injection.

Si une aiguille non couverte entrain PAR HASARD en contact avec autre chose que le Repronex ou le diluant stérile, ne vous injectez pas le produit avec cette aiguille. Enlevez immédiatement l'aiguille et remplacez-la par une nouvelle aiguille stérile.

#### 4. Injection du médicament

Le Repronex doit être injecté dans un repli cutané de votre abdomen quelques pouces sous le nombril...à gauche ou à droite. Chaque jour, changez de côté pour éviter la douleur.



- Nettoyez soigneusement le site d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool et laissez le site sécher à l'air libre.
- Enlevez le couvercle de l'aiguille de la seringue.
- Tenez la seringue dans une main. Utilisez votre autre main pour saisir doucement entre le pouce et l'index un repli cutané autour du site d'injection.
- Tenez la seringue perpendiculaire (à angle droit) à la peau comme une fléchette et insérez rapidement l'aiguille complètement dans la repli cutané.
- Enfoncez le piston de la seringue dans un mouvement régulier jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté sous la peau.
- Libérez le repli cutané et sortez rapidement l'aiguille en la gardant bien droite. Recouvrez l'aiguille et jetez la seringue et l'aiguille dans un contenant pour objets pointus. Si un saignement survient, placez un petit morceau de gaze ou d'ouate sur le site d'injection et appliquez de la pression doucement pour arrêter le saignement.
- Si le site d'injection devient douloureux, il est possible de mettre de la glace pendant de courtes périodes pour soulager toute gêne.

## 5. **Comment jeter les seringues et les aiguilles**

Jetez les seringues et les aiguilles usagées dans un contenant sûr pour objets pointus, muni d'un couvercle. Tout reste de diluant stérile doit être éliminé. Après avoir terminé le traitement, demandez à votre fournisseur de soins de santé comment vous débarrasser du contenant d'aiguilles usagées.



## **Directives pour la préparation du produit et l'administration intramusculaire**

Votre médecin vient de vous prescrire du Repronex en injection intramusculaire. Les injections intra-musculaires nécessitent qu'une tierce personne (partenaire) vous fasse l'injection. Cette feuille de directives vous aidera à préparer le médicament chez vous, avec votre partenaire, pour qu'il vous l'injecte. Veuillez la lire entièrement avant d'entamer la procédure. Ne commencez pas la procédure si vous n'êtes pas sûr de la façon dont il faut préparer ou administrer l'injection. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à téléphoner à votre médecin ou à votre infirmière.

### **1. Avant de commencer**



Lavez-vous les mains à l'aide d'un savon antibactérien et utilisez de l'alcool pour nettoyer l'endroit où vous allez travailler.

- Préparez les fournitures suivantes :
- Fiole (ou fioles) de Repronex, 75 UI
- Une fiole de chlorure de sodium à 0,9 % (diluant stérile) livrée avec le Repronex, pour faciliter la préparation

- Une seringue et des aiguilles stériles  
(Demandez à votre médecin quelle taille de seringues et d'aiguilles il faut utiliser)
- Tampons d'alcool et alcool à friction
- Gaze et tampon d'ouate
- Un contenant pour jeter les aiguilles

## 2. Préparation du médicament et remplissage de la seringue

Souvenez-vous : *Seul le chlorure de sodium (diluant stérile) fourni doit être utilisé pour reconstituer le Repronex.*



- Sortez la seringue et la plus grande aiguille de l'emballage. Tout en tenant le bouchon protecteur, tournez l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre pour vous assurer que l'aiguille est bien en place. Mettez tout cela de côté.
- Enlevez les bouchons de plastique qui ferment les fioles de Repronex et du diluant stérile.



- Nettoyez le dessus des fioles avec de l'alcool pour les stériliser et n'y touchez plus après.
- Enlevez le couvercle de l'aiguille en tournant soigneusement le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre et en tirant le bouchon vers le haut. Évitez de tourner l'aiguille dans le sens contraire des aiguilles d'une montre, car cela peut séparer l'aiguille de la seringue.
- Insérez l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc de la fiole de diluant stérile.
- Ne laissez pas la partie de l'aiguille toucher au versant ou au fond de la fiole, car cela pourrait l'émousser ou la courber.
- Inclinez la fiole de diluant stérile, et tout en maintenant l'aiguille dans le liquide, tirez le piston en arrière pour que le liquide pénètre dans la seringue et atteigne la quantité indiquée par votre médecin.



