

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

P^rGONAL-f^{MD}

Follitropine alfa pour injection

75 UI (5,5 mcg)

Poudre lyophilisée pour reconstitution

Norme pharmaceutique reconnue

Classification thérapeutique : gonadotrophine

EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, Suite 200
Mississauga (Ontario) L5K 2N6

Date de l'autorisation initiale :
2003-09-19
Date de révision :
2024-08-23

Numéro de contrôle : 284453

^{MD} Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|------------|--|
| Sans objet | |
|------------|--|

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Pédiatrie (< 18 ans)..... | 4 |
| 1.2 Gériatrie | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique..... | 5 |
| 4.4 Administration | 7 |
| 4.5 Dose oubliée | 7 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 9 |
| 7.1 Populations particulières | 14 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 14 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 15 |
| 7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)..... | 15 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 15 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 15 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables..... | 15 |
| 8.2 | Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... | 16 |
| 8.3 | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques..... | 17 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la commercialisation..... | 18 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 19 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 19 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 19 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 19 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 20 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 20 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT..... | 21 |
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT..... | 22 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 23 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 23 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES..... | 23 |
| 14.1 | Études cliniques par indication..... | 23 |
| | Résultats de l'étude..... | 25 |
| 14.2 | Études de biodisponibilité comparatives..... | 28 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 31 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S..... | 36 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

GONAL-f^{MD} (follitropine alfa pour injection) est indiqué pour :

- stimuler la croissance de follicules multiples chez la patiente ovulatoire désireuse de se prêter à une technique de reproduction assistée, telle que la fécondation *in vitro*. Pour compléter la maturation folliculaire en l'absence de montée endogène de l'hormone lutéinisante (LH), il faut administrer de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), et
- stimuler la croissance folliculaire dans les cas de dysfonction hypothalamo-pituitaire en présence d'oligoménorrhée ou d'aménorrhée (patientes du groupe II de la classification établie par l'Organisation mondiale de la Santé [OMS]). Pour compléter la maturation folliculaire et déclencher l'ovulation, il faut administrer de la hCG.

1.1 Pédiatrie (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

La follitropine alfa est contre-indiquée chez les femmes en présence de ce qui suit :

- Taux élevés d'hormone folliculostimulante (FSH), indiquant une insuffisance ovarienne primaire.
- Troubles thyroïdiens ou surrénaux non maîtrisés.
- Lésion intracrânienne organique, comme une tumeur de l'hypophyse ou des tumeurs de l'hypothalamus.
- Toute cause d'infécondité autre que l'anovulation, tel qu'il est mentionné à la section [1 INDICATIONS](#), sauf chez les femmes aptes à se prêter à une technique de reproduction assistée.
- Saignement utérin anormal de cause inconnue (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)).
- Kyste ovarien ou hypertrophie ovarienne d'origine indéterminée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)).
- Toute tumeur des organes reproducteurs et des seins qui dépend de l'hormone sexuelle.

- Grossesse/allaitement.
- Hypersensibilité ou antécédents de réaction allergique à la follitropine alfa, à la FSH ou à l'un des excipients.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement avec GONAL-f^{MD} ne doit être entrepris que sous la supervision d'un médecin aguerri dans le traitement des problèmes de fertilité.

Critères de sélection :

1. Avant d'entreprendre le traitement avec GONAL-f^{MD}, il faut procéder à un examen gynécologique et endocrinologique détaillé qui doit comprendre une évaluation de l'anatomie pelvienne.
2. On doit éliminer la possibilité d'une insuffisance ovarienne primaire par le dosage des gonadotrophines.
3. Il faut éliminer la possibilité d'une grossesse par un examen minutieux.
4. Vers la fin de leur vie reproductive, les femmes sont davantage sujettes au cancer de l'endomètre ainsi qu'aux troubles anovulatoires. Avant d'entreprendre le traitement avec GONAL-f^{MD}, il faut procéder à une évaluation diagnostique détaillée chez les patientes qui présentent des saignements utérins anormaux ou d'autres signes d'anomalie de l'endomètre.
5. Il faut également inclure une évaluation de la fécondité du partenaire dans le cadre de l'évaluation préliminaire de la patiente.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

La dose de GONAL-f^{MD} destinée à stimuler la croissance folliculaire doit être adaptée aux besoins individuels de chaque patiente et en fonction de l'indication particulière. Pour éviter autant que possible le risque occasionnel d'hypertrophie ovarienne pendant le traitement avec GONAL-f^{MD}, ne prescrire que la dose utile la plus faible. GONAL-f^{MD} doit être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Poursuivre le traitement jusqu'à ce que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, comme l'attestera l'échographie seule ou réalisée conjointement avec un dosage de l'œstradiol sérique.

Les recommandations posologiques pour le traitement avec GONAL-f^{MD} sont les mêmes que pour le traitement avec la FSH urinaire. L'évaluation clinique de GONAL-f^{MD} indique que les doses quotidiennes, le schéma d'administration et les modalités de surveillance du traitement ne doivent pas différer de ceux qui sont actuellement utilisés pour les préparations à base de FSH urinaire. Cependant, lorsque ces doses ont été employées dans une étude clinique comparant GONAL-f^{MD} à la FSH urinaire, GONAL-f^{MD}

s'est révélé plus efficace que la FSH urinaire en ce sens que les conditions pré-ovulatoires ont pu être réalisées avec une dose totale plus faible et en une période de traitement plus courte.

Pendant le cycle de traitement, les doses pourront varier de 75 à 450 UI (5,5 à 33 mcg) en fonction de l'indication particulière et de la réponse individuelle au traitement. Pour compléter la maturation folliculaire et déclencher l'ovulation en l'absence de montée endogène de LH, il faut donner de la hCG quand le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante. En présence d'un grossissement anormal des ovaires ou de douleurs abdominales importantes, on doit interrompre le traitement avec GONAL-f^{MD} et il ne faut pas administrer de hCG. On doit informer la patiente de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles jusqu'à la résolution du cycle. Ainsi, les risques d'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne seront réduits de même que les risques de grossesse multiple, s'il se produit une ovulation spontanée. Bien que le schéma posologique varie d'un sujet à l'autre, les schémas thérapeutiques typiques qui suivent sont présentés à titre explicatif.

Techniques de reproduction assistée :

En l'absence de suppression des concentrations de gonadotrophines endogènes chez des patientes se prêtant à une technique de reproduction assistée (TRA), il faut entreprendre le traitement avec GONAL-f^{MD} au début de la phase folliculaire (jour 2 ou 3 du cycle), à raison d'une dose de 150 UI (11 mcg) par jour, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Poursuivre le traitement jusqu'à ce que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, comme l'attestera l'échographie seule ou réalisée conjointement avec un dosage de l'œstradiol sérique. Selon la réponse de la patiente au traitement, n'envisager le premier ajustement de la dose qu'après les cinq premiers jours de traitement. Toute modification posologique subséquente ne doit pas être effectuée plus fréquemment qu'à intervalles de 3 à 5 jours, et toute augmentation de la dose ne doit alors pas dépasser un palier de 37,5 à 150 UI (2,8 à 11 mcg). Poursuivre le traitement jusqu'à ce que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, après quoi il faut administrer 5 000 à 10 000 unités USP de hCG afin d'induire la maturation folliculaire complète en préparation de la récupération d'ovocytes.

En présence d'une suppression des concentrations de gonadotrophines endogènes rappelant un état hypogonadotrope chez des patientes se prêtant à une technique de reproduction assistée, il faut entreprendre le traitement avec GONAL-f^{MD} à raison d'une dose de 225 UI (16,5 mcg) par jour, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Poursuivre le traitement jusqu'à ce que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, comme l'attestera l'échographie seule ou réalisée conjointement avec un dosage de l'œstradiol sérique. Après cinq jours de traitement, on pourra envisager un premier ajustement de la dose selon la réponse de la patiente au traitement. Toute modification posologique subséquente ne doit pas être apportée plus fréquemment qu'à intervalles de 3 à 5 jours, et toute augmentation de la dose ne doit alors pas dépasser un palier de 37,5 à 150 UI (2,8 à 11 mcg). Les doses supérieures à 450 UI (33 mcg) par jour sont généralement déconseillées. Une fois que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, administrer la hCG (à raison de 5 000 à 10 000 unités USP) afin d'induire la maturation folliculaire complète en préparation de la récupération d'ovocytes.

Induction de l'ovulation :

La majorité des patientes qui nécessitent une induction de l'ovulation sont celles qui souffrent du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Ces patientes tendent à présenter une réponse exacerbée et plus rapide au traitement. Chez ces patientes, il faut assurer un suivi adéquat et prescrire la dose utile la plus faible.

Chez toutes les patientes, on recommande d'entreprendre le traitement à la dose quotidienne de 75 UI (5,5 mcg) de GONAL-f^{MD}, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Une augmentation de la dose par paliers de 37,5 UI (2,8 mcg) peut être envisagée après 14 jours. D'autres augmentations de la dose de la même magnitude peuvent être faites, si nécessaire, tous les sept jours. Le traitement ne doit pas durer plus de 35 jours, à moins qu'une augmentation de l'œstradiol n'indique un développement folliculaire imminent. Lorsqu'il y a croissance folliculaire suffisante, il faut administrer de la hCG (à raison de 5 000 à 10 000 unités USP) afin d'induire une maturation folliculaire complète et de déclencher l'ovulation. Il convient alors d'encourager la patiente à avoir des relations sexuelles régulièrement à raison d'au moins trois fois par semaine, à partir du jour qui précède l'administration de hCG et jusqu'à ce qu'il soit évident que l'ovulation s'est produite.

S'il y a signe d'ovulation, mais non de grossesse, répéter ce schéma posologique pendant au moins deux autres cycles avant d'augmenter la dose quotidienne de GONAL-f^{MD} à 150 UI (11 mcg) pendant 7 à 12 jours. Comme précédemment, il faut administrer de 5 000 à 10 000 unités USP de hCG lorsque le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante. S'il y a signe d'ovulation, mais toujours pas de grossesse, répéter la même posologie pendant deux autres cycles. Il n'est habituellement pas recommandé d'administrer des doses plus élevées.

4.4 Administration

GONAL-f^{MD} doit être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

GONAL-f^{MD} 75 UI (5,5 mcg) doit être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire immédiatement après sa reconstitution dans de l'eau stérile pour injection, Ph.Eur./USP. Un ou plusieurs flacons de GONAL-f^{MD} peuvent être dissous dans 0,5 à 1 ml d'eau stérile pour injection, Ph.Eur./USP (la concentration ne doit pas dépasser 225 UI (16,5 mcg)/0,5 ml). Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée.

Avant d'administrer toute préparation pour usage parentéral, chaque fois que la solution et le contenant le permettent, il faut l'inspecter visuellement afin de déceler toute matière particulière ou altération de la couleur.

4.5 Dose oubliée

Il n'est pas recommandé à une patiente qui a oublié de prendre une dose de doubler la suivante. Elle doit plutôt contacter le médecin qui surveille son traitement.

5 SURDOSAGE

À part le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et le risque de grossesses multiples (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), on ne dispose que de très peu de données sur les conséquences du surdosage aigu avec GONAL-f^{MD}. Outre les effets escomptés sur les ovaires et l'endomètre, aucun effet toxique aigu n'a été observé chez les animaux qui avaient reçu des doses de FSHh-r jusqu'à 1 000 fois plus élevées que la dose recommandée chez l'humain.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GONAL-f^{MD} est une poudre lyophilisée stérile, destinée à l'administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, après reconstitution.

Les doses uniques de GONAL-f^{MD} se présentent sous forme de poudre lyophilisée stérile en flacon de 75 UI (6 mcg) d'activité FSH et délivrent un minimum de 75 UI (5,5 mcg).

Chaque dosage est offert en flacons de 3 ml (puissance nominale). Chaque flacon renferme 6 mcg de FSHh-r ainsi que 30 mg de sucrose, 1,11 mg de phosphate disodique dihydraté, 0,1 mg de méthionine, 0,05 mg de polysorbate 20 et 0,45 mg de dihydrogénophosphate de sodium monohydraté. On peut en avoir réglé le pH avant l'étape de la lyophilisation par l'ajout d'acide O-phosphorique et/ou d'hydroxyde de sodium.

Le diluant fourni pour la reconstitution est de l'eau stérile pour injection, Ph.Eur./USP, soit dans un flacon en verre de 2 ml, soit dans une seringue préremplie de 1 ml.

Solutions reconstituées :

L'eau stérile pour injection, Ph.Eur./USP, fournie en flacons ou en seringues préremplies avec le produit lyophilisé 75 UI (5,5 mcg) est destinée à la reconstitution du médicament. Un volume de 0,5 à 1,0 ml doit servir pour la reconstitution; la concentration ne doit pas dépasser 225 UI (16,5 mcg)/0,5 ml (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La solution doit être administrée immédiatement après sa reconstitution. Jeter toute portion de solution inutilisée.

