MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

[Pr]GONAL-f[MD] Stylo prérempli

Follitropine alfa injectable

300 UI/0,48 ml, 450 UI/0,72 ml

et 900 UI/1,44 ml dans des stylos préremplis selon la masse

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 :
2005-08-19

Date de révision :
2026-03-16

Numéro de contrôle : 306343

[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 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 6

4.5 Dose oubliée 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 11

7.1.1 Femmes enceintes 11

7.1.2 Femmes qui allaitent 12

7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans) 12

7.1.4 Personnes âgées 12

8 EFFETS INDÉSIRABLES 12

8.1 Aperçu des effets indésirables 12

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 13

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 14

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 15

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 15

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 15

10.1 Mode d'action 15

10.2 Pharmacodynamie 16

10.3 Pharmacocinétique 16

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 17

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 18

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 19

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 19

14 ÉTUDES CLINIQUES 19

14.1 Études cliniques par indication 19

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 20

Résultats de l'étude 21

14.2 Études de biodisponibilité comparatives 23

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 27

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 31

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*. Afin de 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 dysfonctionnement 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] doit être entrepris sous la surveillance étroite d'un médecin qui possède une grande expérience dans le traitement des problèmes de fécondité.

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 de la gonadotrophine.
3. Il faut éliminer la possibilité d'une grossesse par un examen minutieux.
4. Vers la fin de leur vie reproductrice, 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 individualisée selon les besoins de chaque patiente et en fonction de l'indication particulière. Pour éviter autant que possible le risque d'un grossissement anormal des ovaires pendant le traitement avec GONAL-f[MD], la dose utile la plus faible doit être prescrite. Poursuivre l'administration sous-cutanée ou intramusculaire de GONAL-f[MD] 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 celles qui sont en vigueur 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 en fonction de l'indication particulière et de la réponse individuelle au traitement. Pour achever la croissance folliculaire et obtenir une ovulation 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. En cas d'hypertrophie anormale des ovaires ou d'une douleur abdominale importante, cesser le traitement avec GONAL-f[MD], ne pas administrer de hCG et demander à la patiente d'éviter toute relation sexuelle jusqu'à la fin du cycle. Ces mesures permettent de réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et, en cas d'ovulation spontanée, de réduire le risque de grossesse multiple. Bien que le schéma posologique varie d'un sujet à l'autre, les schémas thérapeutiques types qui suivent sont présentés à titre explicatif.

Techniques de reproduction assistée :
En l'absence de suppression des taux 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 par jour, administrée par voie sous-cutanée. 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 des 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. Poursuivre le traitement jusqu'à ce que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, après quoi il faut administrer la hCG afin d'induire la maturation folliculaire complète en préparation pour la récupération d'ovocytes.

En présence d'une suppression des taux 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 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, on peut envisager un ajustement de la dose après cinq jours. Toute modification posologique subséquente ne doit pas être effectuée plus fréquemment qu'à des 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. Les doses supérieures à 450 UI par jour sont généralement déconseillées. Comme précédemment, une fois que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, administrer la hCG afin d'induire la maturation folliculaire complète en préparation pour 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 plus rapide et exacerbée 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 de commencer le traitement à la dose quotidienne de 75 UI de GONAL-f[MD], administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. On peut envisager une augmentation de la dose par paliers de 37,5 UI après 14 jours. Au besoin, d'autres augmentations de la dose de la même magnitude peuvent être faites 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. Une fois que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, administrer la hCG afin d'induire la maturation folliculaire complète et d'obtenir une ovulation. Il convient alors d'encourager la patiente à avoir des relations sexuelles régulières, à raison d'au moins trois fois par semaine à partir du jour qui précède l'administration de la 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 pendant 7 à 12 jours. Comme précédemment, il faut administrer la hCG lorsque le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante. S'il y a signe d'ovulation, mais non de grossesse, administrer la même dose pendant deux autres cycles. Il n'est habituellement pas recommandé d'administrer des doses plus élevées.

4.4 Administration

Chaque stylo GONAL-f[MD] est conçu pour administrer par voie sous-cutanée des doses multiples de la solution GONAL-f[MD].

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli de dose, il n'est pas recommandé de doubler la dose suivante. On doit plutôt inciter la patiente à contacter le médecin responsable de 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

Le stylo GONAL-f[MD] se présente sous forme d'une solution pour injection contenue dans une cartouche de 3 ml (verre de type I), munie d'un piston à embout (caoutchouc halobutyl) et d'un capuchon en caoutchouc (caoutchouc halobutyl). La cartouche est pré-assemblée avec le stylo prérempli. Le stylo GONAL-f[MD] est en verre sécurisé selon les normes EN ISO 11608-1:2000.

Le stylo GONAL-f[MD] est offert dans les concentrations et conditionnements suivants :

- 300 UI/0,48 ml (21,84 mcg/0,48 ml) rempli selon la masse : 1 stylo prérempli et 8 aiguilles à utiliser avec le stylo pour une administration sous-cutanée;
- 450 UI/0,72 ml (32,76 mcg/0,72 ml) rempli selon la masse : 1 stylo prérempli et 12 aiguilles à utiliser avec le stylo pour une administration sous-cutanée;
- 900 UI/1,44 ml (65,51 mcg/1,44 ml) rempli selon la masse : 1 stylo prérempli et 16 aiguilles à utiliser avec le stylo pour une administration sous-cutanée.

Les éléments du stylo prérempli ne contiennent pas de latex.

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Liquide dans un stylo prérempli 300 UI/0,48 ml, 450 UI/0,72 ml et 900 UI/1,44 ml	Acide phosphorique, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium, L-méthionine, m-crésol, phosphate disodique dihydraté, poloxamère 188 et sucrose

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il faut porter une attention bien particulière au diagnostic lorsque l'on choisit les candidates au traitement avec GONAL-f[MD] (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Critères de sélection).

GONAL-f[MD] est un médicament qui ne doit être utilisé que par les 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 effets indésirables pouvant aller de bénins 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, réalisée seule ou conjointement avec le dosage de l'œstradiol sérique, effectué 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 d'entreprendre le traitement avec GONAL-f[MD], les patientes doivent être informées de sa durée et des mesures de surveillance dont elles devront faire l'objet. Il faut leur faire part 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 le stylo.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée n'a été effectuée chez des animaux afin d'évaluer le pouvoir cancérogène de GONAL-f[MD] (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

On a fait état de néoplasmes de l'ovaire et de l'appareil reproducteur, bénins et malins, chez des femmes qui avaient suivi un traitement polymédicamenteux visant à traiter l'infécondité. On n'a pas encore établi si, pour les femmes infécondes, le traitement par gonadotrophines augmente ou non les risques de base pour ces tumeurs.