- Sortez l'aiguille de la fiole de diluant stérile. Injectez lentement le diluant stérile dans la fiole contenant la poudre de Repronex, en faisant couler le diluant le long du versant de la fiole afin d'éviter la création de bulles. La solution doit être claire et sans couleur.

**La poudre de Repronex se dissout rapidement. Vous ne devez pas secouer la fiole, car cela pourrait causer l'apparition de bulles.**

- Une fois que la poudre est complètement dissoute, faites passer toute la solution de Repronex dans la seringue. Il y a deux façons de procéder :
  - A. Laissez la fiole sur le comptoir, inclinez-la, tirez le piston en arrière pour retirer toute la solution, **OU**
  - B Tournez la fiole à l'envers, tirez le piston en arrière pour enlever toute la solution au fur et à mesure que vous baissez la seringue.
  
- Tenez la seringue bien droite. Tirez légèrement sur le piston et tapotez sur la seringue afin que *toute* bulle d'air remonte à la surface. Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce que tout l'air sorte de la seringue et qu'une gouttelette de solution se forme au bout de l'aiguille.
- Tapotez la seringue pour éliminer la goutte de solution au bout de l'aiguille.
- Couvrez de nouveau l'aiguille pour qu'elle reste stérile.
- La solution de Repronex est maintenant prête pour l'injection.

Si une aiguille non couverte entrain PAR HASARD en contact avec autre chose que le Repronex ou le diluant stérile, ne vous injectez pas le produit avec cette aiguille. Enlevez immédiatement l'aiguille et remplacez-la par une nouvelle aiguille stérile.

### 3. Directives pour la personne (partenaire) qui administre l'injection

- Le Repronex doit être injecté dans un muscle du haut de la fesse droite ou gauche, sous l'os de la hanche. Nous allons décrire ci-dessous une injection effectuée sur le côté gauche.



- Pour localiser le site d'injection, mettez-vous directement derrière la personne qui doit recevoir l'injection. Imaginez que la fesse gauche est divisée en quatre quarts. L'injection doit être faite dans le coin supérieur gauche du quart supérieur gauche (voir schéma).
- Nettoyez la zone à l'aide d'alcool, et laissez-la sécher à l'air libre.
- Demandez à la personne qui doit recevoir l'injection de se tenir les genoux tournés en dedans ou de plier légèrement sa jambe (celle correspondant au site d'injection), en plaçant son poids sur son autre pied. Cela permettra au muscle recevant l'injection de se relaxer et réduira de façon conséquente l'endolorissement du muscle.

#### 4. Injection du médicament



- Enlevez le couvercle de l'aiguille et insérez bien celle-ci droite dans la peau et en douceur, jusqu'à ce que vous ne puissiez plus voir l'aiguille.
- Pour vous assurer que vous n'avez pas atteint un vaisseau sanguin, tirez légèrement le piston en arrière. Si vous ne voyez aucune trace de sang dans la seringue, vous pouvez procéder à l'injection.
- S'il vous arrive de toucher un vaisseau sanguin et de voir une trace de sang dans la seringue, retirez toujours la seringue et remplacez-la par une neuve. Puis répétez le processus d'injection.
- Poussez lentement le piston jusqu'au bout, jusqu'à ce que tout le Repronex ait été injecté.
- Retirez de nouveau la seringue, avec douceur, en la tenant bien droite.

- Si vous saignez légèrement après l'injection, ne vous inquiétez pas. Appuyez simplement sur le site à l'aide d'un morceau d'ouate pendant environ 10 secondes et couvrez-le avec un pansement.

## 5. Comment jeter les seringues et les aiguilles

Jetez les seringues et les aiguilles usagées dans un contenant sûr pour objets pointus, muni d'un couvercle. Tout reste de diluant stérile doit être éliminé. Après avoir terminé le traitement, demandez à votre fournisseur de soins de santé comment vous débarrasser du contenant d'aiguilles usagées.



## PHARMACOLOGIE

### Pharmacocinétique

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique effectuée au cours du processus de développement du produit, la dose unique pharmacocinétique de FSH a été déterminée suite à une administration intra-musculaire ou sous-cutanée de 300 UI de LH et de 300 UI de FSH à 16 femmes volontaires en bonne santé et en régulation négative.