Produits parentéraux :

Le médicament reconstitué peut être administré soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il faut inspecter visuellement chaque flacon de solution reconstituée afin d'y déceler toute matière particulaire avant l'administration.

Présentation

GONAL-f^{MD} est présenté sous forme lyophilisée et stérile en flacons unidoses dont l'activité en FSH équivaut à 75 UI (5,5 mcg).

La présentation des emballages est la suivante :

- 1 flacon de 75 UI (5,5 mcg) de GONAL-f^{MD}, 1 flacon de 1 ml d'eau stérile pour injection, USP, ou 1 seringue préremplie de 1 ml d'eau stérile pour injection, Ph.Eur., 1 aiguille pour injection (calibre 29) et 1 aiguille pour reconstitution.

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique / teneur / composition | Ingrédients non médicinaux |
|---|--|---|
| Injection sous-cutanée ou injection intramusculaire | Poudre lyophilisée pour reconstitution / 75 UI (5,5 mcg) | Acide O-phosphorique, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium, méthionine, phosphate disodique dihydraté, polysorbate 20 et sucrose |

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Une attention particulière doit être accordée au diagnostic des candidates au traitement avec GONAL-f^{MD} (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

GONAL-f^{MD} est un médicament qui ne doit être utilisé que par des médecins qui ont une grande expérience des troubles de l'infécondité et de leur traitement. Il s'agit d'une substance gonadotrope puissante susceptible de provoquer des réactions défavorables pouvant aller de bénignes à graves. Le traitement par gonadotrophines demande que les médecins et les professionnels de l'équipe de santé consacrent un certain temps aux sujets et disposent du matériel de surveillance approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)). L'emploi sûr et efficace de GONAL-f^{MD} commande le suivi de la réponse ovarienne par échographie seule ou réalisée conjointement avec le dosage de l'œstradiol sérique, et effectuée régulièrement.

Chez les patientes atteintes de porphyrie ou présentant des antécédents familiaux de porphyrie, GONAL-f^{MD} peut augmenter le risque d'une crise aiguë. Une détérioration ou une première manifestation de cet état peut nécessiter la cessation du traitement.

Avant le traitement avec GONAL-f^{MD}, les patientes doivent être informées de la durée du traitement et de la surveillance de leur état à laquelle elles devront se soumettre. Il faudra aussi discuter des effets indésirables possibles (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) ainsi que du risque de naissances multiples.

Avant le début du traitement, l'infertilité du couple devra être évaluée s'il y a lieu et les contre-indications présumées à la grossesse, identifiées. On devra particulièrement vérifier chez les patientes la présence d'hypothyroïdie, d'insuffisance corticosurrénale, d'hyperprolactinémie et de tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, et un traitement approprié devra être prescrit.

Pendant la formation des patientes pour l'auto-administration, il faut accorder une attention particulière aux instructions portant spécifiquement sur les préparations multidoses et unidoses.

Cancérogène et mutagène

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir cancérogène de GONAL-^{fMD}.

On a signalé des cas de néoplasmes ovariens et autres néoplasmes de l'appareil reproducteur, à la fois bénins et malins, chez des femmes ayant suivi un traitement polymédicamenteux contre l'infertilité. Aucune relation de cause à effet n'a cependant été établie. Bien que jusqu'à maintenant, les résultats d'études épidémiologiques récentes n'indiquent pas de relation de cause à effet entre l'utilisation des gonadotrophines dans les TRA et l'occurrence de néoplasmes, des études de suivi à long terme sont en cours.

Cardiovasculaire

Le paragraphe suivant décrit les graves événements médicaux signalés avec le traitement par gonadotrophines. On a rendu compte de manifestations thromboemboliques, associées ou non au syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Une thrombose ou une embolie intravasculaires peuvent résulter d'une diminution du flux sanguin aux organes essentiels et aux extrémités. Les séquelles de ces événements ont inclus la thrombophlébite veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'infarctus du myocarde, l'occlusion vasculaire cérébrale (l'attaque ischémique) et l'occlusion artérielle entraînant une perte du membre. Dans de rares cas, les complications pulmonaires et/ou les événements thromboemboliques ont provoqué la mort.

Chez les femmes souffrant d'une maladie thromboembolique récente ou continue ou chez les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus pour des événements thromboemboliques, tels que des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut augmenter davantage le risque d'une aggravation ou d'une manifestation de ces événements. Chez ces femmes, il faut sopeser les avantages de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il convient, toutefois, de remarquer que la grossesse elle-même ainsi que le SHO s'accompagnent également d'un risque accru d'événements thromboemboliques.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets du médicament sur la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie n'a été faite.

Dépendance/tolérance

On n'a signalé aucun cas d'abus du médicament ni de pharmacodépendance avec GONAL-^{fMD}.

Fertilité

Surstimulation ovarienne au cours du traitement par FSH

Hypertrophie ovarienne : Le recours au traitement par la FSH visant à stimuler la croissance folliculaire peut donner lieu au recrutement d'un certain nombre de follicules. Une hypertrophie ovarienne légère ou modérée, sans autre complication éventuelle qu'une distension ou une douleur abdominale se produit dans 20 % des cas où l'on utilise l'urofollitropine et la hCG. Cette situation disparaît normalement en deux ou trois semaines, sans intervention particulière. Elle est observée plus fréquemment chez les femmes présentant un syndrome ovarien polykystique.

Afin d'éviter autant que possible le risque d'un grossissement anormal des ovaires pendant le traitement avec GONAL-^{fMD}, il faudra prescrire la dose utile la plus faible. Un suivi attentif de la réponse ovarienne réduira les risques d'hypertrophie.

Au moindre signe clinique d'une réponse ovarienne excessive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)), cesser le traitement et ne pas administrer de hCG afin de réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) : Le SHO est un état médical qui diffère de l'hypertrophie ovarienne sans complication. Le SHO peut progresser rapidement (en 24 heures ou en quelques jours) et devenir un trouble grave. Elle se caractérise par une hypertrophie ovarienne marquée, des concentrations sériques élevées de stéroïdes sexuels et un accroissement apparent important de la perméabilité vasculaire qui peut provoquer une accumulation de liquide dans les cavités péritonéale, pleurale et dans de rares cas, péricardique. Les signes avant-coureurs du SHO sont de fortes douleurs pelviennes, des nausées, des vomissements et un gain pondéral. Les symptômes suivants ont été observés avec des cas de manifestations peu graves de SHO : douleur abdominale, distension abdominale et ovaires hypertrophiés. Le SHO modéré peut également se manifester par des nausées, des vomissements, une diarrhée, des données échographiques d'ascite et d'hypertrophie ovarienne marquée. Le SHO grave comprend également des symptômes tels que l'hypertrophie ovarienne grave, le gain pondéral, la dyspnée ou l'oligurie. L'évaluation clinique peut révéler une hypovolémie, une hémococoncentration, des déséquilibres électrolytiques, une ascite, des effusions pleurales ou une détresse pulmonaire aiguë (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le SHO grave s'accompagne rarement de complications telles que la torsion ovarienne ou les événements thromboemboliques, dont l'embolie pulmonaire, l'attaque ischémique ou l'infarctus du myocarde. Des anomalies transitoires, signes d'un dysfonctionnement hépatique, observées avec l'épreuve fonctionnelle hépatique, parfois accompagnées de modifications morphologiques hépatiques confirmées par biopsie, ont été signalées en rapport avec le SHO.

On a fait état de graves cas de SHO chez 6 % des patientes ayant reçu un traitement par urofollitropine pendant des essais cliniques préliminaires (patientes traitées pour un problème d'anovulation résultant

du syndrome ovarien polykystique). Dans ces études, on n'a pas systématiquement effectué le suivi prospectif de la réponse ovarienne par dosage de l'œstradiol sérique ou par visualisations échographiques.

Dans les essais cliniques portant sur des femmes oligo-anovulatoires infécondes recevant un traitement avec GONAL-^{fMD}, chez lesquelles dosages de l'œstradiol et mesures échographiques avaient été effectués dans le cadre du suivi de la croissance folliculaire, l'incidence de SHO grave était de 1 sur 513 cycles de traitement (0,2 %).

Au cours d'essais cliniques portant sur des femmes ovulatoires infécondes recevant un traitement avec GONAL-^{fMD} dans le but de déclencher la croissance de follicules multiples pour les besoins de la FIV/TE, chez lesquelles dosages de l'œstradiol et mesures échographiques avaient été effectués dans le cadre du suivi de la croissance folliculaire, aucun cas de SHO n'a été signalé.

Afin de réduire les risques de SHO ou de grossesse multiple, il est recommandé de procéder à des mesures échographiques et à des dosages de l'œstradiol.

Lorsque l'on constate des risques de SHO ou de grossesse multiple, il faut envisager de mettre fin au traitement.

Les facteurs de risque indépendants pour le développement du SHO comprennent le jeune âge, le poids maigre, le syndrome ovarien polykystique, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, des concentrations sériques absolues élevées ou en croissance rapide d'œstradiol et des épisodes antérieurs de SHO, un grand nombre de follicules ovariens en développement et un grand nombre d'ovocytes récupérés dans les cycles de TRA.

Le SHO semble plus grave et dure plus longtemps chez la femme enceinte. Puisque le SHO évolue rapidement, les patientes doivent donc faire l'objet d'un suivi pendant au moins deux semaines après l'administration de hCG. Le SHO survient le plus souvent une fois que le traitement est terminé, atteignant son intensité maximale dans les sept à dix jours qui suivent l'arrêt du traitement. Habituellement, le SHO se résorbe spontanément avec l'arrivée des menstruations. Au moindre signe qu'un problème de SHO pourrait apparaître avant l'administration de hCG (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)), il ne faut pas administrer de hCG.

En cas de SHO grave, il faut cesser le traitement et hospitaliser la patiente. Il est recommandé de consulter un médecin qui a une grande expérience de la prise en charge de ce syndrome ou du traitement des déséquilibres hydro-électrolytiques.

Hépatique

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique n'ont pas été établies chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique.

Rénal

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique n'ont pas été établies chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale.

Respiratoire

On a rendu compte de graves affections pulmonaires (p. ex., atélectasie, syndrome aigu de détresse respiratoire et exacerbation de l'asthme) chez des femmes qui prennent des gonadotrophines. Dans de rares cas, les complications pulmonaires ont provoqué la mort.

Santé reproductive : Potentiel des femmes

Chez les patientes suivant un traitement de stimulation ovarienne, la fréquence des grossesses multiples est supérieure comparativement à la conception naturelle. Dans l'hypothèse de leur survenue, la majorité des conceptions multiples sont des jumeaux. Des naissances multiples ont été associées au traitement avec GONAL-f^{MD}. Le risque de naissances multiples chez les patientes se prêtant à une technique de reproduction assistée varie en fonction du nombre d'embryons mis en place. Chez d'autres patientes, le traitement avec GONAL-f^{MD} pourrait avoir pour effet d'accroître la fréquence des naissances multiples, comme c'est le cas avec les autres préparations de gonadotrophines. Avant d'amorcer le traitement, il faut informer la patiente et son partenaire des risques éventuels de naissances multiples. Afin de réduire au minimum le risque de grossesses multiples de nombre plus élevé, il est recommandé de surveiller soigneusement la réponse ovarienne.

Étant donné que les femmes qui souffrent d'infertilité se prêtant à une technique de reproduction assistée, notamment à la fécondation *in vitro*, présentent souvent des anomalies des trompes de Fallope, la fréquence des grossesses ectopiques pourrait être augmentée. La prévalence de grossesses ectopiques après la FIV serait de l'ordre de 2 à 5 %, comparativement à 1 à 1,5 % chez la population en général. Il est donc important de confirmer tôt, par échographie, le caractère intra-utérin de la grossesse.

La fréquence des pertes de grossesse par fausse couche ou avortement peut être plus élevée chez les patientes soumises à une stimulation de la croissance folliculaire pour l'induction de l'ovulation ou à une technique de reproduction assistée qu'à la suite d'une conception naturelle chez la population normale.

La prévalence de malformations congénitales après une TRA pourrait être légèrement plus élevée qu'après une conception spontanée. On croit ce phénomène attribuable aux différences entre les caractéristiques parentales (p. ex., âge de la mère, caractéristiques des spermatozoïdes) et aux grossesses multiples.

Des cas d'altération de la fertilité ont été rapportés chez des rats qui avaient été exposés à des doses pharmacologiques de FSHh-r (40 UI/kg/jour) pendant des périodes prolongées, notamment, une fécondité réduite.

Surveillance et tests de laboratoire

Dans la plupart des cas, le traitement avec GONAL-f^{MD} favorise exclusivement le recrutement de follicules et leur croissance. En l'absence de montée endogène de LH, il faut donner de la hCG lorsque le

suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante. Pour le déterminer, on procède à une échographie des ovaires seule ou réalisée conjointement avec un dosage de l'œstradiol sérique. La combinaison de l'échographie et du dosage de l'œstradiol sérique est utile pour surveiller la croissance des follicules, déterminer le moment propice pour déclencher l'ovulation ainsi que pour déceler le grossissement des ovaires et réduire au minimum le risque de SHO et de grossesses multiples. Il est recommandé de confirmer par échographie le nombre de follicules en croissance, puisque les taux plasmatiques d'œstrogènes n'indiquent pas la taille ni le nombre de follicules.