Cardiovasculaire

Le paragraphe suivant décrit les graves événements médicaux signalés suivant le traitement par gonadotrophines. On a rendu compte de manifestations thromboemboliques, associées ou non au syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Thrombose ou 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 soupeser les avantages de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il convient, toutefois, de remarquer que la grossesse elle-même ainsi que le syndrome de l'hyperstimulation ovarienne (SHO) s'accompagnent également d'un risque accru d'événements thromboemboliques.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée en regard de la capacité à conduire et à manipuler des machines.

Dépendance/tolérance

On n'a fait état d'aucun cas d'abus du médicament ni de pharmacodépendance avec GONAL-f[MD].

Fertilité

<u>Surstimulation ovarienne au cours du traitement par la FSH</u>

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, peut survenir. Elle est toutefois observée plus fréquemment chez les femmes présentant un syndrome ovarien polykystique. Ce type d'hypertrophie a été signalé dans environ 20 % des cas où l'on utilise l'urofollitropine et la hCG. Cette situation se résorbe normalement en deux ou trois semaines, sans intervention particulière.

Pour éviter autant que possible le risque d'un grossissement anormal des ovaires pendant le traitement avec GONAL-f^{MD}, la dose utile la plus faible doit être prescrite. 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. Il 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 vives douleurs pelviennes, des nausées, des vomissements et un gain pondéral. Les symptômes suivants ont été observés dans des cas de manifestations peu graves du SHO : douleur abdominale, distension abdominale et hypertrophie ovarienne. 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 hémoconcentration, 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 lors d'une épreuve fonctionnelle hépatique, lesquelles peuvent s'accompagner d'altérations morphologiques hépatiques confirmées par biopsie, ont été signalées en association avec le SHO.

On a fait état de graves cas de SHO chez environ 6 % des patientes ayant reçu un traitement par urofollitropine lors 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 ni par visualisations échographiques.

Dans les essais cliniques portant sur des femmes oligo-anovulatoires infécondes recevant un traitement avec GONAL-f^{MD}, 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 %).

Lors des essais cliniques portant sur des femmes ovulatoires infécondes recevant un traitement avec GONAL-f^{MD} 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 grave 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.

Surveillance et tests de laboratoire

Dans la plupart des cas, le traitement avec GONAL-f[MD] favorise seulement 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. À cette fin, 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 et 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 ni la taille ni le nombre de follicules.

Outre la grossesse, des indices directs et indirects de sécrétion de progestérone 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;
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 s'est produite. Cette technique révèle l'ovulation, notamment par ce qui suit :

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

Vu 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 l'interprétation de ces tests.

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

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

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 dépend du nombre d'embryons mis en place. Chez d'autres patientes, le traitement avec GONAL-f^{MD} pourrait accroître la fréquence des naissances multiples, comme on l'a observé avec d'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 souffrant d'infertilité qui se prêtent 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. 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 (TRA) 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.

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

Administré à une dose 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, sans toutefois 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 menées chez les animaux 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). Pendant l'allaitement, la sécrétion de prolactine peut fausser le pronostic de 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 concernant l'innocuité de GONAL-f[MD] proviennent d'études cliniques associées à 15 années de surveillance post-commercialisation.

Les effets indésirables de GONAL-f[MD] le plus couramment signalés au cours des études cliniques sont des kystes ovariens, une réaction au site d'injection (de toute gravité), des céphalées, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) léger à modéré se manifestant par des symptômes comme une tuméfaction et une douleur abdominales, une hypertrophie ovarienne, ainsi que des symptômes gastro-intestinaux comme des nausées, des vomissements et une diarrhée.

L'effet indésirable le plus couramment signalé et aboutissant à une intervention clinique (p. ex., arrêt du traitement par GONAL-f[MD], modification de la posologie ou nécessité de prendre simultanément d'autres médicaments pour traiter un symptôme lié à une réaction indésirable) a été le SHO grave et ses complications associées, notamment une torsion ovarienne, des manifestations thromboemboliques et des affections pulmonaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

De plus, le SHO grave a été l'effet indésirable grave le plus couramment signalé (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des études cliniques ainsi que des sources spontanées ont signalé des complications d'un SHO grave.

Les effets indésirables suivants signalés pendant le traitement par gonadotrophines sont énumérés 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, alopécie, urticaire).

Les évaluations subjectives ont permis de relever une douleur transitoire minime ou légère chez deux et chez cinq sujets ayant reçu GONAL-f^{MD} unidose et GONAL-f^{MD} multidose, respectivement.

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 ≥ 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 : • réaction légère à grave au site d'injection (p. ex., douleur, rougeur, hématome, tuméfaction et/ou irritation)
Troubles généraux • céphalées
Troubles gastro-intestinaux : • douleur, distension et gêne abdominales • nausées • vomissements • diarrhée

Classe par système et organe Terme privilégié
Troubles de l'appareil reproducteur : • 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

Un SHO grave a été signalé aussi bien au cours des essais cliniques que de la surveillance post-commercialisation. Cependant, les réactions indésirables rares et très rares, comme les complications d'un SHO grave et les réactions allergiques, ont habituellement été signalées en post-commercialisation.

Les événements suivants ont été signalés chez des femmes devenues enceintes par suite du traitement avec GONAL-f[MD] lors d'essais cliniques contrôlés :

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 hCG lors d'essais cliniques. Dans le cadre d'une étude, une grossesse survenue après un traitement avec GONAL-f[MD] et hCG qui s'était caractérisée par une absence apparente de grossesse intra-utérine a été interrompue en raison d'un syndrome 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 signalé trois incidents d'anomalies chromosomiques et 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.

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 de clomifène, la LH et la hCG utilisés en conjonction avec GONAL-f^{MD} peuvent augmenter la stimulation folliculaire, aussi faut-il faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont utilisés ensemble.

L'utilisation d'un agoniste ou d'un antagoniste de la gonadolibérine (GnRH) pour induire une désensibilisation hypophysaire pourrait modifier la dose de GONAL-f^{MD} nécessaire.

On n'a signalé aucune autre interaction médicamenteuse défavorable importante du point de vue clinique entre les médicaments d'une part, ou entre les médicaments et les aliments d'autre part, dans le cadre du 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 plasmatiques 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

Une étude principale de pharmacodynamie a été menée auprès de femmes volontaires en bonne santé soumises à la régulation négative d'un agoniste de la GnRH (étude 5117) afin de déterminer les caractéristiques pharmacodynamiques de la FSHh-r administrée quotidiennement pendant une semaine par voie sous-cutanée. Après une administration par voie sous-cutanée pendant une semaine, le premier marqueur pharmacodynamique de la réponse ovarienne à la FSH a été l'inhibine sérique, suivie de l'E2 plasmatique, puis de la croissance folliculaire. Lorsque l'on a mis fin à l'administration de FSH, les niveaux d'inhibine ont diminué, tandis que l'E2 a continué d'augmenter pendant une autre journée. La taille des follicules a continué d'augmenter au cours des quatre jours suivants.