Les voies sous-cutanées et intramusculaires n'étaient pas bioéquivalentes. Par rapport à l'administration intra-musculaire, l'administration sous-cutanée de gonadotrophines humaines entraînait une augmentation de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{(0-\infty)}$  des FSH de 35 % et 20 % respectivement.

| <b>Tableau 2a : Paramètres pharmacocinétiques (Moyenne <math>\pm</math> DS) de FSH suite à l'administration de gonadotrophines humaines*</b> |  |                     |
|--|--|---------------------|
|  | <b>Femmes volontaires en bonne santé</b> |                     |
|  | <b>Dose unique (300) de FSH</b>          |                     |
|  | <b>Intra-musculaire</b>                  | <b>Sous-cutanée</b> |
| $ASC_{(0-\infty)}$<br>(mUI·h/mL)**   | 320,1                                    | 385,2               |
| $C_{max}$ (mUI/mL)**   | 4,15                                     | 5,62                |
| $t_{max}$ (h.)***  | 18                                       | 12                  |
| Cl/F (L/h.)  | 0,94 $\pm$ 0,07                          | 0,77 $\pm$ 0,13     |
| V/F (L)  | 57,7 $\pm$ 6,57                          | 39,4 $\pm$ 5,5      |
| Ka (h. <sup>-1</sup> )   | 0,12 $\pm$ 0,02                          | 0,13 $\pm$ 0,05     |

Cl – Clairance, V – volume de distribution, Ka – vitesse d'absorption

\* - produit de gonadotrophines humaines utilisé au cours du processus de développement du médicament de Ferring

\*\* - Moyenne géométrique

\*\*\* - Médiane géométrique

La dose unique et l'état stationnaire pharmacocinétiques de FSH et de LH pour Repronex ont été déterminés suite à l'administration quotidienne intra-musculaire et sous-cutanée dans deux groupes (totalisant 35 patientes) ayant une régulation hypophysaire négative et suivant un traitement de déclenchement de l'ovulation.

Les données présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 2b) sont les paramètres pharmacocinétiques dérivés de la portion pharmacocinétique de l'essai sur le déclenchement de l'ovulation, au cours duquel le profil pharmacocinétique de doses uniques et multiples de Repronex<sup>MD</sup> administrées par voie i.m. et s.c. a été examiné chez ces patientes. La demi-vie d'élimination a été calculée au moyen d'une approche pharmacocinétique classique alors que la clairance corporelle totale, le volume de la distribution/clairance et le taux d'absorption ont été calculés au moyen d'une approche pharmacocinétique par population.

| <b>Tableau 2b : Paramètres pharmacocinétiques (Moyenne <math>\pm</math> DS) de FSH et LH suite à l'administration de Repronex</b> |                                   |                   |                                   |                   |
|---|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
|   | <b>Patientes DO</b>               |                   |                                   |                   |
|   | <b>Doses i.m. multiples (150)</b> |                   | <b>Doses s.c. multiples (150)</b> |                   |
|   | <b>FSH</b>                        | <b>LH</b>         | <b>FSH</b>                        | <b>LH</b>         |
| t <sub>2</sub> terminal (h.)  | 12,7                              | 17,1              | 31,6                              | 6,95              |
| * Cl/F (L/h.)   | 1,10 $\pm$ 0,23                   | 3,15 $\pm$ 0,41   | 0,97 $\pm$ 1,37                   | 5,07 $\pm$ 3,48   |
| * V/F (L)   | 20,2 $\pm$ 9,71                   | 77,91 $\pm$ 23,94 | 44,4 $\pm$ 21,41                  | 41,17 $\pm$ 28,29 |
| * Ka (h. <sup>-1</sup> )  | 0,22 $\pm$ 0,23                   | 0,04 $\pm$ 0,02   | 0,42 $\pm$ 0,42                   | 0,23 $\pm$ 0,67   |

Cl – Clairance, V – volume de distribution, Ka – vitesse d'absorption

\* Calculés par soustraction des antécédents de base.

Pour ce qui est des FSH, la voie d'administration sous-cutanée présentait un taux d'absorption légèrement plus rapide que la voie d'administration intramusculaire à la fois chez les patients et les volontaires.