Autre que la grossesse, ce sont des indices directs et indirects de sécrétion de progestérone qui viennent confirmer l'ovulation. Les critères sur lesquels on se fonde généralement sont les suivants :

1. élévation de la température basale;
2. augmentation du taux sérique de progestérone; et
3. déclenchement d'une menstruation consécutif à la modification de la température basale.

Le recours à l'échographie des ovaires, en conjonction avec les indices de sécrétion de progestérone, aide à déterminer si l'ovulation est survenue. Cette technique confirme l'ovulation, notamment par ce qui suit :

1. présence de liquide dans le cul-de-sac;
2. présence de stigmates ovariens;
3. affaiblissement du follicule; et,
4. sécrétion de l'endomètre.

Étant donné l'aspect complexe de l'interprétation avec précision des indices de croissance et de maturation folliculaires, on ne saurait trop insister sur le fait que le médecin devrait être familier avec ces tests.

Chez les patientes se prêtant à des cycles prolongés de traitement, il faut surveiller le temps de céphaline et les enzymes hépatiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a encore été menée auprès de femmes enceintes.

Donné à une dose suffisamment élevée (> 5 UI/kg/jour), GONAL-f^{MD} a entraîné une augmentation des décès, d'autres formes d'effets sur le fœtus et de la dystocie chez des rates et des lapines gravides, mais sans exercer d'effets tératogènes. Cependant, la pertinence clinique de ces données est limitée étant donné que GONAL-f^{MD} n'est pas indiqué pendant la grossesse. Jusqu'à maintenant, aucune malformation particulière n'a été signalée. Aucun effet tératogène n'a été observé au cours d'études sur les animaux.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Bien que les études animales aient démontré que la FSHh-r est excrétée dans le lait maternel, on ignore si le médicament passe dans le lait maternel humain. Par conséquent, GONAL-f^{MD} est contre-indiqué chez les mères qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Au cours de l'allaitement, la sécrétion de prolactine peut provoquer une réaction réduite à la stimulation ovarienne.

7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données d'innocuité concernant GONAL-f^{MD} découlent d'études cliniques ainsi que de 15 années de pharmacovigilance.

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés avec GONAL-f^{MD} dans les études cliniques sont les kystes ovariens, une réaction quelconque au site d'injection, des céphalées, un SHO léger à modéré se manifestant par des symptômes comme une distension ou des douleurs abdominales, une hypertrophie ovarienne de même que des symptômes gastro-intestinaux comme des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés à la suite d'une intervention clinique (p. ex., arrêt de GONAL-f^{MD}, ajustement de la dose ou nécessité de médicaments concomitants pour traiter les symptômes d'une réaction indésirable) ont été un SHO grave et ses complications associées, notamment la torsion annexielle, les manifestations thromboemboliques, l'hémopéritoine et l'insuffisance respiratoire aiguë (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le SHO grave a de plus été la réaction indésirable la plus grave signalée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des complications associées à un SHO grave ont été signalées dans des études cliniques et par des sources spontanées.

Les réactions adverses suivantes signalées pendant le traitement par gonadotrophines sont énumérées par ordre décroissant de gravité potentielle :

1. Complications pulmono-vasculaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
2. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
3. Torsion annexielle (complication de l'hypertrophie ovarienne)
4. Hypertrophie légère à modérée des ovaires
5. Douleur abdominale
6. Kystes ovariens
7. Symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, ballonnements)
8. Douleur, éruptions cutanées, tuméfaction et/ou irritation au site d'injection
9. Sensibilité des seins
10. Céphalées
11. Symptômes dermatologiques (sécheresse de la peau, rash corporel, chute des cheveux, urticaire)

Les évaluations subjectives indiquaient une douleur temporaire minimale ou faible chez deux et cinq sujets ayant respectivement reçu GONAL-f^{MD} à dose unique et GONAL-f^{MD} à dose multiple.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le profil d'innocuité de GONAL-f^{MD} a été évalué dans le cadre de quatre essais cliniques (deux essais sur l'induction de l'ovulation et deux autres ayant porté sur les techniques de reproduction assistée).

Induction de l'ovulation (IO) et techniques de reproduction assistée (TRA)

Voici un résumé des effets indésirables qui ont été rapportés lors de l'utilisation de la FSHh-r dans le cadre des quatre essais cliniques.

Le Tableau 2 présente les effets indésirables qui sont survenus chez au moins 1 % des patientes qui ont reçu GONAL-f^{MD}.

Tableau 2 – Effets indésirables rapportés chez $\geq 1\%$ (fréquents et très fréquents) des patientes lors de l'utilisation de la FSHh-r au cours des essais cliniques

| Classe par système et organe Terme privilégié |
|--|
| Troubles au site d'injection : <ul style="list-style-type: none"> réaction légère à grave au site d'injection (p. ex., douleur, rougeur, hématome, tuméfaction et/ou irritation) |
| Troubles généraux <ul style="list-style-type: none"> céphalées |
| Troubles gastro-intestinaux : <ul style="list-style-type: none"> douleur, distension et gêne abdominales nausées vomissements diarrhée |
| Troubles de l'appareil reproducteur : <ul style="list-style-type: none"> kystes ovariens hypertrophie légère à modérée des ovaires sensibilité des seins SHO léger à modéré |

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

< 1 % (peu fréquents, rares et très rares) :

Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme :

- SHO grave
- complications d'un SHO grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Troubles respiratoires :

- détresse respiratoire aiguë

Les réactions indésirables courantes et très courantes ont été signalées dans des essais cliniques de même qu'au cours de la pharmacovigilance. Des cas de SHO grave ont été signalés à la fois dans les essais cliniques et pendant la pharmacovigilance. Cependant, les réactions indésirables rares et très

rare, comme les complications du SHO grave et les réactions allergiques, ont en général été signalées pendant la pharmacovigilance.

Les événements suivants ont été signalés pendant des essais cliniques contrôlés chez des femmes devenues enceintes par suite du traitement avec GONAL-f^{MD} :

1. Avortement spontané
2. Grossesse ectopique
3. Accouchement prématuré
4. Fièvre puerpérale
5. Anomalies congénitales

On a signalé deux incidents de malformation cardiaque congénitale chez des enfants dont la mère était devenue enceinte par suite du traitement avec GONAL-f^{MD} et la hCG pendant des essais cliniques. Dans le cadre d'une étude, une grossesse survenue après un traitement par GONAL-f^{MD} et hCG, caractérisée par une absence apparente de croissance intra-utérine, a été interrompue en raison d'un risque suspecté d'anomalies congénitales; toutefois, aucun diagnostic défini n'a été posé.

Au cours d'essais cliniques visant à induire une stimulation préalable à la fécondation *in vitro*, on a rendu compte de trois incidents d'anomalies chromosomiques et de quatre malformations congénitales suivant le traitement par urofollitropine-hCG ou urofollitropine, Pergonal^{MD} (ménotropines pour injection, USP)-hCG. Parmi les grossesses interrompues, on a noté un cas de trisomie 13, un cas de trisomie 18 et un fœtus présentant plusieurs anomalies congénitales (hydrocéphalie, omphalocèle, méningocèle). On a signalé un cas de méningocèle, un cas d'anomalie de l'oreille externe, un cas de hanche et cheville disloquées et un cas de myocardiopathie avec dilatation en présence de lupus érythémateux disséminé chez la mère. Aucun de ces événements ne semblait être d'origine médicamenteuse, et leur incidence ne dépasse pas celle qui prévaut chez la population en général.

Néoplasmes

Bien que rarement, on a fait état de néoplasmes ovariens, bénins et malins, chez des femmes qui avaient suivi un traitement polymédicamenteux visant à déclencher l'ovulation; cependant, aucune relation de cause à effet n'a été établie.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

D'autres effets indésirables (énumérés ci-dessous) ont été signalés durant l'emploi de GONAL-f^{MD} après son homologation. Comme ces effets ont été déclarés spontanément dans une population de taille inconnue, il est impossible, en général, d'en évaluer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles immunitaires : réactions d'hypersensibilité faibles à graves, y compris les réactions anaphylactiques et le choc anaphylactique

Troubles respiratoires : exacerbation de l'asthme

Troubles vasculaires : thromboembolie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le citrate et clomiphène, la LH et la hCG utilisés de concert avec GONAL-f^{MD} pourraient augmenter la réaction folliculaire et il faut faire preuve de prudence dans la combinaison de ces médicaments.

L'utilisation d'un agoniste ou d'un antagoniste de la GnRH afin de provoquer une désensibilisation hypophysaire pourrait modifier la dose de GONAL-f^{MD} nécessaire.

Aucune autre interaction médicament-médicament ou médicament-aliment significative sur le plan clinique n'a été signalée pendant le traitement avec GONAL-f^{MD}.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

GONAL-f^{MD} (follitropine alfa pour injection) est une préparation de gonadotrophines d'origine ADN recombinant. Le principe actif, l'hormone folliculostimulante humaine recombinée (FSHh-r), est une hormone glycoprotéinique humaine composée de deux constituants protéiniques, non identiques et sans liaison covalente, appelés sous-unités alpha (α) et bêta (β). Les activités physicochimique, immunologique et biologique de la FSHh-r sont semblables à celles de la FSHh provenant de l'urine de femmes ménopausées, mais la FSHh-r est dépourvue de protéines urinaires et de tout constituant de la LH.

10.1 Mode d'action

L'hormone folliculostimulante (FSH, follitropine) est l'une des principales hormones contrôlant les fonctions reproductives aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Chez les femmes, elle stimule le développement des follicules ovariens qui transportent les ovocytes, tandis que chez les hommes, elle favorise la spermatogenèse.

La FSH est synthétisée par les cellules gonadotropes de la glande hypophysaire antérieure et sécrétée dans la circulation générale par laquelle elle atteint des cellules cibles spécifiques des ovaires et des testicules. La synthèse et la sécrétion de la FSH sont stimulées par un peptide hypothalamique nommé gonadolibérine (GnRH). Dans l'organe cible, la FSH se lie à son récepteur, un composant protéinique de la granulosa ovarienne et des membranes plasmiques testiculaires des cellules de Sertoli. La fixation de la FSH à son récepteur déclenche des mécanismes intracellulaires qui contrôlent la stéroïdogénèse, la réplication cellulaire et l'expression de protéines spécifiques et de facteurs de croissance qui modulent la gamétogenèse.

GONAL-f^{MD} stimule la croissance folliculaire chez les femmes qui ne présentent pas d'insuffisance ovarienne primaire. La FSH est l'hormone principalement responsable du recrutement des follicules et de leur croissance. Afin de compléter la maturation folliculaire et de déclencher l'ovulation en l'absence d'une montée endogène de l'hormone lutéinisante (LH), il faut donner de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) quand le suivi clinique démontre que la maturation folliculaire est

suffisante. Après l'administration de FSH, il peut survenir un certain degré de variabilité inter-patiente, voire une absence totale de réponse à la FSH chez certaines patientes.

10.2 Pharmacodynamie

On a réalisé une étude sur la pharmacodynamie chez des femmes volontaires en santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative avec un agoniste de la GnRH (étude 5117). Le but de l'étude était d'évaluer les propriétés pharmacodynamiques de la FSHh-r administrée par voie sous-cutanée quotidiennement pendant une semaine. Après l'administration sous-cutanée pendant une semaine, le premier marqueur pharmacodynamique de la réaction ovarienne à la FSH a été l'inhibine sérique, suivie de l'œstradiol plasmatique et de la croissance folliculaire. Lorsqu'on a mis fin à l'administration de FSH, les niveaux d'inhibine ont diminué, tandis que l'œstradiol a continué d'augmenter pendant une autre journée et que la croissance folliculaire s'est poursuivie pendant quatre jours.

Les deux tiers des volontaires ont connu une croissance folliculaire significative, suivie d'une baisse correspondante des taux d'inhibine et d'une hausse des taux de sécrétion d'œstradiol. Par ailleurs, aucune corrélation n'a été établie entre la concentration sérique maximale de FSH pendant l'administration et les effets maximaux observés quant à l'œstradiol, à l'inhibine et à la croissance folliculaire.

10.3 Pharmacocinétique

On a évalué les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de FSHh-r après l'administration par voie intraveineuse de 150 UI et de 300 UI de GONAL-^{fMD} à 12 femmes volontaires en santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative (étude 5007). Les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de FSHh-r ont également été évaluées après l'administration intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire de 150 UI de GONAL-^{fMD} à 12 femmes volontaires en santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative. Les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont aussi été établies chez ces mêmes 12 femmes volontaires en santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative à qui l'on a administré une dose quotidienne unique de 150 UI pendant sept jours (étude 5117). Les tableaux suivants illustrent les paramètres pharmacocinétiques de ces études.