Chez deux tiers des volontaires, une croissance folliculaire significative est survenue, suivie par une diminution des niveaux d'inhibine et une augmentation de la sécrétion d'E2. De plus, on n'a pas trouvé de corrélation entre les concentrations sériques maximales de FSH au cours de l'administration et les pics de réponse de l'E2, de l'inhibine et de la croissance folliculaire.

10.3 Pharmacocinétique

On a déterminé la pharmacocinétique de doses uniques de FSHh-r chez 12 femmes volontaires et en bonne santé soumises à une régulation négative, suite à l'administration intraveineuse de 150 UI et de 300 UI de GONAL-f[MD] (étude 5007), ou à l'administration intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire de 150 UI de GONAL-f[MD]. On a également utilisé ces 12 femmes volontaires et en bonne santé soumises à une régulation négative, ayant reçu une dose unique de 150 UI pendant sept jours, pour déterminer la pharmacocinétique à l'état d'équilibre (étude 5117). Les tableaux ci-dessous présentent les paramètres pharmacocinétiques de ces études.

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

	C_{max} (UI/l)	$T_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (UI-h/l)	Clairance (l/h)	Volume de distribution $V_{éé}$ (l)
Dose unique i.v. (150 UI)	32 ± 10	14 ± 7	274 ± 71	0,6 ± 0,2	10 ± 6
Dose unique i.v. (300 UI)	59 ± 18	17 ± 3	598 ± 126	0,6 ± 0,1	11 ± 6

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

	C_{max} (UI/l)	$T_{1/2}$ (h)	ASC (UI-h/l)	Clairance (l/h)	Volume de distribution $V_{éé}$ (l)
Dose unique i.v. (150 UI)	33 ± 9	15 ± 5	286 ± 78	0,6 ± 0,2	9 ± 3

	C_{max} (UI/l)	$T_{1/2}$ (h)	ASC (UI-h/l)	Clairance (l/h)	Volume de distribution $V_{éé}$ (l)
Dose unique i.m. (150 UI)	3 ± 1	50 ± 27	206 ± 66	---	---
Dose unique s.-c. (150 UI)	3 ± 1	24 ± 11	176 ± 87	---	---
Dose multiple s.-c. (7 x 150 UI)	4 ± 1[(1)] 9 ± 3[(2)]	24 ± 8	187 ± 61[#]	---	---

[#] Aire sous la courbe$_{144\text{-}168}$ à l'état d'équilibre (après la 7[e] dose journalière 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. Sa demi-vie est d'environ 2 heures au début du traitement, et 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 de 70 % environ. Suivant l'administration répétée, le taux d'accumulation de GONAL-f[MD] est 3 fois plus élevé 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

On n'a pas mené d'études portant sur des populations ou des états pathologiques particuliers.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Température :
Pharmacie : Conserver à une température située entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur), jusqu'à 2 ans au maximum.

Patiente : Conserver le stylo GONAL-f[MD] à une température située entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur) ou pour une seule période à une température située entre 2 et 25 °C (au réfrigérateur ou à la température ambiante), pendant 3 mois au maximum. Après la première utilisation, on peut conserver le stylo à 25 °C (température ambiante), pendant 28 jours au maximum.

Ne pas congeler.

Lumière :

Protéger de l'exposition à la lumière.

Autres :
Ne pas utiliser le stylo prérempli GONAL-f[MD] si la solution est trouble ou contient des particules.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Garder en lieu sûr hors de la portée des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas administrer la solution GONAL-f[MD] si elle est trouble ou contient des particules.

Le stylo GONAL-f[MD] n'est pas conçu pour permettre le retrait de la cartouche ni le mélange de tout autre médicament dans la cartouche.

Jeter les aiguilles usagées immédiatement après l'injection.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

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

d) 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	Asn	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	Asn	His	Thr	Ala	Cys	His	Cys	Ser	Thr	Cys	Tyr	Tyr	His	Lys	Ser	**92**			
Sous-unité bêta :																		
Asn	Ser	Cys	Glu	Leu	Thr	Asn	Ile	Thr	Ile	Ala	Ile	Glu	Lys	Glu	Glu	Cys	Arg	Phe	**19**
Cys	Ile	Ser	Ile	Asn	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

e) 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)	Étude prospective, à simple insu, randomisée, en parallèle, multicentrique	150 UI/jour pendant les 6 premiers jours. Ajustements de la dose aux jours 7 et 9 selon la réponse ovarienne.	235	32,0 ± 3,5 (FSHh-r) 31,2 ± 5,3 (Metrodin HP)	Féminin
Frydman (étude 8407)	Étude prospective, à double insu, randomisée, en parallèle, multicentrique	150 UI/jour pendant les 6 premiers jours. Ajustements de la dose aux jours 7 et 9 selon la réponse 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 comparé l'efficacité clinique et l'innocuité de 75 UI de GONAL-f^{MD} (follitropine alfa pour injection) et de 75 UI de Metrodin^{MD} HP (FSHh-u HP). La conception prospective randomisée de ces deux études était similaire.

Dans ces deux essais, les patientes recrutées étaient âgées de 18 à 38 ans (âge moyen de 32 ans), avaient un cycle menstruel régulier variant de 25 à 35 jours, ne présentaient pas de signes échographiques de syndrome des ovaires polykystiques et présentaient une infertilité attribuable à l'un des facteurs suivants : problème de trompes, légère endométriose, problème relevant du conjoint ou facteur inexpliqué. Les patientes n'avaient pas fait plus de trois essais préalables de fécondation artificielle, avaient leurs deux ovaires et une cavité utérine normale, un indice de masse corporelle (IMC) inférieur ou égal à 28 kg/m^2 et ne présentaient aucun antécédent de SHO ni de mauvaise réponse à un traitement par gonadotrophines; l'analyse du sperme du conjoint effectuée dans les 12 mois précédents n'avait révélé aucun signe d'azoospermie ni d'infection.

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	Étude de phase III, ouverte, randomisée, comparative, en parallèle, multicentrique	Dose de départ de 75 UI aux jours 3 à 5. Ajustements de la dose tous les 7 jours avec 37,5 UI au jour 7, pas avant le jour 14.	222	29,3 +/- 3,2 (FSHh-r) 29,1+ 3,6 (Metrodin HP)	Féminin

Étude 5727	Étude de phase III, ouverte, randomisée, comparative, en parallèle, multicentrique	Dose de départ de 75 UI aux jours 3 à 5. Ajustements de la dose tous les 7 jours avec 37,5 UI au jour 7, pas avant le 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 âgées de 18 à 39 ans; présentant un dysfonctionnement ovulatoire : anovulation ou oligo-ovulation avec absence d'ovulation ou de conception après au moins 3 mois de traitement avec citrate de clomifène; IMC inférieur à 35.