### **Absorption**

La moyenne géométrique de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-∞</sub> des FSH lors de l'administration d'une dose s.c. unique de gonadotrophines humaines est de 5,62 mUI/mL et de 385,2 mUI-h/mL, respectivement; le médian géométrique correspondant de la t<sub>max</sub> des FSH est de 12 heures. La moyenne géométrique de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-∞</sub> des FSH lors de l'administration d'une dose i.m. unique de gonadotrophines humaines est de 4,15 mUI/mL et de 320,1 mUI-h/mL, respectivement; le médian géométrique correspondant de la t<sub>max</sub> des FSH est de 18 heures.

### **Distribution**

La distribution des FSH et des LH dans les organes et le tissu humains n'a pas été déterminée en ce qui a trait au Repronex.

### **Métabolisme**

Le métabolisme des FSH et des LH, suite à l'administration de Repronex n'a pas encore été étudié chez l'humain.

Chez les volontaires, la clairance des FSH était de 0,77 L/h. en administration s.c. et de 0,94 L/h. en administration i.m. La clairance des FSH chez les patientes était de 0,97 L/h. en administration s.c. et de 1,10 L/h. en administration i.m. La clairance des LH chez les patientes était de 5,07 L/h. en administration s.c. et de 3,15 L/h. en administration i.m.

Suite à l'administration i.m. d'une dose unique de gonadotrophines humaines, environ 8 % de la dose semble être excrétée sous forme inchangée dans les urines.

### **Excrétion**

Les demi-vies d'élimination moyenne des FSH lors de l'administration d'une dose unique s.c. ou i.m. de gonadotrophines sont respectivement de 53,7 et de 59,2 heures.

### **Pharmacodynamique**

Les résultats de l'expérience clinique et de l'efficacité de l'administration de gonadotrophines humaines à 1 286 patientes lors de 3 002 traitements sont résumés ci-dessous. Ces données comprennent des patientes traitées par un autre schéma posologique que celui recommandé. Les données sur le schéma posologique actuellement recommandé sont à la base les mêmes. <sup>(1)</sup>

|                             | <u>%</u> |
|-----------------------------|----------|
| Patientes ovulant           | 75       |
| Patientes enceintes         | 25       |
| Patientes avortant          | 25*      |
| Grossesses multiples        | 20**     |
| Jumeaux/jumelles            | 15**     |
| Trois conceptions ou plus   | 5**      |
| Anomalies fœtales           | 1,7**    |
| Syndrome d'hyperstimulation | 1,3      |

\*Fondé sur le nombre total de grossesses

\*\*Fondé sur le nombre total d'accouchements

Les résultats par groupe diagnostique sont résumés au tableau 3 (ces valeurs comprennent les patientes qui ont été traitées par un autre schéma posologique que celui recommandé actuellement) : <sup>(1)</sup>

**Tableau 3 : Efficacité des gonadotrophines humaines**

|   | % Ptes Ovul. | % Ptes Enc. | % Avort. | % Gros. multi. | % Jum. | % 3 concepou plus | % Synd. hyperstim. |
|---|--------------|-------------|----------|----------------|--------|-------------------|--------------------|
| Aménorrhée primaire                     | 62           | 22          | 14       | 25             | 25     | 0                 | 0                  |
| Aménorrhée secondaire                   | 61           | 28          | 24       | 28             | 18     | 10                | 1,9                |
| Aménorrhée secondaire avec galactorrhée | 77           | 42          | 21       | 41             | 31     | 10                | 1,2                |
| Ovaires polykystiques                   | 76           | 26          | 39       | 17             | 17     | 0                 | 1,1                |
| Cycles anovulatoires                    | 77           | 24          | 15       | 14             | 9      | 5                 | 2                  |
| Divers                                  | 83           | 20          | 36       | 2              | 2      | 0                 | 0,1                |

Les résultats sur l'efficacité, fondés sur l'analyse des sujets retenus au début de l'essai clinique, dans deux études randomisées, multicentriques, à contrôle actif sur des cas de FIV et de DO, parrainées par la compagnie pharmaceutique Ferring Inc. sont résumés, respectivement, dans les tableaux 4 et 5.