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la FSH-h-r chez des femmes volontaires en santé (étude 5007)

| | C _{max} (UI/l) | T _½ (h) | SSC _{0-∞} (UI-h/l) | Clairance (l/h) | Volume de distribution V _{édé} (l) |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------|---|
| Dose i.v. unique (150 UI) | 32 ± 10 | 14 ± 7 | 274 ± 71 | 0,6 ± 0,2 | 10 ± 6 |
| Dose i.v. unique (300 UI) | 59 ± 18 | 17 ± 3 | 598 ± 126 | 0,6 ± 0,1 | 11 ± 6 |

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la FSH-h-r chez des femmes volontaires en santé (étude 5117)

| | C _{max} (UI/l) | t _½ (h) | SSC (UI-h/l) | Clairance (l/h) | Volume de distribution V _{éé} (l) |
|--|--|--------------------|-----------------------|-----------------|--|
| Dose i.v. unique (150 UI) | 33 ± 9 | 15 ± 5 | 286 ± 78 | 0,6 ± 0,2 | 9 ± 3 |
| Dose i.m. unique (150 UI) | 3 ± 1 | 50 ± 27 | 206 ± 66 | --- | --- |
| Dose s.-c. unique (150 UI) | 3 ± 1 | 24 ± 11 | 176 ± 87 | --- | --- |
| Doses s.-c multiples (7 x 150 UI) | 4 ± 1 ⁽¹⁾ 9 ± 3 ⁽²⁾ | 24 ± 8 | 187 ± 61 [#] | --- | --- |

Aire sous la courbe₁₄₄₋₁₆₈ à l'état d'équilibre (après la 7^e dose quotidienne s.-c.)

(¹) Après la première dose (²) Après la dernière dose

Suivant l'administration de GONAL-f^{MD} par voie intraveineuse, il y a distribution du médicament dans le liquide de l'espace extracellulaire avec une demi-vie d'environ 2 heures au début du traitement; le médicament est éliminé de l'organisme à raison d'une demi-vie terminale d'à peu près un jour. À l'état d'équilibre, le volume de distribution et la clairance totale du médicament sont de 10 l et de 0,6 l/h, respectivement. Le huitième de la dose de GONAL-f^{MD} est éliminé dans l'urine.

Après l'administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la biodisponibilité absolue du médicament est d'environ 70 %. Suivant l'administration répétée, le taux d'accumulation de GONAL-f^{MD} est 3 fois plus grand à l'état d'équilibre, soit vers le troisième ou le quatrième jour. En présence d'une inhibition de la sécrétion de gonadotrophines endogènes, il a été démontré que GONAL-f^{MD} stimule efficacement la croissance folliculaire ainsi que la stéroïdogenèse, et ce, malgré la présence de concentrations non mesurables de LH.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune étude n'a été réalisée avec des populations et des états pathologiques particuliers.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Température :

Pharmacie : Les flacons de poudre lyophilisée de GONAL-f^{MD} pour reconstitution sont stables à ou sous une température ambiante de 25 °C.

Patiente : Conserver le produit à ou sous une température ambiante de 25 °C.

Lumière :

Protéger de l'exposition à la lumière.

Autres :

Ne pas congeler.

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Garder en lieu sûr hors de la portée des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

La solution de GONAL-^{fMD} ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou n'est pas claire.

Il faut jeter tout produit inutilisé ou tout déchet conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : Follitropine alfa (dénomination commune internationale approuvée)
- Nom chimique : follitropine alfa pour injection, origine ADN recombinant (FSHh-r)
- Formule moléculaire : $C_{975}H_{1515}N_{267}O_{305}S_{26}$

Masse moléculaire : sous-unité α : 14 kDa sous-unité β : 17 kDa

- Formule de structure : Séquence d'acides aminés de la follitropine alfa :

| sous-unité alpha : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------------|-----|-----|------------|-----|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|-----|-----|-----|-----|-----|------------|
| Ala | Pro | Asp | Val | Gln | Asp | Cys | Pro | Glu | Cys | Thr | Leu | Gln | Glu | Asn | Pro | Phe | Phe | Ser | 19 |
| Gln | Pro | Gly | Ala | Pro | Ile | Leu | Gln | Cys | Met | Gly | Cys | Cys | Phe | Ser | Arg | Ala | Tyr | Pro | 38 |
| Thr | Pro | Leu | Arg | Ser | Lys | Lys | Thr | Met | Leu | Val | Gln | Lys | <u>Asn</u> | Val | Thr | Ser | Glu | Ser | 57 |
| Thr | Cys | Cys | Val | Ala | Lys | Ser | Tyr | Asn | Arg | Val | Thr | Val | Met | Gly | Gly | Phe | Lys | Val | 76 |
| Glu | <u>Asn</u> | His | Thr | Ala | Cys | His | Cys | Ser | Thr | Cys | Tyr | Tyr | His | Lys | Ser | | | | 92 |
| Sous-unité bêta : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asn | Ser | Cys | Glu | Leu | Thr | <u>Asn</u> | Ile | Thr | Ile | Ala | Ile | Glu | Lys | Glu | Glu | Cys | Arg | Phe | 19 |
| Cys | Ile | Ser | Ile | <u>Asn</u> | Thr | Thr | Trp | Cys | Ala | Gly | Tyr | Cys | Tyr | Thr | Arg | Asp | Leu | Val | 38 |
| Tyr | Lys | Asp | Pro | Ala | Arg | Pro | Lys | Ile | Gln | Lys | Thr | Cys | Thr | Phe | Lys | Glu | Leu | Val | 57 |
| Tyr | Glu | Thr | Val | Arg | Val | Pro | Gly | Cys | Ala | His | His | Ala | Asp | Ser | Leu | Tyr | Thr | Tyr | 76 |
| Pro | Val | Ala | Thr | Gln | Cys | His | Cys | Gly | Lys | Cys | Asp | Ser | Asp | Ser | Thr | Asp | Cys | Thr | 95 |
| Val | Arg | Gly | Leu | Gly | Pro | Ser | Tyr | Cys | Ser | Phe | Gly | Glu | Met | Lys | Glu | | | | 111 |

Asn : sites de N-glycosylation

- Propriétés physicochimiques : La FSHh-r est composée de deux constituants protéiniques, non identiques et sans liaison covalente, appelés sous-unités alpha (α) et bêta (β). La sous-unité α est composée de 92 acides aminés porteurs de deux groupements glucidiques liés à Asn-52 et à Asn-78. La sous-unité β est composée de 111 acides aminés porteurs de deux groupements glucidiques liés à Asn-7 et à Asn-24. La FSHh-r est dérivée d'une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois qui a été modifiée par ajout des gènes humains codant pour les chaînes α et β de la FSH.

Le pH de la préparation se situe entre 6 et 8.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de TRA

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques menés dans le cadre de TRA

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|----------------------|---|--|----------------------|---|---------|
| Bergh (étude 8237) | Essai multicentrique prospectif, évaluateur aveugle, randomisé, avec groupe parallèle | 150 UI/jour pour les 6 premiers jours. Ajustement de la dose les jours 7 et 9 d'après la réaction ovarienne. | 235 | 32,0 ± 3,5 (FSHh-r) 31,2 ± 5,3 (Metrodin HP) | Féminin |
| Frydman (étude 8407) | Essai multicentrique prospectif, en double aveugle, randomisé, avec groupe parallèle | 150 UI/jour pour les 6 premiers jours. Ajustement de la dose les jours 7 et 9 d'après la réaction ovarienne. | 278 | 31,4 ± 3,5 (FSHh-r) 31,2 ± 4,0 (Metrodin HP) | Féminin |

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Fécondation *in vitro*

Deux études de phase III ont été réalisées afin de comparer l'efficacité clinique et l'innocuité de GONAL-f^{MD} (follitropine alfa pour injection) 75 UI avec celle de Metrodin^{MD} HP 75 UI (FSHh-u HP). Les deux études ont été faites selon un mode randomisé prospectif similaire.

Les patientes recrutées dans les deux études avaient entre 18 et 38 ans, et un âge moyen de 32 ans, avec des cycles menstruels réguliers de 25 à 35 jours; aucun signe échographique de syndrome des ovaires polykystiques; infertilité attribuable à un problème de trompes, à une endométriose peu sévère, à un problème relevant du partenaire ou encore à un facteur inexpliqué; pas plus de trois essais préalables de techniques de reproduction assistée; présence de deux ovaires et d'une cavité utérine normale; indice de masse corporelle (IMC) jusqu'à 28 kg/m², aucun antécédent de SHO ni de piètre réaction au traitement avec gonadotrophines, aucune azoospermie du partenaire ni signes cliniques d'infection détectés dans une analyse de sperme au cours des douze mois précédents.

Induction de l'ovulation (IO)

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques avec IO

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n = sujets randomisés) | Âge moyen (É.T.) | Sexe |
|------------|--|--|--|---|---------|
| Étude 5642 | Essai multicentrique comparatif de phase III, ouvert, randomisé, avec groupe parallèle | 75 UI en guise de dose de départ à compter des jours 3 à 5. Ajustement de la dose tous les 7 jours par tranche de 37,5 UI à partir du jour 14. | 222 | 29,3 +/- 3,2 (FSHh-r) 29,1+ 3,6 (Metrodin HP) | Féminin |
| Étude 5727 | Essai multicentrique comparatif de phase III, ouvert, randomisé, avec groupe parallèle | 75 UI en guise de dose de départ à compter des jours 3 à 5. Ajustement de la dose tous les 7 jours par tranche de 37,5 UI à partir du jour 14. | 232 | 29,3 +/- 3,7 (FSHh-r) 30,0 + 3,4 (Metrodin HP) | Féminin |

Les deux études ont recruté la même population : femmes entre 18 et 39 ans; dysfonctionnement ovulatoire, soit anovulation ou oligo-ovulation, sans ovulation ni grossesse après un traitement d'au moins 3 mois avec le citrate de clomiphène; IMC inférieur à 35.

Résultats de l'étude

Fécondation *in vitro*

Tableau 7 – Résultats de l'étude 8237 (Bergh) sur une hyperstimulation ovarienne contrôlée avant une TRA

| Paramètre d'évaluation principal | GONAL-f 75 UI | Metrodin HP 75 UI | Valeur p |
|-------------------------------------|---------------|-------------------|----------|
| Ovocytes récupérés (moyenne ± É.T.) | 12,2 ± 5,5 | 7,6 ± 4,4 | < 0,001 |

Deux cent trente-sept patientes ont été recrutées dans l'étude et ont subi une régulation négative; 119 de celles-ci ont été assignées aléatoirement dans le groupe GONAL-f^{MD} et 118, dans le groupe Metrodin HP. Ces patientes ont été soumises à l'analyse démographique et à l'analyse d'innocuité.

Deux cent trente-cinq patientes ont fait l'objet d'une stimulation, 119 dans le groupe GONAL-f^{MD} et 116 dans le groupe Metrodin HP.

Deux cent vingt et une patientes ont reçu de la hCG et ont donc été soumises à l'étude d'efficacité, cent dix-neuf (100 %) de celles-ci dans le groupe de traitement avec GONAL-f^{MD} et 102 (87 %) dans le groupe de traitement Metrodin HP.

Le nombre moyen d'ovocytes récupérés (paramètre d'évaluation principal) a été plus élevé dans le groupe de la FSHh-r comparativement au groupe de la FSHh-u HP (12,2 contre 7,6, respectivement; $p < 0,001$). Par ailleurs, le nombre de jours de traitement à la FSH (11,0 contre 13,5) et le nombre d'ampoules de 75 UI (21,9 contre 31,9) utilisées ont été significativement inférieurs ($p < 0,001$) dans le groupe de la FSHh-r comparativement au groupe de la FSHh-u HP. Les nombres moyens d'embryons récupérés ont été de 8,1 contre 4,7 ($p < 0,001$) en faveur du groupe FSHh-r.

Les taux de grossesse clinique par cycle entrepris et par transplantation d'embryon ont été de 45 et 35 %, et de 48 et 46 %, respectivement dans les groupes FSHh-r et FSHh-u HP (données non significatives).

