

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

GONAL-f^{MD}

Follitropine alfa pour injection

75 UI (5,5 µg)

Poudre lyophilisée pour reconstitution
Standard Pharmaceutique : Norme du Fabricant

Classification thérapeutique : Gonadotrophine

EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, Suite 200
Mississauga ON
L5K 2N6

Date d'approbation initiale :
19 septembre 2003

Date de révision :
1 octobre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 239613

^{MD} est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR LE PRODUIT	4
DESCRIPTION	4
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
Généralités	5
Surstimulation ovarienne au cours du traitement par FSH	6
Carcinogenèse et mutagenèse	8
Complications pulmono-vasculaires	8
Dépendance / tolérance	8
Fonction sexuelle / reproduction	8
Populations spéciales	9
Surveillance et épreuves de laboratoire	10
Risques professionnels	11
EFFETS INDÉSIRABLES	11
Aperçu des réactions indésirables au médicament	11
Réactions indésirables pendant les essais cliniques	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
Posologie	14
Dose recommandée et ajustement de la dose	14
Dose oubliée	16
Administration	16
SURDOSAGE	16
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
Mécanisme d'action	16
Pharmacodynamique	17
Pharmacocinétique	17
Populations et conditions spéciales	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
DIRECTIVES SPÉCIALES POUR L'ENTREPOSAGE	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION	20
 PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	 22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE	28
Animaux	28
Pharmacodynamique	28
Humains	30
TOXICOLOGIE	31
Toxicité aiguë	31

Toxicité de doses répétées	31
Mutagenicité	34
Reproduction et tératologie.....	34
Autres études.....	34
BIBLIOGRAPHIE	36
 PARTIE III : INFORMATION POUR LES PATIENTES	 40
À PROPOS DU MÉDICAMENT.....	40
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	40
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	41
USAGE APPROPRIÉ DU MÉDICAMENT.....	41
EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE	44
ENTREPOSAGE DU MÉDICAMENT	44
RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES	44

GONAL-f^{MD}

Follitropine alfa pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR LE PRODUIT

Mode d'administration	Forme posologique / dosage	Ingrédients non médicinaux à pertinence clinique
Injection sous-cutanée Ou injection intramusculaire	Poudre lyophilisée pour reconstitution / 75 UI (5,5 µg)	Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la section <i>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION</i> .

DESCRIPTION

GONAL-f (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 physico-chimique, 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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

GONAL-f est indiqué pour stimuler la croissance de follicules multiples chez la patiente ovulatoire désireuse de se prêter à une technique de reproduction assistée, telle que la fécondation *in vitro*. Pour compléter la maturation folliculaire en l'absence de montée endogène de LH, il faut administrer de la hCG.

GONAL-f est également indiqué pour stimuler la croissance folliculaire dans les cas de dysfonction hypothalamo-pituitaire en présence d'oligoménorrhée ou d'aménorrhée (patientes du groupe II de la classification établie par l'OMS). Pour compléter la maturation folliculaire et déclencher l'ovulation, il faut administrer de la hCG.

Critères de sélection :

1. Avant d'entreprendre le traitement avec GONAL-f, il faut procéder à un examen gynécologique et endocrinologique détaillé qui doit comprendre une évaluation de l'anatomie pelvienne.
2. On doit éliminer la possibilité d'une insuffisance ovarienne primaire par le dosage des gonadotrophines.
3. Il faut éliminer la possibilité d'une grossesse par un examen minutieux.
4. Vers la fin de leur vie reproductive, les femmes sont davantage sujettes au cancer de

l'endomètre ainsi qu'aux troubles anovulatoires. Avant d'entreprendre le traitement avec GONAL-f, 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.

CONTRE-INDICATIONS

GONAL-f est contre-indiqué chez les femmes en présence de ce qui suit :

1. Taux élevés de FSH, signe d'une insuffisance ovarienne primaire.
2. Troubles thyroïdiens ou surrénaux non maîtrisés.
3. Lésion intracrânienne organique, comme une tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
4. Toute cause d'infécondité autre que l'anovulation, conformément à la rubrique « INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE », sauf chez les femmes aptes à se prêter à une technologie de reproduction assistée.
5. Saignement utérin anormal dont l'étiologie est inconnue (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Critères de sélection).
6. Kyste ovarien ou hypertrophie ovarienne d'origine indéterminée (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Critères de sélection).
7. Toute tumeur des organes reproducteurs et des seins qui dépend de l'hormone sexuelle.
8. Grossesse/allaitement.
9. Hypersensibilité ou antécédents de réaction allergique à la follitropine alfa, à la FSH ou à l'un des composants de GONAL-f.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Une attention particulière doit être accordée au diagnostic des candidates au traitement avec GONAL-f (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Critères de sélection).