### **Essais cliniques**

Les résultats sur l'efficacité provenant d'une étude clinique sur des patientes en fécondation in-vitro (FIV) et d'une étude clinique sur des patientes en déclenchement de l'ovulation (DO), ces dernières étant anovulatoires et oligo-ovulatoires, sont résumés, respectivement, dans les tableaux 4 et 5. Les deux études étaient multicentriques, randomisées, à contrôle actif, avec une conception à groupes parallèles. De plus, toutes les patientes des deux études avaient subi une suppression hypophysaire à l'aide d'un agoniste de la gonadolibérine avant le début du traitement par Repronex ou le traitement de contrôle. L'étude FIV a évalué 186 patientes (125 patientes recevant du Repronex). Les patientes traitées par Repronex ont reçu 225 UI de Repronex par jour, pendant 5 jours. Cela a été suivi par un titrage individuel de la dose de 75 UI à 450 UI chaque jour, selon les résultats de l'échographie et les taux d'estradiol (E<sub>2</sub>). La durée totale du dosage n'a pas dépassé les 12 jours. L'étude sur le DO a évalué 108 patientes (72 patientes ont reçu du Repronex). Les patientes traitées par Repronex ont reçu 150 UI chaque jour pendant cinq jours. Cela a été suivi par un titrage individuel de la dose de 75 à 450 UI

chaque jour, selon les résultats de l'échographie et les taux d'estradiol (E<sub>2</sub>). La durée totale du dosage n'a pas dépassé les 12 jours.

Le Repronex, administré par voie s.c. ou i.m., a été bien toléré lorsqu'il a été utilisé pour stimuler le développement folliculaire, et la plupart des réactions indésirables étaient non liées aux médicaments à l'étude. Dans le cadre de l'essai sur le déclenchement de l'ovulation, les trois réactions indésirables graves étaient le SHO (un effet secondaire bien documenté des gonadotrophines), les douleurs pelviennes ou les infections pelviennes. Dans le cadre de l'essai sur les patientes en fécondation in-vitro, les événements étaient aussi non liés aux médicaments à l'étude et les réactions indésirables graves étaient soit le SHO soit les grossesses ectopiques.

**Tableau 4 : Résultats de l'efficacité par groupe de traitement en FIV (un cycle de traitement)**

| Paramètres                              | Repronex i.m.          | Repronex s.c.          |
|---|------------------------|------------------------|
|   | N=65                   | N=60                   |
| Total des ovocytes prélevés             | 13,6                   | 12,7                   |
| Ovocytes à maturité prélevés            | 9,4                    | 8,6                    |
| Ptes avec ovocyte prélevé (%)           | 61 (93,8)              | 55 (91,7)              |
| Ptes avec transfert d'embryon (%)       | 58 (89,2)              | 51 (85)                |
| Ptes avec grossesse chimique (%)        | 31 (47,7)              | 35 (58,3)              |
| Ptes avec grossesse clinique (%)        | 25 (38,5)              | 30 (50)                |
| Ptes avec grossesse en cours (%)        | 24 (36,9) <sup>1</sup> | 29 (48,3) <sup>2</sup> |
| Ptes avec naissance d'enfant vivant (%) | 22 (33,8) <sup>3</sup> | (41,7)                 |

1. Les grossesses en cours comprenaient 14 grossesses simples, 7 paires de jumeaux-jumelles et 3 triplés
2. Les grossesses en cours comprenaient 14 grossesses simples, 9 paires de jumeaux-jumelles, 3 triplés et 3 quadruplés.
3. Total de 34 naissances d'enfants vivants. Un avortement spontané. Les données de suivi d'une patiente ne sont pas disponibles.
4. Total de 39 naissances d'enfants vivants. Deux avortements spontanés. Les données de suivi de deux patientes ne sont pas disponibles.

**Tableau 5 : Résultats de l'efficacité par groupe de traitement en déclenchement de l'ovulation (un cycle de traitement)**

| Paramètres                              | Repronex i.m.         | Repronex s.c.         |
|---|-----------------------|-----------------------|
|   | N=36                  | N=36                  |
| Ovulation (%)                           | 23 (63,9)             | 25 (69,4)             |
| GCH reçues (%)                          | 25 (69,4)             | 27 (75)               |
| Pic sérique moyen E2 (DS**)             | 1158,5 (742,3)        | 1452,6* (1270,6)      |
| Grossesse chimique (%)                  | 4 (11,1)              | 11 (30,6)             |
| Grossesse clinique (%)                  | 4 (11,1)              | 6 (16,7)              |
| Grossesse en cours (%)                  | 4 (11,1) <sup>1</sup> | 6 (16,7) <sup>2</sup> |
| Ptes avec naissance d'enfant vivant (%) | 4 (11,1) <sup>3</sup> | 4 (11,1) <sup>4</sup> |