Tableau 8 – Résultats sur la stimulation et les caractéristiques des gamètes (étude 8237)

| Paramètre | GONAL-f | FSHh-u HP | Valeur p |
|---|----------------|---------------|----------|
| N ^{bre} de patientes randomisées | 119 | 116 | |
| N ^{bre} de patientes recevant la hCG | 119 | 102 | |
| N ^{bre} de jours de traitement à la FSH | 11,0 ± 1,6 | 13,5 ± 3,7 | < 0,001 |
| N ^{bre} d'ampoules de FSH (équival. 75 UI) | 21,9 ± 5,1 | 31,9 ± 13,4 | < 0,001 |
| Follicules > 10 mm jour de hCG | 12,7 ± 4,9 | 8,4 ± 4,2 | 0,002 |
| E2 (nmol/l) jour de hCG | 6,55 ± 5,75 | 3,95 ± 3,90 | < 0,001 |
| Ovocytes récupérés | 12,2 ± 5,5 | 7,6 ± 4,4 | < 0,001 |
| N ^{bre} d'ovocytes de maturité nucléaire N (%) | 634 (83) | 323 (79) | n.s.* |
| N ^{bre} d'embryons clivés au jour 2 | 8,1 ± 4,2 | 4,7 ± 3,5 | < 0,001 |
| N ^{bre} d'embryons cryoconservés | 3,2 ± 3,0 | 1,7 ± 2,5 | < 0,001 |
| N ^{bre} de patientes soumises à une transplantation embryonnaire (%) | 111/119 (93,3) | 89/116 (76,7) | |

Tableau 9 – Résultats de l'étude 8407 (Frydman) sur une hyperstimulation ovarienne contrôlée préalable aux techniques de reproduction assistée

| Paramètre d'évaluation principal | GONAL-f 75 UI | Metrodin HP 75 UI | Valeur p |
|-------------------------------------|---------------|-------------------|----------|
| Ovocytes récupérés (moyenne ± É.T.) | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 | 0,044 |

Deux cent soixante-dix-huit patientes ont été recrutées dans l'étude : 139 ont été assignées aléatoirement dans le groupe GONAL-f^{MD} et 139, dans le groupe Metrodin HP. L'analyse d'efficacité de cette étude a été faite pour toutes les patientes randomisées ayant reçu de la hCG (246) : 130 dans le groupe GONAL-f^{MD} et 116 dans le groupe Metrodin HP, sans égard aux critères de grossesse qui ont été analysés successivement chez la population de patientes commençant la FSH, chez la population de patientes soumises à la récupération d'ovocytes et chez la population de patientes soumises à une transplantation embryonnaire.

Le nombre moyen d'ovocytes récupérés (paramètre d'évaluation principal) a été plus élevé dans le groupe de la FSHh-r ($11,0 \pm 5,9$ contre $8,8 \pm 4,8$; $p = 0,044$). Il y a également eu des écarts significatifs entre les deux groupes pour plusieurs des paramètres d'efficacité secondaires; notamment, moins de jours de stimulation à la FSH ont été nécessaires dans le groupe FSHh-r pour atteindre les critères de déclenchement de la maturation folliculaire que dans le groupe FSHh-u HP ($11,7 \pm 1,9$ contre $14,5 \pm 3,3$, respectivement; $p < 0,001$). De ce fait, la dose totale de FSH nécessaire pour atteindre ces critères a été inférieure pour le groupe FSHh-r comparativement au groupe FSHh-u HP ($27,6 \pm 10,2$ x ampoules 75 UI, comparativement à $40,7 \pm 13,6$; $p < 0,001$). Seulement 56,2 % des patientes dans le groupe FSHh-r ont dû augmenter la dose après les 6 premiers jours de traitement, comparativement à 85,3 % des patientes recevant la FSHh-u HP ($p = 0,001$).

Le taux de grossesse initial (sauf biochimique) par cycle entrepris a été de 23,0 % (32/139) pour le groupe FSHh-r et de 27,3 % (38/139) pour le groupe FSHh-u HP (non significatif).

Tableau 10 – Résultats pour la stimulation et les caractéristiques des gamètes (étude 8407)

| Paramètre | GONAL-f | FSHh-u HP | Valeur p |
|--|-----------------|-----------------|----------|
| N ^{bre} de patientes commençant la FSH | 139 | 139 | |
| N ^{bre} de patientes recevant la hCG | 130 | 116 | |
| N ^{bre} de jours de traitement à la FSH | $11,7 \pm 1,9$ | $14,5 \pm 3,3$ | < 0,001 |
| N ^{bre} d'ampoules de FSH (équival. 75 UI) | $27,6 \pm 10,2$ | $40,7 \pm 13,6$ | < 0,001 |
| Follicules > 12 mm jour de hCG | $12,1 \pm 5,2$ | $10,5 \pm 4,6$ | 0,004 |
| Ovocytes récupérés | $11,0 \pm 5,9$ | $8,8 \pm 4,8$ | 0,044 |
| N ^{bre} d'ovocytes de maturité nucléaire B (stade MII) | $8,1 \pm 4,4$ | $6,3 \pm 3,5$ | 0,001 |
| N ^{bre} d'embryons obtenus | $5,0 \pm 3,7$ | $3,5 \pm 2,9$ | < 0,001 |
| N ^{bre} de patientes soumises à une transplantation embryonnaire/ayant reçu de la hCG | 116 (89 %) | 98 (84 %) | |
| N ^{bre} d'embryons transplantés/cryoconservés | $3,5 \pm 2,8$ | $2,6 \pm 2,2$ | 0,009 |
| N ^{bre} de grossesses cliniques en cours/cycles entrepris | 25 (18 %) | 25 (18 %) | n.s.* |
| % de grossesses multiples | 9 | 7 | n.s. |

* n.s. = non significatif

Les deux études ont confirmé que la FSHh-r est plus efficace que la FSHh-u HP pour provoquer l'ovulation chez les femmes suivant un traitement de reproduction assistée. Les patientes ayant reçu le produit recombinant ont nécessité moins de jours de traitement et moins de doses de FSH au total pour satisfaire les critères d'administration de hCG que les patientes recevant de la FSHh-u HP.

Induction de l'ovulation (IO)

Tableau 11 – Résultats de l'étude 5642 avec IO

| Paramètre d'évaluation principal | Valeur associée et signification statistique pour GONAL-f à des doses spécifiques | Valeur associée pour Metrodin (HP-u) |
|----------------------------------|---|--------------------------------------|
| Taux cumulatif d'ovulation | 88 % (p = 0,071) | 95 % |

Le premier paramètre d'efficacité a été le taux d'ovulation. Deux cent vingt-deux patientes ont participé au premier cycle de traitement; 110 ont reçu GONAL-f^{MD} et 112, Metrodin HP. Dans l'étude GF 5642, le taux cumulatif d'ovulation a été de 84 % et de 91 % dans les groupes de traitement GONAL-f^{MD} et Metrodin HP, respectivement. Cet écart n'est pas significatif sur le plan statistique. L'intervalle de confiance de 95 % de l'écart de taux cumulatif d'ovulation entre les groupes de traitement Metrodin HP et GONAL-f^{MD} a été de (-1,3%; 16,17 %), soit moins que l'écart de 20 % défini comme la limite de l'écart cliniquement acceptable entre les deux groupes de traitement. Soixante-quinze patientes ont eu au moins un enfant au cours de l'étude, 31 (28 %) dans le groupe de traitement GONAL-f^{MD} et 44 (39 %) dans le groupe de traitement Metrodin HP. Aucun écart significatif sur le plan statistique n'a été relevé entre les deux groupes de traitement. Le taux de grossesse multiple global a été de 6 % et de 14 % dans les groupes de traitement GONAL-f^{MD} et Metrodin HP, respectivement.

Tableau 12 – Résultats de l'étude 5727 avec IO

| Paramètre d'évaluation principal | Valeur associée et signification statistique pour GONAL-f à des doses spécifiques | Valeur associée et signification statistique pour le Metrodin (HP-u) |
|----------------------------------|---|--|
| Taux cumulatif d'ovulation | 88 % (n.s.) | 95 % (n.s.) |

La deuxième étude a donné des résultats similaires en ce qui a trait au critère d'évaluation de l'efficacité. Deux cent trente-deux patientes ont participé au premier cycle de traitement; 118 ont reçu GONAL-f^{MD} et 114, Metrodin HP. Le taux d'ovulation chez les patientes avec ovulation confirmée a été de 88 % dans le groupe de traitement GONAL-f^{MD} et de 95 % dans le groupe de traitement Metrodin HP. Cet écart n'est pas significatif sur le plan statistique. L'intervalle de confiance unilatéral pour l'écart des taux d'ovulation dans les groupes de traitement GONAL-f^{MD} et Metrodin HP a été de (-12,8 %, ∞), confirmant que le taux d'ovulation des patientes traitées avec GONAL-f^{MD} est aussi bon et du même ordre que le taux d'ovulation des patientes traitées avec Metrodin HP puisque la valeur absolue de l'écart des taux d'ovulation est inférieure au 20 % spécifié.

Soixante-six patientes ont accouché d'au moins un enfant au cours de cette étude, 34 (29 %) dans le groupe de traitement GONAL-f^{MD} et 32 (28 %) dans le groupe de traitement Metrodin HP. Aucun écart significatif sur le plan statistique n'a été relevé entre les deux groupes de traitement. Le taux de grossesse multiple global a été de 5 % et de 4 % dans les groupes de traitement GONAL-f^{MD} et Metrodin HP, respectivement.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Animal

Pharmacodynamie

On a mené des études *in vivo* et *in vitro* pour confirmer que l'hormone folliculostimulante humaine recombinée (FSHh-r) possédait les activités pharmacodynamiques bien caractérisées de l'hormone folliculostimulante (FSH) humaine. Dans le cadre d'études *in vivo* portant sur les rats et les singes, on a comparé la FSHh-r avec deux produits d'urofollitropine (FSHh-u) [Metrodinet Fertinorm^{MD} HP]. Les études *in vitro* ont servi à comparer la FSHh-r avec les normes de référence internationales de la FSH provenant de l'hypophyse humaine, ainsi qu'avec les deux produits de FSHh-u.

In vitro

Dans une étude *in vitro* employant la membrane de testicules de veau, la FSHh-r avait les mêmes caractéristiques de fixation au récepteur testiculaire de la FSH que les normes de référence de la FSH hypophysaire humaine (préparation h-FSH-1-3 de l'US NIADDK et 1^{re} norme internationale 83/575 de l'OMS) et les deux préparations de FSHh-u. Les affinités de fixation étaient très semblables pour tous les produits et les courbes de fixation étaient superposables.

La bioactivité de la FSHh-r était impossible à distinguer de celle des deux préparations de FSHh-u et des normes de référence de la FSH hypophysaire et urinaire dans un dosage biologique qui mesure la bioactivité de la FSH en fonction de la production d'œstradiol dans des granulosa ovariennes isolées.

In vivo

Les études pharmacologiques *in vivo* comprenaient une comparaison des courbes de dose-réponse quantitatives de la FSHh-r et de deux préparations cliniques de FSHh-u pour la formation d'ovocytes, et du gain pondéral ovarien (également en comparaison avec la gonadotrophine humaine de femmes ménopausées — « hMG ») chez de jeunes rates au moyen du dosage de gain pondéral ovarien de Steelman-Pohley. Les activités des préparations étaient identiques. Chez des singes *Cynomolgus* matures, la FSHh-r a aussi provoqué de la maturation folliculaire semblable à celle produite avec la FSHh-u.

Pharmacocinétique

Chez le rat, on a mené des études d'ADME portant sur l'administration de doses uniques et de doses répétées de FSHh-r marquée par la substance ¹²⁵I et administrée par voies sous-cutanée (s.-c.) et intraveineuse (i.v.). La biodisponibilité de la dose s.-c. était semblable à celle obtenue après l'administration i.v., mais son élimination était plus lente. La radioactivité était répartie en fortes concentrations dans la glande thyroïde, les voies gastro-intestinales, les reins et les ovaires. La radioactivité était répartie dans le fœtus comme dans un tissu non ciblé, avec des concentrations inférieures à celles retrouvées dans le plasma maternel, et on a aussi retrouvé de la radioactivité dans le lait des rates allaitant. De la FSHh-r-¹²⁵I intacte est demeurée présente dans le plasma pendant une période allant jusqu'à 24 heures après son administration, mais dans l'urine, on n'a retrouvé qu'une série de produits radioactifs de plus petite taille, probablement des fragments de peptides. Les reins semblaient être la voie d'excrétion principale. Il n'y avait pas de différences importantes entre les mâles et les femelles ni entre les femelles gravides et non gravides.

Dans l'étude d'une dose unique chez les singes, on a démontré que la FSHh-r se comportait de manière semblable à la FSH urinaire non dénaturée d'origine humaine (FSHh-u) après son administration i.v. Les deux préparations ont suivi un modèle à deux compartiments avec une distribution et des demi-vies terminales presque identiques (respectivement d'environ 1,5 et 15 heures). Leurs volumes de distribution et de clairance totale ne variaient que peu et étaient non significatifs sur le plan biologique. Les paramètres pharmacocinétiques de la FSHh-r étaient aussi semblables lorsque administrée sous forme de dose unique par voies intramusculaire (i.m.) et sous-cutanée (s.-c.), et la biodisponibilité absolue était d'environ 75 %.

Après l'administration i.m. et s.-c. répétée de FSHh-r chez les singes, la pharmacocinétique s'est révélée semblable à celle observée après une seule dose. En employant ces deux voies d'administration, on a atteint l'état d'équilibre après 2 ou 3 jours de traitement avec un facteur d'accumulation d'environ deux entre la première et la dernière dose.

La surveillance des concentrations sériques de FSH dans les études de toxicité multidose a démontré une exposition importante chez les singes et les chiens, indiquant la validité des études sur les effets de la FSHh-r. La biodisponibilité similaire observée chez les singes et les humains indiquerait également que les résultats obtenus chez les animaux peuvent être extrapolés pour les humains.