Résultats de l'étude

Fécondation *in vitro*

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

L'étude a recruté 237 patientes qui ont été soumises à une régulation négative, 119 d'entre elles ont été randomisées dans le groupe GONAL-f^{MD} et 118 dans le groupe Metrodin HP. Les analyses démographique et innocuitaire tiennent compte de ces patientes.

On a stimulé 235 patientes au total, 119 patientes 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 incluses dans l'analyse de l'efficacité. Cent dix-neuf (100 %) d'entre elles faisaient partie du groupe GONAL-f^{MD} et 102 (87 %), du groupe Metrodin HP.

D'une part, le nombre moyen d'ovocytes récupérés (paramètre d'évaluation principal) était plus élevé dans le groupe FSHh-r par rapport au groupe FSHh-u HP (12,2 contre 7,6 respectivement, p < 0,001). D'autre part, le nombre de jours de traitement avec la FSH (11,0 contre 13,5) et le nombre d'ampoules de 75 UI (21,9 contre 31,9) utilisées étaient significativement moins élevés (p < 0,001) dans le groupe FSHh-r par rapport au groupe FSHh-u HP. Le nombre moyen d'embryons obtenus était de 8,1 contre 4,7 (p < 0,001) en faveur du groupe FSHh-r.

Les taux de grossesse par cycle commencé et par transfert d'embryon dans les groupes FSHh-r et FSHh-u-HP étaient de 45 et de 35 %, et de 48 et 46 %, respectivement (non significatif).

Tableau 8 – Résultats des caractéristiques de stimulation et de gamète (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 journées de traitement avec la FSH	11,0 ± 1,6	13,5 ± 3,7	< 0,001
N^{bre} d'ampoules FSH (équiv. 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 ayant atteint la maturité nucléaire (%)	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 avec transfert d'embryons (%)	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 inscrites dans cette étude : 139 ont été randomisées dans le groupe GONAL-f[MD] et 139 dans le groupe Metrodin HP. On a inclus toutes les patientes randomisées qui ont reçu de la hCG (246 : 130 dans le groupe GONAL-f[MD] et 116 dans le groupe Metrodin HP) pour l'analyse de l'efficacité, à l'exception du critère de grossesse que l'on a analysé par la suite dans les populations suivantes : patientes commençant la FSH, patientes chez lesquelles on a récupéré les ovocytes et patientes ayant eu un transfert d'embryons.

Le nombre moyen d'ovocytes récupérés (paramètre d'évaluation principal) était plus élevé dans le groupe FSHh-r (11,0 ± 5,9 contre 8,8 ± 4,8; p = 0,044). On a également observé des différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne plusieurs paramètres secondaires d'efficacité, principalement une diminution avec la FSHh-r du nombre de jours de stimulation FSH nécessaires à l'obtention des critères de déclenchement de la maturation folliculaire (11,7 ± 1,9 contre 14,5 ± 3,3 avec la FSHh-u HP; p < 0,001). En conséquence, la dose totale de FSH nécessaire à l'obtention de ces critères était moins importante avec la FSHh-r qu'avec la FSHh-u HP (27,6 ± 10,2 x ampoules 75 UI, par rapport à 40,7 ± 13,6; p < 0,001). Seulement 56,2 % des patientes du groupe FSHh-r ont eu besoin d'augmenter la posologie après les 6 premiers jours de traitement, par rapport à 85,3 % de celles recevant la FSHh-u HP (p = 0,001).

Le taux initial de grossesses (hormis les grossesses biochimiques) par cycle commencé était de 32/139 (23,0 %) pour la FSHh-r et de 38/139 (27,3 %) pour la FSHh-u HP (non significatif).

Tableau 10 – Résultats des caractéristiques de stimulation et de gamète (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 avec la FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3	< 0,001
N[bre] d'ampoules FSH (équiv. 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6	< 0,001
Follicules > 12 mm jour de hCG	12,1 ± 5,2	10,5 ± 4,6	0,004
Ovocytes récupérés	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8	0,044
Maturité nucléaire des ovocytes + n[bre] d'ovocytes au stade MII	8,1 ± 4,4	6,3 ± 3,5	0,001
N[bre] d'embryons obtenus	5,0 ± 3,7	3,5 ± 2,9	< 0,001
N[bre] de patientes avec transfert d'embryons/ayant reçu la hCG	116 (89 %)	98 (84 %)	
N[bre] d'embryons transférés/cryoconservés	3,5 ± 2,8	2,6 ± 2,2	0,009
N[bre] de grossesses en cours/cycles entrepris	25 (18 %)	25 (18 %)	n.s.
% de grossesses multiples	9	7	n.s.

Les deux études confirment que la FSHh-r est plus efficace que la FSHh-u HP pour ce qui est de l'induction de l'ovulation chez les femmes se prêtant à une technique de reproduction assistée. Par rapport aux patientes ayant reçu la FSHh-u HP, celles à qui l'on a donné le produit recombinant avaient besoin de moins de jours de traitement et d'une dose totale de FSH plus faible pour atteindre le critère d'administration de la hCG.

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 posologies spécifiques	Valeur associée pour Metrodin HP (HP-u)
Taux cumulatif d'ovulation	88 % (p = 0,071)	95 %

Le taux d'ovulation constituait le paramètre d'efficacité primaire. En tout, 222 patientes ont pris part au premier cycle de traitement; 110 d'entre elles ont reçu GONAL-f[MD] et 112 ont reçu Metrodin HP. Dans l'étude GF 5642, le taux cumulatif d'ovulation pour les groupes de traitement GONAL-f[MD] et Metrodin HP était respectivement de 84 % et de 91 %. Cette différence n'est pas significative sur le plan statistique. La différence de taux cumulatif d'ovulation entre les groupes Metrodin HP et GONAL-f[MD] montrait un intervalle de confiance de 95 % de (-1,3 %; 16,17 %), ce qui est inférieur à la limite de 20 % définie comme la différence acceptable sur le plan clinique entre deux groupes de traitement. Au cours de cette étude, 75 patientes ont accouché d'au moins un enfant, 31 (28 %) dans le groupe GONAL-f[MD] et 44 (39 %) dans le groupe Metrodin HP. On n'a pas remarqué de différence significative sur le plan statistique entre ces deux groupes de traitement. Le taux global de grossesse multiple était de 6 % et de 14 % dans les groupes 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 posologies spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour Metrodin HP (HP-u)
Taux cumulatif d'ovulation	88 % (n.s.)	95 % (n.s.)