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

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

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

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

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

Surstimulation ovarienne au cours du traitement par FSH

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

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

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

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) : Le SHO est un état médical qui diffère de l'hypertrophie ovarienne sans complication. Le SHO peut progresser rapidement (en 24 heures ou en quelques jours) et devenir un trouble grave. Elle se caractérise par une hypertrophie ovarienne marquée, des concentrations sériques élevées de stéroïdes sexuels et un accroissement apparent important de la perméabilité vasculaire qui peut provoquer une accumulation de liquide dans les cavités péritonéale, pleurale et dans de rares cas, péricardique. Les signes avant-coureurs du SHO sont de fortes douleurs pelviennes, des nausées, des vomissements et un gain pondéral. Les symptômes suivants ont été observés avec des cas de manifestation peu grave de SHO : douleur abdominale, distension abdominale et ovaires hypertrophiés. Le SHO modéré peut également se manifester par une nausée, des vomissements, une diarrhée, des données échographiques d'ascite et d'hypertrophie ovarienne marquée. Le SHO grave comprend également des symptômes tels que l'hypertrophie ovarienne grave, le gain pondéral, la dyspnée ou l'oligurie. L'évaluation clinique peut révéler une hypovolémie, une hémococoncentration, des déséquilibres électrolytiques, une ascite, des effusions pleurales ou une détresse pulmonaire aiguë. (voir « Respiratoires et cardio-vasculaires »). Le SHO grave s'accompagne rarement de complications telles que la torsion ovarienne ou les événements thromboemboliques, dont

l'embolie pulmonaire, l'attaque ischémique ou l'infarctus du myocarde. Des anomalies transitoires, signes d'un dysfonctionnement hépatique, observées avec l'épreuve fonctionnelle hépatique, parfois accompagnées de modifications morphologiques hépatiques confirmées par biopsie, ont été signalées en rapport avec le SHO.

On a fait état de graves cas de SHO chez 6 % des patientes ayant reçu un traitement par urofollitropine pendant des essais cliniques préliminaires (patientes traitées pour un problème d'anovulation résultant de la maladie de Stein-Leventhal). Dans ces études, on n'a pas systématiquement effectué le suivi prospectif de la réponse ovarienne par dosage de l'œstradiol sérique ou par visualisations échographiques.

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

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

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

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

Les facteurs de risque indépendants pour le développement du SHO comprennent le jeune âge, le poids maigre, le syndrome ovarien polycystique, 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 technologie reproductive assistée.

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves 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.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir cancérigène de GONAL-f. Toutefois, la FSHh-r n'a présenté aucune activité mutagène au cours d'une série de tests effectués visant à en évaluer la toxicité génétique possible, dont des tests cytogénétiques de bactéries et de mammifères, un test d'aberration chromosomique et un test du micronoyau.

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

Complications pulmono-vasculaires

Le paragraphe suivant décrit les graves événements médicaux signalés avec le traitement par gonadotrophines.

On a rendu compte de graves affections pulmonaires (p. ex., atélectasie, syndrome aigu de détresse respiratoire et exacerbation de l'asthme). De plus, on a fait état de manifestations thromboemboliques, associées ou non au syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Une thrombose ou une embolie intravasculaire peuvent résulter d'une diminution du flux sanguin aux organes essentiels et aux extrémités. Les séquelles de ces événements ont inclus la thrombophlébite veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'infarctus du myocarde, l'occlusion vasculaire cérébrale (l'attaque ischémique) et l'occlusion artérielle entraînant une perte du membre. Dans de rares cas, les complications pulmonaires et/ou les événements thromboemboliques ont provoqué la mort.

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

Dépendance / tolérance

On n'a signalé aucun cas d'abus du médicament ni de pharmacodépendance avec GONAL-f.