Humain

Pharmacodynamie

On a évalué la pharmacodynamie de la FSHh-r chez 12 femmes volontaires en santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative. On a divisé l'étude en deux parties. Dans la partie I, on a administré la FSHh-r selon une séquence croisée et équilibrée par ordre randomisé en doses uniques de 150 UI (11 mcg), à trois reprises : i.v., i.m. et s.-c. Ces administrations ont été séparées par une période de sevrage thérapeutique d'une semaine. Dans la partie II, chaque sujet a reçu une dose s.-c. quotidienne de 150 UI (11 mcg) de FSHh-r sur une période de sept jours. On a évalué la pharmacodynamie de la FSHh-r par dosage quotidien de l'œstradiol plasmatique et de l'inhibine immunoréactive sérique, ainsi que par la mesure de la croissance folliculaire par échographie des ovaires, et ce, avant, pendant et après les sept jours de traitement de la partie II de l'étude. Dans cette dernière, l'objectif n'était pas de déclencher le plein développement folliculaire et l'ovulation, mais plutôt de documenter les réponses ovariennes individuelles à cette dose et à cette durée fixes prédéterminées du traitement à la FSH.

Les concentrations sériques moyennes de FSH ont atteint leur état d'équilibre au bout de 3 à 5 jours. Le premier marqueur pharmacodynamique de la réponse ovarienne à la FSH était l'inhibine sérique, suivie de l'œstradiol plasmatique, puis de la croissance folliculaire (mesurée par le volume total de follicules d'un diamètre > 10 mm). Lorsque l'on a mis fin à l'administration de FSH, les niveaux d'inhibine ont diminué, tandis que l'œstradiol a continué d'augmenter pendant une autre journée. La taille des follicules a continué d'augmenter au cours des quatre jours suivants. Lorsque l'on a analysé les réponses individuelles, on a remarqué que les deux tiers des volontaires avaient connu une croissance significative de follicules, d'inhibine et de sécrétion d'œstradiol. On n'a pas trouvé de corrélation entre la concentration maximale de FSHh-r et les effets maximaux observés. Ces données indiquent que la

variabilité interindividuelle observée quant à la réponse ovarienne au traitement à la FSH n'est pas liée à la pharmacocinétique de la FSH, mais reflète différents niveaux de sensibilité à la FSH.

Pharmacocinétique

En plus de l'évaluation cinétique effectuée dans la partie I de l'étude résumée ci-dessus à la rubrique *Pharmacodynamie*, on a effectué une autre étude cinétique. Cette dernière portait également sur 12 femmes volontaires en santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative, et il s'agissait d'une étude croisée randomisée pour comparer la pharmacocinétique de 150 UI de Metrodin (urofollitropine pour injection), de 150 UI de Fertinorm HP (hormone folliculostimulante hautement purifiée) et de 150 UI (11 mcg) et 300 UI (22 mcg) de FSHh-r données par voie intraveineuse.

Les profils de temps de concentration sérique de la FSH après une dose i.v. unique de 150 UI de Metrodin, de Fertinorm HP et de FSHh-r étaient superposables, et le profil moyen après une dose unique de 300 UI (22 mcg) de FSHh-r était le double de la dose de 150 UI (11 mcg). La clairance totale des préparations était comparable. D'après les résultats de l'essai immunologique, la clairance de la FSHh-u était de 0,1 l/h tandis que celle de la FSHh-r était de 0,07 l/h, indiquant que moins du cinquième de la dose administrée était excrété dans l'urine. Les données de l'essai immunologique ont démontré que les préparations de FSH avaient des demi-vies initiale (2 heures) et terminale (17 heures) semblables. Les volumes de distribution à l'état d'équilibre (11 l) étaient également semblables.

Une comparaison de diverses voies d'administration pour la FSHh-r a démontré que les deux tiers de la dose administrée étaient disponibles dans tout l'organisme après l'injection i.m. ou s.-c., et que la biodisponibilité absolue était d'environ 70 % au moment de son évaluation par dosage immunologique. Le facteur d'accumulation pour l'administration s.-c. répétée était d'environ trois, une fois l'état d'équilibre atteint.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les études à dose unique sur la toxicité menées avec la FSHh-r sont résumées au Tableau 13.

Tableau 13 – Études sur la toxicité aiguë

| Espèce (souche) | N ^{bre} / sexe/groupe | Voie | Dose (UI/kg) | DL ₅₀ (UI/kg) |
|----------------------|--------------------------------|-------|------------------------|--------------------------|
| Rat (Sprague Dawley) | 15 | s.-c. | 1 000, 2 000, 4 000 | > 4 000 |
| | 15 | i.m. | 1 000, 2 000, 4 000 | > 4 000 |
| | 20 | i.v. | 0, 1 000, 2 000, 4 000 | > 4 000 |
| | 10 | p.o. | 10 000 | - |
| Chien (Beagle) | 1 | i.v. | 2 000 | > 2 000 |
| Singe (Cynomolgus) | 1 | s.-c. | 2 000, 4 000 | > 4 000 |
| | 1 | i.m. | 2 000, 4 000 | > 4 000 |
| | 1 | i.v. | 2 000, 4 000 | > 4 000 |

* 1 000 UI = 73,3 mcg 2 000 UI = 146,7 mcg 4 000 UI = 293,3 mcg

On n'a noté aucun signe de toxicité locale ni générale dans les études portant sur les rats. Dans l'étude portant sur les chiens, on n'a observé aucun signe manifeste de toxicité après une dose intraveineuse unique de 2 000 UI/kg de FSHh-r, bien qu'il y ait eu des signes de toxicité hépatique transitoire après l'administration de l'agent de contrôle, la FSHh-u. Dans les études sur les singes, on a observé des modifications ovariennes et endométriales, mais on considère ces constatations comme étant associées à l'action pharmacologique du composé.

Toxicité de doses répétées

On a mené en tout sept études sur la toxicité de doses répétées avec la FSHh-r. Le Tableau 14 résume ces études.

Tableau 14 – Études sur la toxicité de doses répétées avec la FSHh-r

| Espèce (souche) | N ^{bre} /sexe /groupe | Voie | Dose (UI/kg/jour)* | Durée (semaines) | Période de rétablissement |
|----------------------|---|-------|--|------------------|---------------------------|
| Rat (Sprague Dawley) | 18 | s.-c. | FSHh-r : 0, 10, 30, 100 FSHh-u : 100 | 4 | 4 |
| | 15 | s.-c. | FSHh-r : 0, 300, 1 000 hMG : 1 000 | 4 | 2 |
| | 18 | s.-c. | FSHh-r : 0, 10, 100, 1 000 | 13 | 4 |
| Chien (Beagle) | 2 | i.v. | FSHh-r : 0, 20, 100 FSHh-u : 20, 100 FSHh-u HP : 20, 100 | 4 | 0 |
| Singe (Cynomolgus) | 3 dans les groupes de 10 et 30 UI/kg/j; 5 dans tous les autres | i.m. | FSHh-r : 0, 10, 30, 100 FSHh-u : 100 | 4 | 4 |
| | 5 | i.m. | FSHh-r : 0, 300, 1 000 hMG : 1 000 | 4 | 2 |
| | 3 dans les groupes de 10 et 100 UI/kg/j; 5 dans tous les autres | i.m. | FSHh-r : 0, 10, 100, 1 000 | 13 | 4 |

10 UI = 0,7 mcg 20 UI = 1,5 mcg 100 UI = 7,3 mcg 1 000 UI = 73,3 mcg

Chez les rats, on n'a observé aucune mortalité ni aucun signe clinique d'intolérance liés au traitement. Pendant l'étude de 4 semaines à des doses modérées, la FSHh-r a exercé un effet stimulant sur les gonades des femelles, comme l'ont démontré un certain nombre de changements morphologiques touchant les ovaires, la voie génitale et les glandes mammaires, observés principalement chez les femelles qui ont reçu entre 30 et 100 UI/kg/jour. Ces changements étaient liés à l'activité pharmacologique de l'hormone injectée à des doses élevées sur une période prolongée. Dans l'étude de 4 semaines sur les doses élevées et dans l'étude de 13 semaines, on a observé une atrophie des gonades et des organes sexuels secondaires, et ce, principalement chez les femelles. Ces constatations pourraient être liées à la production d'inhibine, ainsi qu'à l'inactivation de la FSH exogène provoquée par les concentrations élevées d'anticorps à la FSH qui ont été observés chez les rats en moins de quatre semaines de traitement en raison de l'injection d'une protéine étrangère. Cela concorde aussi avec le fait que les niveaux de FSH sériques aient diminué alors que l'on poursuivait le traitement.

Chez le chien, les niveaux de FSH sérique mesurés en cours de dosage ont confirmé qu'il y avait eu une exposition importante, donc l'étude constituait un test valable des effets de la FSHh-r. On n'a observé aucune mortalité suivant l'administration de 20 ou 100 UI/kg/jour pendant 4 jours. Le poids corporel n'a pas été affecté par le traitement et on n'a observé aucun signe de toxicité générale ni de réactions locales aux sites d'injection. Les modifications prédominantes étaient liées à l'activité pharmacologique du composé sur les systèmes de reproduction des animaux, et ce, autant chez les mâles que chez les femelles. À la dose plus élevée de 100 UI/kg/jour, on a également observé une légère inflammation aiguë du foie chez l'une des femelles traitées.

Chez le singe, comme chez le chien, les niveaux de FSH sérique mesurés en cours de dosage ont confirmé l'exposition importante en dépit de la formation d'anticorps à la protéine étrangère. La similitude générale des constatations toxicologiques qui représentent les actions pharmacologiques de doses élevées de FSH, dans les études de courte durée et de longue durée, démontre le maintien d'une certaine activité de la FSH.

On n'a pas observé de mortalité dans les études portant sur les singes. Le poids corporel n'a pas été affecté par le traitement à la FSHh-r; les effets prédominants étaient ceux que l'on attendait des actions pharmacodynamiques connues de la FSH. En dépit de la formation d'anticorps anti-FSH, la FSHh-r a produit une stimulation ovarienne prononcée et continue, mais réversible dont le résultat comprenait des kystes, dont certains hémorragiques, de l'hyperplasie endométriale, même une certaine prolifération de cellules glandulaires mammaires, et des changements vaginaux. On a observé une hypertrophie des cellules hypophysaires acidophiles chez des femelles qui recevaient de la FSHh-r à des doses de 30 à 1 000 UI/kg/jour et l'atrophie du thymus à des doses de 300 et de 1 000 UI/kg/jour. À une dose de 100 UI/kg/jour, la FSHh-r a provoqué une certaine stimulation des tubules testiculaires et une augmentation possible de la spermatogenèse. On a aussi trouvé une légère inflammation aiguë du foie chez l'une des femelles ayant reçu de la FSHh-r à une dose de 100 UI/kg/jour.

Dans les différentes études de 4 semaines, les actions hormonales étaient en grande partie réversibles, mais les modifications anatomiques avaient évolué à un tel point dans les études de 13 semaines qu'un rétablissement complet n'était pas possible après l'administration des doses élevées (100 à 1 000 UI/kg/jour).

Dans les études de 4 semaines, il n'a pas été possible de déterminer une différence définitive d'activité entre les voies s.-c. et i.m. Le niveau décrit ainsi : « Aucune observation de niveau d'effet (pharmacologique) », se situait probablement à 10 UI/kg/jour chez le chien (i.v.) et à moins de 10 UI/kg/jour chez le singe (i.m.) et chez le rat (s.-c.).

On n'a pas décelé de toxicité classique d'organe cible dans aucune des espèces, à part une faible incidence possible d'inflammation centrilobulaire dans le foie chez les chiens à la dose la plus élevée de FSHh-r et des deux préparations cliniques de FSHh-u, et des modifications mineures des granulocytes neutrophiles, des plaquettes et de la mesure du temps de céphaline, également dans les mêmes groupes. Ces derniers effets ne peuvent être distingués des concomitances normales d'œstrus stimulé.

Les constatations dans ces études n'ont pas démontré de différence importante entre la FSH recombinée et la FSH naturelle tirée de l'urine humaine. On pourrait attribuer les différences avec les effets de la hMG à l'activité LH de cette dernière.

Génotoxicité

La FSHh-r n'a pas démontré d'activité mutagène au cours d'une série de tests effectués pour en évaluer la génotoxicité potentielle, dont des tests de mutation sur des cellules de bactéries et de mammifères, un test d'aberration chromosomique et un test du micronoyau.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Les études sur la toxicologie reproductive ont été menées pour évaluer les effets éventuels de la FSHh-r sur la reproduction. On a mené les segments I, II et III chez les rats en employant la voie s.-c., puisqu'il s'agit de la voie d'administration proposée pour les humains. On a également mené le segment II chez les lapins en tant qu'espèce ne faisant pas partie des rongeurs. Les doses de FSHh-r employées pour toutes les études étaient de 5, 40 et 320 UI/kg/jour en comparaison avec la hMG à la dose de 320 UI/kg/jour. La dose de FSHh-r la plus élevée était d'environ 100 fois la dose clinique et on s'attendait à ce qu'elle exerce des effets marqués sur la reproduction.