\* Méthode exacte de Fisher/Tests  $X^2$  – significatif pour Repronex<sup>MD</sup> s.c. par rapport à Repronex<sup>MD</sup> i.m

1. Les grossesses en cours comprenaient 2 grossesses simples et 2 triplés.
2. Les grossesses en cours comprenaient 3 grossesses simples, 1 paire de jumeaux-jumelles et 2 quadruplés.
3. Total de 6 naissances d'enfant vivant.
4. Total de 6 naissances d'enfant vivant. Un avortement spontané. Les données de suivi d'une patiente ne sont pas disponibles.

## TOXICOLOGIE

Des gonadotrophines humaines ont été injectées en une dose i.m. unique de 35 UI/kg à des rats et des chiens. Cette dose est dix fois la dose clinique la plus élevée utilisée chez l'humain. Il n'y eu aucun effet significatif sur la tension artérielle moyenne, la fréquence cardiaque, le débit cardiaque ou le tracé de l'ÉCG, suite à l'administration de cette dose. (8, 9)

Des études sur l'anaphylaxie ont aussi été entreprises, et on y a testé les gonadotrophines (35 UI/kg/jour) par rapport à une solution saline, pendant une période de 12 jours, pour étudier dans quelle mesure ces dernières pouvaient causer des réactions anaphylactiques suite à leur administration i.m. chez des cochons d'Inde. Les examens physiques et les observations cliniques ont montré qu'il n'y avait aucun effet indésirable lors de l'injection de gonadotrophines. Le sérum des animaux a été testé, et toutes les analyses se sont avérées négatives, à l'exception d'un animal chez qui le test était positif pour le virus simien 5, un jour après avoir l'administration et de nouveau à la fin de l'étude. Les titres des cochons d'Inde ayant reçu des gonadotrophines étaient plus élevés que ceux des groupes de contrôle. La présence de titres d'anticorps indique que

l'animal aurait la tendance naturelle d'anaphylaxie lors d'une épreuve avec le même antigène. Cependant, il n'existe aucune corrélation entre l'ampleur du titre et l'ampleur de la réponse anaphylactique, car de nombreux inhibiteurs différents (non mesurés) d'anaphylaxie sont présents chez l'hôte.<sup>(10)</sup>

## RÉFÉRENCES

1. Physicians Desk Reference, pages 2448-2450, 1996 Edition, Medical Economics Company, Montvale, New Jersey, USA.
2. American Hospital Formulary Service, 1996 Edition, American Society of Health System Pharmacists, Bethesda, Maryland, USA.
3. A Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multi-Centre, Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study in Anovulatory and Oligoovulatory Infertile Female Patients Comparing Repronex S.C., Repronex I.M. and Pergonal I.M. for Ovulation Induction. Données en dossier chez Ferring Inc.
4. A Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multi-Centre, Efficacy Study Comparing Repronex S.C., Repronex I.M. and Pergonal I.M. in Patients Undergoing In-Vitro Fertilization. Données en dossier chez Ferring Inc.
5. A Comparative Pharmacokinetic Study on FSH from a Urinary HMG (Menogon) Preparation After Intramuscular and Subcutaneous Injection in Health Female Volunteers. Données en dossier chez Ferring Inc.
6. Efficacy and Safety of a New HMG Preparation (Menogon) After Subcutaneous Injection and an In-Vitro Fertilization Programme. Données en dossier chez Ferring Inc.
7. Repronex (menotropins for injection USP) for Subcutaneous and Intramuscular Injection, FDA Approved Labelling, août 1999.
8. Cardiovascular Safety Assessment of Single Intramuscular Doses of Lederle or Serono Menotropins for Injection in Conscious Sprague-Dawley Rats. Mars 1994.
9. Cardiovascular Safety Assessment of Single Intramuscular Doses of Lederle or Serono Menotropins for Injection in Conscious Beagle Dogs. Juillet 1994.
10. A comparative Intramuscular Anaphylaxis Study in Female Guinea Pigs (Cyanamid Study No. 94063). Août 1994.
11. Repronex Item VI: Human Pharmacokinetics and Bioavailability, January 12, 1999. Données en dossier chez Ferring Inc.