La deuxième étude a montré des résultats similaires en matière de critère d'efficacité. En tout, 232 patientes ont pris part au premier cycle de traitement; 118 d'entre elles ont reçu GONAL-f[MD] et 114 ont reçu Metrodin HP. Le taux d'ovulation chez les patientes pour lesquelles on connaissait le résultat de l'ovulation était de 88 % dans le groupe GONAL-f[MD] et de 95 % dans le groupe Metrodin HP. Cette différence n'est pas significative sur le plan statistique. La différence de taux d'ovulation entre les groupes GONAL-f[MD] et Metrodin HP montrait un intervalle de confiance unilatéral de (-12,8 %, ∞). La valeur absolue de cette différence étant inférieure à la valeur spécifiée de 20 %, elle confirme que le taux d'ovulation pour les patientes traitées avec GONAL-f[MD] est aussi bon et du même ordre que le taux d'ovulation des patientes traitées avec Metrodin HP.

Au cours de cette étude, 66 patientes ont accouché d'au moins un enfant, 34 (29 %) dans le groupe GONAL-f[MD] et 32 (28 %) dans le groupe Metrodin HP. On n'a pas remarqué de différence significative sur le plan statistique entre ces deux groupes de traitement. Le taux global de grossesse multiple était de 5 % et de 4 % dans les groupes GONAL-f[MD] et Metrodin HP, respectivement.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Étude IMP23572

Données démographiques et protocole de l'étude

Tableau 13 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes de l'étude clinique 23572

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = sujets randomisés)	Âge moyen (É.T.)	Sexe
Étude 23572	Étude de phase I, ouverte, croisée	2 injections uniques de 300 UI de FSHh-r (lyophilisée ou liquide) par voie s.-c. à 7 jours d'intervalle	39	18 à 45 ans	Féminin et masculin

Résultats de l'étude

On a comparé la bioéquivalence de la nouvelle préparation liquide et de la préparation lyophilisée. Les valeurs moyennes de C_{max} et de ASC_{fin} étaient très similaires pour les deux préparations et les valeurs moyennes de T_{max} étaient également similaires. Les rapports de ASC_{fin} et de C_{max} présentaient des intervalles de confiance de 90 % se situant dans la gamme définie au préalable de 0,8 à 1,25.

Tableau 14 – Tableau résumant les paramètres comparatifs de biodisponibilité

FSHh-r (multidose contre unidose lyophilisée) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**FSHh-r multidose liquide (Test)**	**FSHh-r unidose lyophilisée (Référence)**	**Rapport des moyennes géométriques (%) (après correction pour la puissance)**	**Intervalle de confiance de 90 % (après correction pour la puissance)**
ASC_T (UI·h/l)	487,8 499,9 (22,3)	544,6 552,8 (18,6)	104 %	De 99 % à 111 %
ASC_I (UI·h/l)	544,6 564,1 (25,8)	614,0 634,0 (24,4)	Non évalué	Non évalué
C_{MAX} (UI/l)	6,7 6,9 (25,3)	7,5 7,7 (24,0)	105 %	De 100 % à 109 %
T_{MAX} (h)	15 (6 à 48)	12 (4 à 48)		
$T_{½}$ (h)	36,1 (56,8)	37,5 (60,9)		

On a comparé la tolérabilité de GONAL-f[MD] multidose liquide par rapport à la préparation de référence GONAL-f[MD] unidose lyophilisée chez des hommes volontaires soumis à une régulation hypophysaire et gonadotrope négative et chez des femmes volontaires pré-ménopausées. La préparation liquide a été bien tolérée, et on n'a signalé aucun effet indésirable grave. On a signalé 11 effets indésirables avec la préparation multidose liquide (11/41 = 26,8 %), contre 15 avec la préparation lyophilisée (15/40 = 32,5 %). Pour les deux préparations, des céphalées ont été l'effet indésirable le plus fréquent.

Animal

Pharmacodynamie

On a mené des études *in vivo* et *in vitro* pour confirmer que l'hormone folliculo-stimulante humaine recombinée (FSHh-r) possédait les activités pharmacodynamiques bien caractérisées de l'hormone folliculo-stimulante (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) [Metrodin et 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 FSHh-1-3 de l'US NIADDK et 1re 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 granulosas 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 une maturation folliculaire semblable à celle qui a été produite avec la FSHh-u.

Pharmacocinétique

Chez le rat, on a mené des études d'ADME portant sur l'administration d'une dose unique et de doses répétées de FSHh-r marquée par la substance ^{125}I et administrée par voies sous-cutanée (s.-c.) et intraveineuse (i.v.). La biodisponibilité de la dose s.-c. était semblable à celle qui était 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 que l'on trouve dans le plasma maternel, et on a aussi noté de la radioactivité dans le lait des rates allaitantes. De la FSHh-r-^{125}I 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 leur 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 qui a été 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 à l'homme.

Humain

Pharmacodynamie
On a évalué la pharmacodynamie de la FSHh-r chez 12 femmes volontaires en bonne 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 dose unique de 150 UI, 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 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 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 bonne 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 injectable), de 150 UI de Fertinorm HP (hormone folliculo-stimulante hautement purifiée) et de 150 UI et de 300 UI de FSHh-r données par voie intraveineuse.

Les profils moyens 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 de FSHh-r était le double de celui de la dose de 150 UI. 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

Le Tableau 15 ci-dessous résume les études à dose unique sur la toxicité menées avec la FSHh-r.

Tableau 15 – 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 se soit produit 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 un total de sept études sur la toxicité de doses répétées avec la FSHh-r. Le Tableau 16 ci-dessous fournit un résumé de ces études.

Tableau 16 – 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 :** 1000	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, l'appareil génital 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 à des 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 anti-FSH observées 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 diminuaient alors que l'on poursuivait le traitement.

Chez le chien, les niveaux de FSH sérique mesurés pendant le 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 semaines. Le poids corporel n'a pas été affecté par le traitement et l'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 pendant le dosage ont confirmé l'exposition importante en dépit de la formation d'anticorps dirigés contre 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, certaines hémorragies, une 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 une 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 décelé 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 de puissance 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 moins de 10 UI/kg/jour chez le singe (i.m.) et chez le rat (s.-c.).

On n'a 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 l'homme. 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 profonds 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 retard 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 une dose de 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 les femelles ainsi que les mâles ont été affectés, bien qu'il semble probable que ce soit les femelles 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 petite 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 multidose, 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 dirigés contre la FSH humaine lors de 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 observée. On considère que ces constatations n'ont pas d'incidence clinique.