Donnée à une dose suffisamment élevée, la FSHh-r était capable de provoquer la mort et d'autres formes d'effets sur le fœtus chez le rat et le lapin, mais sans être tératogène. Elle a aussi provoqué la dystocie. La gonadotrophine humaine de femmes ménopausées (normalisée à la même activité de stimulation folliculaire, mais possédant aussi une activité lutéinisante) a eu les mêmes effets. La FSHh-r à raison de 5 UI/kg/jour par voie s.-c. n'a eu aucun effet sur le rat, et les actions suivant l'administration des doses de 40 et de 320 UI/kg/jour étaient progressivement plus graves. En termes généraux, la FSHh-r à 320 UI/kg/jour avait la même activité que la hMG à 320 UI/kg/jour. Le retardement du gain pondéral constaté dans le test de segment II chez les rats ayant reçu des doses élevées de FSHh-r et de hMG peut être attribué aux résorptions produites. Le lapin était plus sensible que le rat, car même 5 UI/kg/jour de FSHh-r a causé la mort de presque tous les embryons *in utero*.

Dans l'étude sur la fertilité chez le rat, la FSHh-r à 40 et 320 UI/kg/jour et la hMG (320 UI/kg/jour) ont toutes deux entravé la fertilité. Étant donné que les animaux des deux sexes avaient reçu une dose avant l'accouplement, on ne sait pas si à la fois les femelles et les mâles ont été affectés, bien qu'il semble probable que les femelles aient été affectées, d'après les modifications observées dans les ovaires et les effets physiologiques connus de la FSH sur le développement et la fonction folliculaires. On n'a observé aucun changement histologique dans les testicules, même à la dose de FSHh-r la plus élevée, soit 320 UI/kg/jour, en dépit d'une faible diminution du poids.

Autres études

Bien que la tolérance locale de la FSHh-r ait été évaluée dans les études sur la toxicité aiguë et la toxicité multidoses, dans lesquelles elle a été bien tolérée suivant l'administration par injection s.-c., i.m. et i.v., on a aussi effectué un test de sensibilisation chez les cobayes et une épreuve de tolérance locale chez les lapins.

Chez les cobayes, la FSHh-r était un sensibilisateur dans l'épreuve de maximisation, mais à un degré moindre que la FSHh-u. Chez les lapins, une concentration de 600 UI/ml, administrée par voie s.-c. et i.m., a été bien tolérée. L'observation d'une sensibilisation chez les cobayes n'est pas étonnante, puisque la FSHh-r et la FSHh-u sont toutes deux des protéines étrangères à cette espèce animale. Les études sur la toxicité des doses répétées ont démontré clairement la formation d'anticorps à la FSH humaine avec l'administration de cette dernière aux animaux. Il est probable que la FSHh-r la plus pure soit à l'origine de la réponse plus faible que l'on ait observée. Ces constatations ne sont pas considérées comme étant pertinentes sur le plan clinique.

Avec les preuves plus exhaustives obtenues des études sur la toxicité des doses répétées, on peut conclure que la FSHh-r est bien tolérée au site d'administration.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

GONAL-f^{MD}

(follitropine alfa pour injection)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **GONAL-f^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **GONAL-f^{MD}**.

Pourquoi utilise-t-on GONAL-f^{MD}?

- GONAL-f^{MD} est indiqué pour contribuer au développement des ovules (œufs) chez les femmes dans le cadre de l'utilisation de techniques de reproduction assistée (TRA), qui sont des procédures susceptibles de vous aider à devenir enceinte, telle que la FIV (fécondation *in vitro*). Pour aider les ovules à atteindre leur pleine maturité, il faut administrer une autre hormone, la hCG (gonadotrophine chorionique humaine).
- GONAL-f^{MD} est aussi utilisé pour favoriser la croissance des ovules chez certaines patientes dont le cycle menstruel est irrégulier ou absent. Pour achever le développement des ovules, il faut administrer une autre hormone, la hCG.

Comment GONAL-f^{MD} agit-il?

GONAL-f^{MD} est une hormone folliculostimulante (FSH, de l'anglais *follicle-stimulating hormone*) qui appartient à un groupe de médicaments appelés « gonadotrophines ». Les gonadotrophines jouent un rôle dans la reproduction et la fertilité.

GONAL-f^{MD} est une forme de FSH purifiée qui stimule la croissance des ovules chez la femme. GONAL-f^{MD} consiste en une forme de FSH hautement purifiée, produite grâce à une technologie de pointe et dont l'efficacité et l'innocuité ont été prouvées dans des études cliniques.

GONAL-f^{MD} appartient à un groupe de médicaments appelés « gonadotrophines ».

Quels sont les ingrédients de GONAL-f^{MD}?

Ingrédient médicamenteux : Follitropine alfa

Ingrédients non médicinaux : Les ingrédients non médicamenteux contenus dans GONAL-f^{MD} 75 UI (5,5 mcg) unidoses sont les suivants : dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, méthionine,

phosphate disodique dihydraté, polysorbate 20 et sucrose. GONAL-f^{MD} peut aussi contenir de l'acide phosphorique concentré et/ou de l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

Le diluant fourni pour la reconstitution est de l'eau stérile pour injection, Ph.Eur./USP.

GONAL-f^{MD} se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

GONAL-f^{MD} se présente sous forme de poudre lyophilisée pour reconstitution, en flacon.

GONAL-f^{MD} est offert en flacons unidoses de 75 UI (5,5 mcg).

Chaque boîte du format unidosé contient un flacon de médicament (poudre blanche), une seringue préremplie d'eau stérile pour injection, Ph.Eur./USP (liquide), ainsi qu'une aiguille pour faire le mélange et une aiguille pour injecter le médicament.

N'utilisez pas GONAL-f^{MD} dans les cas suivants :

- Vous avez un taux élevé de FSH dans votre sang, ce qui indique que vos ovaires ne fonctionnent pas.
- Vous avez un dysfonctionnement non maîtrisé de la thyroïde ou des glandes surrénales.
- Vous êtes allergique à la FSH d'origine ADN humain recombinant ou à l'un des ingrédients contenus dans GONAL-f^{MD}.
- Vous êtes enceinte ou allaitez.
- Vous présentez une hypertrophie des ovaires (ovaires qui deviennent plus volumineux) ou des kystes (formation de sacs remplis de liquide dans les ovaires) non attribuables au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).
- Vous avez des saignements vaginaux ou utérins anormaux de cause inconnue.
- Vous avez des tumeurs aux ovaires, à l'utérus, aux seins ou au cerveau (hypothalamus ou hypophyse).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser GONAL-f^{MD}, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

Porphyrie

Si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie, GONAL-f^{MD} pourrait augmenter le risque de crise soudaine de porphyrie. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si :

- Votre peau devient fragile et vous avez facilement des cloques qui se forment, particulièrement si votre peau est souvent exposée au soleil, et/ou
- Vous avez mal au ventre, aux bras ou aux jambes.

Si l'une des manifestations ci-dessus apparaît, votre professionnel de la santé peut vous recommander de cesser le traitement.

Hyperstimulation des ovaires pendant le traitement par FSH

Hypertrophie ovarienne

L'utilisation du traitement par FSH pour contribuer au développement des ovules peut provoquer la croissance de plus d'un ovule. Cela pourrait entraîner un grossissement anormal de vos ovaires et, en pareil cas, vous pourriez présenter les symptômes suivants : ballonnements ou douleur au bas-ventre (région pelvienne). L'hypertrophie ovarienne s'observe plus couramment chez les femmes qui sont atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Le traitement augmente les risques d'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), une maladie grave qui peut survenir lorsque vos ovaires produisent un nombre trop élevé d'ovules (hyperstimulation). Le SHO peut entraîner une accumulation soudaine de liquide dans la région de l'abdomen et de la poitrine et peut causer la formation de caillots sanguins. Dans de rares cas, un SHO sévère peut provoquer le décès. Un SHO peut également se produire après que vous ayez cessé de prendre GONAL-f^{MD}. Cessez votre traitement avec GONAL-f^{MD} et appelez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des symptômes d'un SHO, notamment les suivants : gonflement sévère dans la région de l'abdomen, difficulté à respirer, diarrhée, douleur intense au bas-ventre (région pelvienne), maux de cœur (nausées), vomissements, diminution du débit urinaire et prise de poids. Cependant, en l'absence d'ovulation et si vous respectez la posologie et la fréquence d'administration, la survenue d'un SHO est moins probable. Le traitement avec GONAL-f^{MD} n'entraîne que rarement un SHO important, sauf si l'on administre un autre médicament, la hCG, pour favoriser le développement complet des ovules. Dans les situations où le risque d'un SHO existe ou qu'un SHO survient, il est recommandé de ne pas administrer de hCG et on demande aux femmes de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles pour empêcher toute grossesse.

Respiration et caillots sanguins

Le recours aux gonadotrophines peut entraîner de graves problèmes respiratoires (par exemple : affaissement des poumons, essoufflement extrême et aggravation de l'asthme).

Le traitement par gonadotrophines peut également augmenter le risque d'avoir un caillot sanguin, ce qui pourrait provoquer de graves problèmes de santé, comme un blocage dans les poumons, des problèmes des vaisseaux sanguins, une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou un blocage des artères dans les bras et dans les jambes. Ces problèmes ont, bien que rarement, causé la mort.

Problèmes concernant la reproduction

Le traitement avec GONAL-f^{MD} pourrait augmenter le risque de grossesse « ectopique » (c'est-à-dire qui se produit à l'extérieur de l'utérus) et ce risque est d'autant plus grand si vous présentez des anomalies aux trompes de Fallope. Appelez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des symptômes d'une grossesse ectopique, notamment les suivants : douleur à l'abdomen ou au bassin, et plus particulièrement d'un côté, douleur au cou, à l'épaule ou au rectum, nausées et vomissements.

Par rapport à la population normale, le taux de fausses couches pourrait être plus élevé, mais est semblable à celui que l'on observe chez les femmes aux prises avec des problèmes de fertilité.

Les femmes sous GONAL-f^{MD} présentent un risque plus élevé d'être enceintes de plus d'un enfant en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Le risque de grossesse multiple dépend du schéma de traitement et il est le même selon qu'il s'agit de GONAL-f^{MD} ou de toute autre gonadotrophine. Votre professionnel de la santé surveillera votre état attentivement afin de réduire les possibilités de grossesse multiple.

Des cas de tumeurs (des ovaires) ont été signalés chez des femmes qui avaient reçu un traitement contre l'infertilité. On ne sait pas si les médicaments contre l'infertilité augmentent le risque de tumeur chez ces femmes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec GONAL-f^{MD} :

GONAL-f^{MD} est souvent utilisé avec d'autres médicaments pour aider au développement des ovules. Si votre traitement associe GONAL-f^{MD} à un agoniste ou un antagoniste de la GnRH (de l'anglais *gonadotropin-releasing hormone* ou hormone de libération de la gonadotrophine), des médicaments qui réduisent le taux d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation, votre professionnel de la santé pourrait décider de modifier la dose de GONAL-f^{MD}. Aucune autre interaction médicamenteuse importante n'a été signalée.

Comment utiliser GONAL-f^{MD}?

Comment GONAL-f^{MD} est-il administré?

GONAL-f^{MD} ne peut pas être pris oralement puisqu'il serait digéré par l'estomac; c'est pourquoi il doit être injecté. En raison de son degré de pureté élevé, GONAL-f^{MD} est approuvé pour l'injection sous-cutanée (juste sous la peau), qui est plus facile à faire et moins douloureuse que les injections intramusculaires (dans le muscle). En fait, avec une aide professionnelle, vous pouvez apprendre à vous l'injecter vous-même en privé et dans le confort de votre foyer.

En quoi GONAL-f^{MD} diffère-t-il des autres traitements?

Les médicaments utilisés pour le traitement de l'infertilité ont connu des améliorations et des changements considérables au fil du temps. Bon nombre d'autres produits ne font pas appel à une technologie particulière et contiennent diverses quantités de FSH, de LH et de protéines urinaires.

GONAL-f^{MD} est fabriqué à l'aide d'une technologie bien précise dite « recombinante ». Il consiste exclusivement en de la FSH hautement purifiée.

Combien de temps dure un cycle de traitement?

Cela dépend de la réaction folliculaire moyenne au traitement. Chaque cycle de traitement varie selon la personne et votre professionnel de la santé devra évaluer avec soin votre réaction au traitement.

Comment injecter GONAL-f^{MD} :

Les régions les plus accessibles pour l'injection sous-cutanée sont l'abdomen et les cuisses. L'absorption de GONAL-f^{MD} est la même, quel que soit le site d'injection choisi. Vous pourriez éprouver plus de confort à varier le site d'injection chaque fois que vous injectez GONAL-f^{MD}.

Ci-dessous se trouve une illustration dont les zones ombragées montrent les sites d'injection sous-cutanés recommandés.



COMMENT INJECTER GONAL-f^{MD}

Un guide étape par étape

Il est tout naturel que vous soyez d'abord un peu anxieuse à l'idée de vous injecter vous-même le médicament et c'est pourquoi ce document d'information a été rédigé. Consultez-le au besoin et suivez les directives qu'il contient une à une. Si vous avez des questions ou des préoccupations à formuler qui ne sont pas abordées dans ces ressources, n'hésitez pas à contacter votre clinique.

Chaque traitement est personnalisé. Le vôtre a été soigneusement élaboré par votre professionnel de la santé en fonction de vos besoins précis. Il est essentiel que vous vous rendiez à vos rendez-vous et que vous suiviez les directives de votre professionnel de la santé, surtout en ce qui a trait à la fréquence de prise et à la quantité des médicaments. Si vous êtes préoccupée par le dosage, consultez votre professionnel de la santé; ne modifiez pas votre dosage sans que l'on vous ait invitée à le faire. Si vous oubliez ou manquez une injection, ne paniquez pas, mais appelez votre professionnel de la santé pour savoir quoi faire.

ÉLÉMENTS IMPORTANTS À RETENIR

Vous devez toujours suivre les principes de base de l'auto-injection :

- Il est recommandé d'injecter GONAL-f^{MD} environ à la même heure chaque jour.
- Utilisez une surface de travail propre et nettoyez bien la peau avant l'injection.
- Vérifiez toujours la date de péremption avant l'utilisation — n'utilisez jamais GONAL-f^{MD} s'il est expiré.
- Vérifiez le dosage et les directives de mélange.
- Assurez-vous d'utiliser la bonne concentration et la bonne quantité de diluant.
- Vérifiez le médicament après la reconstitution — n'utilisez pas la solution si elle semble brouillée, décolorée ou grumeleuse.
- Faites la rotation des sites d'injection tous les jours.
- Vérifiez et consignez vos sites d'injection chaque jour.

Si vous n'êtes pas certaine du mélange de la solution ou éprouvez des problèmes avec les injections, appelez Ligne-conseil en Momentum au 1-800-387-8479 ou votre clinique immédiatement.

Veillez lire attentivement les directives suivantes avant de commencer afin de vous familiariser avec l'auto-administration de GONAL-f^{MD}. Si l'on vous a prescrit les flacons GONAL-f^{MD} unidoses, mais que le diluant se trouve dans un flacon, contactez votre clinique pour obtenir les directives de reconstitution appropriées.

Veillez noter : mcg se prononce « microgramme » et est une unité de mesure. Un gramme équivaut à un million de microgrammes.

1. PRÉPARATION

- Sur une surface de travail propre, placez tout ce dont vous aurez besoin :
 - poudre blanche de GONAL-f^{MD} dans un ou des flacons unidoses;
 - diluant dans une seringue préremplie;
 - une aiguille pour la reconstitution (le mélange);
 - une aiguille ½ pouce de calibre 25, 27 ou 29 (pour l'injection);
 - deux tampons imbibés d'alcool;
 - contenant de récupération des aiguilles.
- Si vous préparez votre injection dans la cuisine, assurez-vous que les médicaments et les aiguilles ne sont pas en contact avec les aliments. Quant à l'injection, vous pouvez la faire dans toute pièce où vous vous sentez à l'aise.

2. NETTOYAGE

- Avant de commencer, lavez-vous les mains soigneusement avec de l'eau et du savon. Il est important que vos mains et les articles que vous utilisez soient aussi propres que possible.
- Les aiguilles ne doivent pas entrer en contact avec toute surface autre que l'intérieur des flacons et la peau nettoyée à l'alcool; laissez le capuchon en place jusqu'à l'utilisation.
- Assurez-vous d'utiliser une aiguille neuve chaque fois que vous faites une injection pour éviter la contamination.

3. PRÉPARATION DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE DILUANT

- Enlevez le capuchon qui recouvre l'extrémité de la seringue préremplie en le tournant délicatement.
- Sortez l'aiguille de mélange de son emballage, en vous assurant de laisser le capuchon de protection en place.
- Vissez délicatement l'aiguille de mélange sur le corps de la seringue préremplie jusqu'à ce qu'elle soit bien en place.
- Posez délicatement la seringue sur une surface plane et propre.

Volumes de reconstitution

Les volumes utilisés pour la reconstitution devraient varier entre 0,5 et 1 ml; vous pouvez dissoudre jusqu'à 225 UI (16,5 mcg) dans 0,5 ml de diluant (eau stérile pour injection, USP). Après la reconstitution, le médicament contenu dans le flacon doit être utilisé immédiatement et toute solution restante doit être jetée.

4. MÉLANGE DE GONAL-f^{MD}, FLACONS UNIDOSES

- Vous devez disposer du nombre de flacons de GONAL-f^{MD} (poudre blanche) que vous a prescrit votre professionnel de la santé.
- Avec votre pouce, enlevez le capuchon en plastique du flacon de GONAL-f^{MD}.
- Ouvrez ensuite les autres flacons de la même manière, si nécessaire.
- Désinfectez le dessus du flacon avec un tampon imbibé d'alcool.
- Tournez délicatement le capuchon de la seringue préremplie « Eau stérile pour injection, USP », que vous avez préparée à l'étape 3.
- Positionnez l'aiguille à la verticale au-dessus du capuchon en caoutchouc du flacon contenant la poudre GONAL-f^{MD}.
- Introduisez l'aiguille dans le flacon en la gardant aussi verticale que possible, à défaut de quoi vous aurez de la difficulté à pousser sur le piston.
- Injectez lentement le liquide dans le flacon en poussant sur le piston (selon le volume que vous a prescrit le professionnel de la santé). L'eau stérile et la poudre blanche doivent se mélanger pour former un liquide transparent.
- N'agitez pas le flacon. S'il se forme des bulles, attendez quelques instants pour qu'elles disparaissent.
- **N'UTILISEZ PAS LA SOLUTION SI ELLE SEMBLE BROUILLÉE, DÉCOLORÉE OU GRUMELEUSE.** Le cas échéant, indiquez-le à votre professionnel de la santé en donnant le numéro de lot du produit.
- Une fois que toute l'eau stérile (le diluant) a été injectée dans le flacon, maintenez-y l'aiguille, levez le flacon et renversez-le; l'aiguille doit alors pointer vers le plafond. Tout en gardant la pointe de l'aiguille immergée dans le liquide, retirez doucement le piston jusqu'à ce que le flacon soit vide. Faites attention de ne pas sortir le piston de la seringue. Retirez l'aiguille du flacon.
- **Si l'on vous a prescrit plus d'un flacon de GONAL-f^{MD}, répétez les étapes précédentes en utilisant la solution mélangée dans la seringue pour dissoudre le contenu du flacon suivant. Continuez ainsi jusqu'à ce que vous ayez dissous le nombre prescrit de flacons dans la solution.**
- Jetez les flacons vides dans le contenant prévu pour l'élimination des aiguilles utilisées.

5. RETRAIT DES BULLES D'AIR ET CHANGEMENT DE L'AIGUILLE

- Tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut et frappez délicatement du doigt la seringue si vous y voyez des bulles d'air. Les bulles d'air se regrouperont dans la partie supérieure de la seringue. S'il n'y a pas de vide d'air dans la partie supérieure de la seringue, tirez le piston pour en obtenir un.

- Remettez le capuchon sur l'aiguille et tournez-la pour la retirer. Remplacez-la avec l'aiguille d'injection de ½ po, de calibre 25, 27 ou 29, munie du capuchon. Posez la seringue sur la surface propre.
- Ne vous préoccupez pas des petites bulles que vous n'arrivez pas à faire disparaître; elles n'auront aucune incidence. Lorsque vous inverserez la seringue, le vide d'air se trouvera près du piston. Ce vide fera en sorte que tout le médicament soit injecté. L'air restera dans la seringue.

6. PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

- Choisissez le site d'injection (par exemple, haut de la cuisse, ventre).
- Essuyez la zone choisie avec un tampon à l'alcool sur un espace d'environ 5 cm sur 5 cm.
- Placez le côté utilisé du tampon à côté de votre surface de travail ou sur son emballage.

7. INJECTION DE LA SOLUTION

- Prenez la seringue et enlevez le capuchon de l'aiguille.
- Inversez l'aiguille et tenez la seringue comme s'il s'agissait d'une fléchette à lancer.
- Avec votre autre main, pincez délicatement la peau pour en faire un petit amas au site d'injection.
- En tenant la seringue comme une fléchette, insérez l'aiguille dans la peau à un angle de 90 degrés (il faut très peu de force, mais un geste vif).
- Une fois que l'aiguille est complètement insérée dans la peau, injectez la solution en poussant lentement sur le piston avec le pouce de la main qui tient la seringue. Prenez le temps nécessaire pour injecter toute la solution.
- Retirez immédiatement l'aiguille et nettoyez le site avec le côté propre du tampon à l'alcool d'un mouvement circulaire. S'il y a un léger écoulement, vous pourriez devoir appliquer un peu de pression pendant une minute.

8. MISE AU REBUT DE TOUS LES ARTICLES UTILISÉS

- Une fois l'injection terminée, jetez immédiatement les aiguilles et la seringue (sans remettre le capuchon sur l'aiguille) dans le contenant de récupération des aiguilles.
- Confiez le contenant à une clinique ou une pharmacie pour l'éliminer d'une manière adéquate lorsque le contenant de récupération des aiguilles est rempli ou lorsque vous avez terminé l'ensemble du traitement.

Dose habituelle

Chaque traitement est personnalisé. Votre professionnel de la santé a soigneusement établi le traitement qui vous convient. En cours de traitement, les doses pourront varier de 75 à 450 UI, selon votre condition médicale précise et votre réaction au médicament.

Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de GONAL-^{fMD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, vous ne devez pas doubler la suivante. Veuillez demander conseil à votre professionnel de la santé si vous avez oublié de prendre une dose de GONAL-f^{MD}.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GONAL-f^{MD}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez GONAL-f^{MD}. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les médicaments de fertilité sont sûrs avec une surveillance étroite par votre professionnel de la santé. Comme avec tous les médicaments, il peut y avoir des effets secondaires.

Les effets secondaires suivants ont été signalés avec l'utilisation de GONAL-f^{MD} dans les essais cliniques et après sa mise en marché :

Fréquents et très fréquents : peuvent toucher 1 à 10 utilisatrices sur 100

- Kystes ovariens
- Hypertrophie ovarienne légère à modérée
- Sensibilité mammaire
- SHO léger à modéré
- Réaction légère à sévère au site d'injection (comme de la douleur, une rougeur, un bleu, de l'enflure et/ou de l'irritation)
- Maux de tête
- Maux de ventre ou ballonnements
- Nausées, vomissements, diarrhée

Peu fréquents, rares et très rares : peuvent toucher moins de 1 à 10 utilisatrices sur 1 000

- SHO sévère
- Caillots sanguins (thrombose)
- Difficulté à respirer (détresse respiratoire aiguë)
- Aggravation de l'asthme
- Des réactions allergiques légères à sévères (hypersensibilité), comme une éruption cutanée, une rougeur de la peau, de l'urticaire et une enflure du visage avec de la difficulté à respirer peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.

La principale préoccupation qu'aura votre professionnel de la santé sera le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Afin d'éviter l'apparition du SHO, votre professionnel de la santé surveillera étroitement votre réaction au GONAL-f^{MD}. L'hypertrophie ovarienne, parfois accompagnée de douleurs et de ballonnements abdominaux, peut survenir chez environ 20 % des femmes qui prennent des gonadotrophines. Le processus est généralement inversé avec l'arrêt du traitement et les cas graves sont rares.

Une relation de cause à effet entre le traitement avec des médicaments de fertilité et le cancer ovarien n'a pas été établie.

Il y a eu des signalements d'événements médicaux affectant des grossesses consécutives à un traitement par gonadotrophine dans les essais cliniques contrôlés : avortement spontané, grossesse tubaire (ectopique), travail prématuré, fièvre puerpérale et anomalies congénitales.

Aucun des événements n'a été jugé lié au médicament. L'incidence n'est pas supérieure à celle observée dans la population générale.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Les flacons de poudre lyophilisée GONAL-f^{MD} sont stables lorsqu'ils sont entreposés à l'abri de la lumière et à la température ambiante (à 25 °C ou moins).

Ne pas congeler.

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Produit reconstitué

Après la reconstitution, inspectez bien le contenu du flacon — n'utilisez pas la solution si elle semble brouillée, décolorée ou grumeleuse.

Après la reconstitution, le médicament contenu dans le flacon doit être utilisé immédiatement et toute solution restante doit être jetée.

Pour en savoir plus sur GONAL-f^{MD} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.emdserono.ca/ca-fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-8479.

GONAL-f^{MD} est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, ou de ses filiales.

Le présent dépliant a été rédigé par EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada.

Dernière révision : 2024-08-23