Avec les preuves beaucoup plus considérables provenant 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] Stylo prérempli

(follitropine alfa injectable)

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] (follitropine alfa pour injection) 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.

Quels sont les ingrédients de GONAL-f[MD]?

Ingrédient médicinal : follitropine alfa

Ingrédients non médicinaux : acide phosphorique, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium, L-méthionine, m-crésol, phosphate disodique dihydraté, poloxamère 188 et sucrose.

Ce produit ne contient pas de latex.

GONAL-f[MD] se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Les stylos GONAL-f[MD] consistent en une solution dans une cartouche pré-assemblée contenue dans un stylo prérempli jetable, à usages multiples et prêt à l'emploi.

Les stylos GONAL-f[MD] sont offerts dans les formes pharmaceutiques suivantes :

- 300 UI/0,48 ml
- 450 UI/0,72 ml
- 900 UI/1,44 ml

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 vous allaitez.
- Vous présentez une hypertrophie ovarienne (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 le risque 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?

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.

Pourquoi GONAL-f[MD] est-il fourni dans un stylo prérempli?

GONAL-f[MD] est fourni dans un stylo prérempli afin de vous aider à vous auto-administrer le médicament facilement, avec précision et consistance. Le stylo est conçu pour que vous puissiez facilement lire et régler la posologie avant l'injection du médicament. Le réservoir transparent du stylo vous permet de voir à tout moment la quantité de médicament restante dans le stylo.

Comment utiliser GONAL-f[MD] :

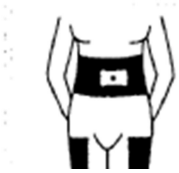
Il est tout naturel que vous soyez d'abord un peu anxieuse à l'idée de vous injecter vous-même le médicament et c'est pourquoi ce document d'information a été rédigé. Consultez-le au besoin et suivez les directives qu'il contient une à une.

Suivez toujours précisément les directives de votre professionnel de la santé en ce qui concerne la prise de GONAL-f[MD] et consultez ce dernier si vous ne savez pas très bien comment prendre votre médicament.

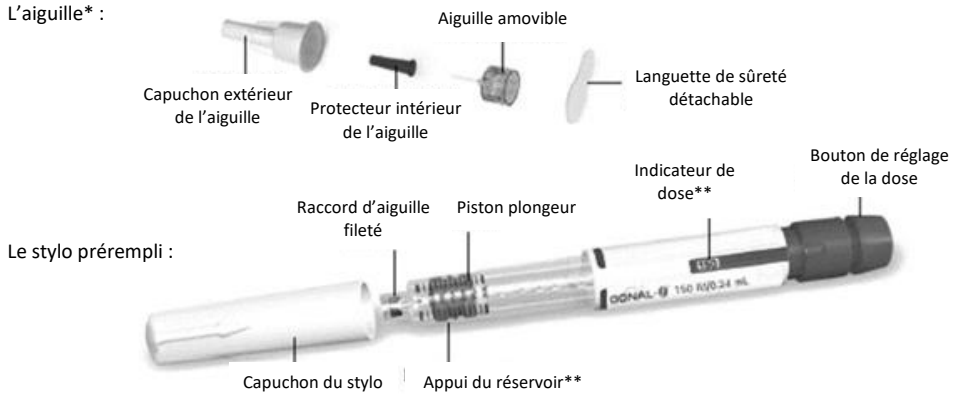
Avant de commencer à utiliser votre stylo, veuillez lire les directives une première fois jusqu'à la fin. Ce stylo vous a été prescrit; ne laissez personne d'autre l'utiliser. La dose affichée est indiquée en unités internationales, ou UI. Votre professionnel de la santé vous aura indiqué le nombre d'UI que vous devez vous injecter chaque jour. Administrez-vous l'injection au même moment chaque jour.

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].



Présentation du stylo GONAL-f[MD] :



* À titre d'illustration seulement. Les aiguilles fournies peuvent être légèrement différentes.
** Les chiffres affichés dans l'indicateur de dose et dans l'appui du réservoir correspondent au nombre d'unités internationales (UI) de médicament.

1. Avant de commencer à utiliser le stylo GONAL-f[MD]

- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon. Il est important que vos mains et les articles que vous utilisez soient aussi propres que possible.

- Sortez le carton du réfrigérateur au moins 30 minutes avant l'utilisation pour le laisser se réchauffer à la température ambiante. N'utilisez pas de four à micro-ondes ou autre élément chauffant pour réchauffer le stylo.

  Mise en garde : Ne secouez pas le stylo, car cela peut faire apparaître des bulles d'air dans le médicament.

- Sur une surface propre, par exemple, une table ou un comptoir de cuisine propre, placez tout ce dont vous aurez besoin :
  - Le stylo GONAL-f[MD].
  - Une aiguille amovible (8 mm, calibre 31) pour injection (utilisez les aiguilles jetables « à usage unique » fournies avec la boîte du stylo GONAL-f[MD]).
  - Des tampons imbibés d'alcool et un contenant pour objets pointus et tranchants (non inclus dans la boîte).

- Vérifiez la **date de péremption** inscrite sur l'étiquette du stylo. N'utilisez pas un médicament après la date de péremption.

2. Préparation du stylo GONAL-f[MD] en vue de l'injection

- Retirez le capuchon du stylo.
- Essuyez l'extrémité de l'embout fileté (contenant la pièce centrale en caoutchouc) à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- Examinez attentivement l'appui du réservoir. Vérifiez que l'appui du réservoir n'est pas fendu, que la solution est limpide et qu'elle ne contient pas de particules. Si l'appui du réservoir est fendu, ou si la solution est décolorée ou trouble, procurez-vous un nouveau stylo.
- Assurez-vous que l'indicateur de dose affiche « 0 ».

- Préparez l'aiguille pour l'injection :
    - Prenez une nouvelle aiguille; utilisez uniquement les aiguilles « à usage unique » fournies avec le stylo.
    - Tenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.
    - Vérifiez que la languette détachable du capuchon extérieur de l'aiguille n'est pas endommagée ou détachée :

- Retirez la languette détachable.

<u>MISE EN GARDE :</u> N'utilisez pas l'aiguille si la languette détachable est endommagée ou détachée. Jetez-la dans le contenant pour objets pointus et tranchants. Prenez une nouvelle aiguille.

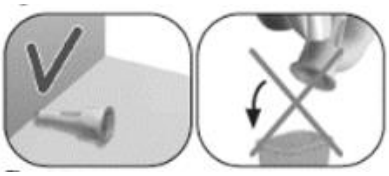
3. Fixation de l'aiguille

- Vissez l'embout fileté du stylo GONAL-f[MD] dans le capuchon extérieur de l'aiguille jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance.

- Remarque importante : Ne fixez pas l'aiguille trop fermement; elle pourrait alors être difficile à retirer après l'injection.

- Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en tirant dessus.

- Mettez-le de côté pour utilisation ultérieure.
- Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille; vous en aurez besoin pour retirer l'aiguille du stylo.



- Tenez le stylo GONAL-f[MD] avec l'aiguille pointant vers le haut.
- Retirez délicatement le protecteur intérieur en tirant dessus et jetez-le.
  - Mise en garde : Ne replacez pas le protecteur intérieur vert sur l'aiguille, car vous pourriez vous piquer avec celle-ci.
- Veuillez noter : s'il ne s'agit PAS d'un stylo GONAL-f[MD] tout neuf (c'est-à-dire, vous avez déjà pratiqué des injections avec ce stylo), passez à la section 4 : « Réglage de la dose prescrite par le professionnel de la santé ».

- **S'il S'AGIT D'UN STYLO TOUT NEUF (c'est-à-dire, que vous l'utilisez pour la première fois)**, examinez attentivement la pointe de l'aiguille pour y déceler la présence d'une toute petite goutte de liquide.
    - Si vous observez une ou plusieurs petites gouttes de liquide, passez à la section 4 : « Réglage de la dose prescrite par le professionnel de la santé ».
    - Si vous n'observez pas de goutte, veuillez consulter la section 7 : « Préparation d'un nouveau stylo GONAL-f[MD] en vue d'une première utilisation ».

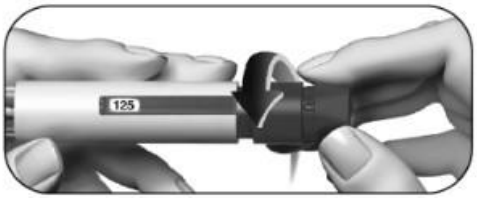
- **Remarque importante : Vérifiez la présence de gouttes uniquement s'il s'agit d'un tout nouveau stylo. Cette étape n'est pas nécessaire si vous pratiquez de nouvelles injections avec le même stylo.**

4. Réglage de la dose prescrite par le professionnel de la santé

- Tournez le bouton de réglage de la dose vers l'avant (ou dans le sens horaire) jusqu'à ce que la dose prescrite s'affiche sur l'indicateur de dose. Ne poussez pas et ne tirez pas sur le bouton de réglage de la dose pendant que vous le tournez.

    - Dans l'exemple ci-dessous, la dose est de 150 UI.

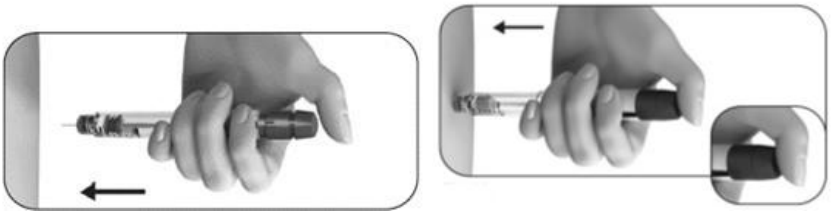
    - Si vous avez tourné le bouton au-delà de la dose prescrite, tournez-le dans le sens inverse (ou antihoraire) pour corriger la dose.



- Remarque importante **:** Vérifiez si la dose affichée correspond à la dose prescrite avant de passer à l'étape suivante.

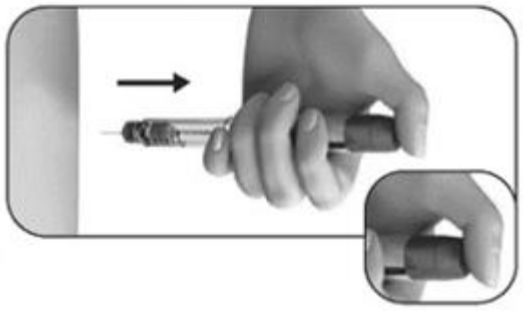
5. Injection de la dose

- Choisissez un site d'injection dans l'une des régions indiquées par le professionnel de la santé ou l'infirmière.
    - Remarque : Pour réduire au minimum l'irritation de la peau, choisissez un site d'injection différent chaque jour. Consultez la section « Comment injecter GONAL-f[MD] » pour obtenir de plus amples renseignements.
- Nettoyez la peau en essuyant la zone avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher la zone.
- Mettez le tampon imbibé d'alcool de côté.
- Assurez-vous à nouveau que l'indicateur de dose affiche la dose souhaitée. Si ce n'est pas la bonne dose, ajustez-la en tournant le bouton de réglage de la dose dans le sens horaire ou antihoraire (consultez l'étape 4 : « Réglage de la dose prescrite par le professionnel de la santé »).
- Injectez la dose comme vous l'a montré le professionnel de la santé ou l'infirmière.
    - En tenant le stylo dans une main, utilisez l'autre main pour pincer délicatement la peau pour faire un pli au site d'injection.
    - Insérez l'aiguille à un angle de 90° dans la peau. L'aiguille pourrait se plier si vous ne l'insérez pas à un angle de 90°.
    - Placez le pouce sur le dessus du bouton de réglage de la dose.
    - Enfoncez lentement le bouton de réglage de la dose aussi loin que possible et maintenez-le en place pour terminer l'injection.



- Maintenez le bouton de réglage de la dose enfoncé pendant au moins 5 secondes pour vous assurer d'injecter la dose entière. Plus la dose est élevée, plus l'injection est longue.

- **Ne relâchez pas le bouton de réglage de la dose avant d'avoir retiré l'aiguille de la peau.**



- Retirez l'aiguille de votre peau, puis relâchez le bouton de réglage de la dose.
- Le chiffre correspondant à la dose dans l'indicateur de dose reviendra à 0 pour indiquer que la totalité de la dose a été administrée. Si vous constatez que le chiffre affiché est plus élevé que 0, passez à la section 6 : « Après l'injection — Effectuer une injection partielle » (uniquement au besoin).
- Nettoyez délicatement le site d'injection avec le côté propre de votre tampon imbibé d'alcool. S'il y a un léger écoulement, vous pourriez devoir appliquer un peu de pression pendant quelques secondes.

6. Après l'injection

- Assurez-vous que vous vous êtes administré une dose entière.
- Vérifiez si l'affichage de la dose indique 0.

Remarque importante: Si l'indicateur de dose affiche un chiffre plus élevé que 0, cela indique que le stylo GONAL-f^{MD} est vide et que vous n'avez pas reçu la totalité de la dose prescrite.

Effectuer une injection partielle (uniquement au besoin)

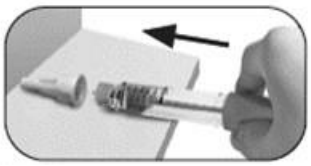
- L'indicateur de dose affichera la quantité manquante (dans l'exemple ci-dessous, il s'agit de 50 UI) que vous devrez vous injecter à l'aide d'un nouveau stylo.

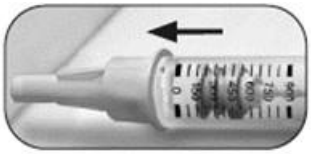
- Répétez les étapes de la section 1 (« Avant de commencer à utiliser le stylo GONAL-f^{MD} ») et de la section 2 (« Préparation du stylo GONAL-f^{MD} en vue de l'injection ») en utilisant un autre stylo.
- **S'il s'agit d'un tout nouveau stylo que vous utilisez pour la première fois**, examinez attentivement la pointe de l'aiguille pour y déceler la présence d'une toute petite goutte de liquide.
    - Si vous observez une ou plusieurs petites gouttes de liquide, passez à la section 4 : « Réglage de la dose prescrite par le professionnel de la santé ».
    - Si vous n'observez pas de goutte, veuillez consulter la section 7 : « Préparation d'un nouveau stylo GONAL-f^{MD} en vue d'une première utilisation ».
- Une fois le stylo prêt, réglez la dose (tel que décrit à la section 4) à la quantité manquante affichée sur l'indicateur de dose du stylo précédent. Terminez l'administration de la dose prescrite en suivant les étapes indiquées à la section 5 : « Injection de la dose ».

Remarque importante : Assurez-vous de toujours utiliser une nouvelle aiguille pour chaque injection.

Retrait de l'aiguille après chaque injection :

- Déposez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plane.
- Tenez fermement le stylo GONAL-f[MD] dans une main et enfilez l'aiguille dans le capuchon extérieur de l'aiguille. Faites attention de ne pas vous piquer avec l'aiguille.
- Poursuivez en appuyant le capuchon fixé à l'aiguille contre une surface dure jusqu'à ce que vous entendiez un déclic.



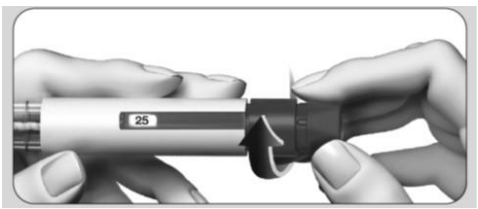


- Tenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille en tournant dans le sens antihoraire. Débarrassez-vous de l'aiguille usagée de manière sécuritaire.

- Ne réutilisez jamais les aiguilles usagées. Ne partagez jamais les aiguilles.
- Veuillez noter : votre clinique peut vous fournir un contenant pour objets pointus et tranchants spécialement conçu pour GONAL-f[MD]. Si vous avez reçu le contenant pour objets pointus et tranchants spécialement conçu pour GONAL-f[MD], suivez simplement les étapes pour retirer l'aiguille qui sont indiquées sur la boîte.
- Remettez le capuchon sur le stylo.

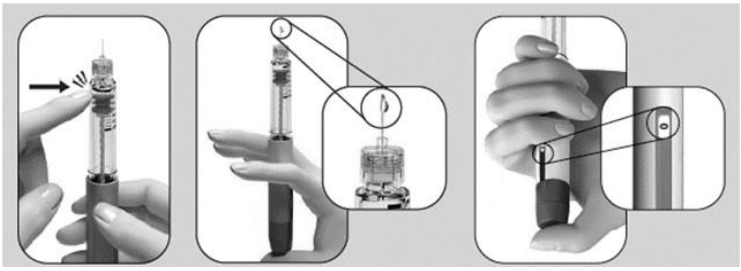
7. Préparation d'un nouveau stylo GONAL-f[MD] en vue d'une première utilisation

- Si vous n'observez pas de petite goutte sur ou près de la pointe de l'aiguille d'un nouveau stylo (c'est-à-dire, d'un stylo que vous utilisez pour la première fois), vous devez suivre les étapes suivantes :
    - Tournez doucement le bouton de réglage de la dose dans le sens horaire jusqu'à ce que l'indicateur de dose affiche 25. Vous pouvez tourner le bouton de réglage de la dose dans le sens inverse si vous dépassez 25.



- Tenez le stylo avec l'aiguille pointant vers le haut.
- Tapez délicatement sur l'appui du réservoir.

- Enfoncez le bouton de réglage de la dose aussi loin que possible. Une petite goutte de liquide apparaîtra à la pointe de l'aiguille. Le liquide qui se trouve à la pointe de l'aiguille fait partie du trop-plein du stylo.
- Assurez-vous que l'indicateur de dose affiche « 0 ».

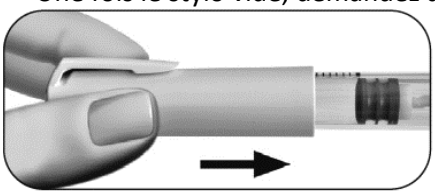


- Vous pourriez devoir répéter cette étape si une petite goutte de liquide n'apparaît pas à la pointe de l'aiguille.
- Passez à la section 4 : « Réglage de la dose prescrite par le professionnel de la santé ».

Entreposage du stylo GONAL-f[MD] :

MISE EN GARDE : Ne rangez jamais le stylo alors que l'aiguille est en place. Retirez toujours l'aiguille du stylo GONAL-f[MD] avant de remettre le capuchon du stylo en place.

- Rangez le stylo dans son emballage d'origine et gardez-le en lieu sûr.
- Une fois le stylo vide, demandez au pharmacien comment vous en débarrasser.



Remarque importante : Les médicaments ne doivent pas être jetés avec les eaux usées ou les ordures ménagères.

Dose habituelle

Chaque traitement est personnalisé. Le vôtre a été soigneusement élaboré par votre professionnel de la santé. Au cours de votre traitement, les doses prescrites peuvent varier de 75 à 450 UI en fonction de votre problème médical particulier et de votre réponse au médicament.

La conception des stylos GONAL-f[MD] permet une posologie simple et flexible qui couvre la plupart des protocoles de traitement ou des schémas posologiques.

Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de GONAL-f[MD], 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 pour tout médicament, des effets secondaires sont possibles.

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

La patiente peut conserver le stylo GONAL-f[MD] à une température qui se situe entre 2 et 25 °C (au réfrigérateur ou à la température ambiante), pendant 3 mois au maximum. Après la première utilisation, on peut conserver le stylo à 25 °C (température ambiante), pendant 28 jours au maximum.

Ne pas utiliser le stylo GONAL-f[MD] si la solution est trouble ou contient des particules.

Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière.

Garder en lieu sûr hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

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 : 2026-03-16