Fonction sexuelle / reproduction

Chez les patientes suivant un traitement de stimulation ovarienne, l'incidence 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. Le risque de naissances multiples chez les patientes

se prêtant à une technique de reproduction assistée varie en fonction du nombre d'embryons mis en place. Chez d'autres patientes, le traitement avec GONAL-f pourrait avoir pour effet d'accroître l'incidence de naissances multiples, comme c'est le cas avec les autres préparations de gonadotrophines. Avant d'amorcer le traitement, il faut informer la patiente et son partenaire des risques éventuels de naissances multiples. Afin de réduire au minimum le risque de grossesses multiples de nombre plus élevé, il est recommandé de surveiller soigneusement la réponse ovarienne.

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

L'incidence d'une perte de grossesse par fausses-couches ou avortement peut être plus élevée chez les patientes présentant une stimulation de la croissance folliculaire pour l'induction de l'ovulation ou la technologie reproductive assistée qu'à la suite d'une conception naturelle chez la population normale.

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

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

Populations spéciales

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a encore été menée auprès de femmes enceintes. Donné à une dose suffisamment élevée (>5 UI/kg/jour), GONAL-f a entraîné une augmentation des décès, d'autres formes d'effets sur le fœtus et de la dystocie chez des rates et des lapines gravides, mais sans exercer d'effets tératogènes. Cependant, la pertinence clinique de ces données est limitée étant donné que GONAL-f 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.

Femmes qui allaitent : Bien que les études animales aient démontré que la FSHh-r est excrétée dans le lait maternel, on ignore si le médicament passe dans le lait maternel humain. Par conséquent, GONAL-f est contre-indiqué chez les mères qui allaitent. Au cours de l'allaitement, la sécrétion de prolactine peut provoquer une réaction réduite à la stimulation ovarienne.

Population pédiatrique : GONAL-f n'est pas indiqué dans le traitement de la population pédiatrique.

Population gériatrique : GONAL-f n'est pas indiqué dans le traitement de la population gériatrique.

Patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique :

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Dans la plupart des cas, le traitement avec GONAL-f favorise exclusivement le recrutement de follicules et leur croissance. En l'absence de montée endogène de LH, il faut donner de la hCG lorsque le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante. Pour le déterminer, on procède à une échographie des ovaires seule ou réalisée conjointement avec un dosage de l'œstradiol sérique. La combinaison de l'échographie et du dosage de l'œstradiol sérique est utile pour surveiller la croissance des follicules, déterminer le moment propice pour déclencher l'ovulation ainsi que pour déceler le grossissement des ovaires et réduire au minimum le risque de SHO et de grossesses multiples. Il est recommandé de confirmer par échographie le nombre de follicules en croissance, puisque les taux plasmatiques d'œstrogènes n'indiquent pas la taille ni le nombre de follicules.

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

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

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

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

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

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

Risques professionnels

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

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

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

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

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

Réactions indésirables pendant les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés dans ces essais peuvent ne pas correspondre aux taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus dans les essais cliniques d'autres médicaments. L'information sur les effets indésirables tirée des essais cliniques sert à identifier les effets indésirables possibles du médicament et à établir des taux approximatifs.

Sommaire des réactions indésirables signalées pendant les essais cliniques et la pharmacovigilance

Plus de 1 000 patientes ont été exposées à la FSHh-r au cours du programme de développement clinique de GONAL-f. En plus de la population de patientes soumise à l'essai clinique, on estime que de 580 000 à 1 700 000 patientes ont été exposées à la FSHh-r au cours de la phase de pharmacovigilance. Le sommaire suivant présente les réactions indésirables signalées avec l'usage de la FSHh-r pendant les essais cliniques et la pharmacovigilance. Ces données offrent une description exhaustive du profil d'innocuité de GONAL-f.

≥ 1 % (réactions courantes et très courantes) :

Troubles touchant l'appareil reproducteur chez la femme

- Kystes ovariens
- Hypertrophie légère à modérée des ovaires
- Sensibilité des seins
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger à modéré

Problèmes au site d'injection

- Réaction légère à grave au site d'injection [p. ex., douleur, rougeur, ecchymoses, enflure et(ou) irritation au site d'injection]

Corps dans son ensemble, troubles systémiques

- Céphalées

Symptômes gastro-intestinaux

- Abdominales; douleur, distension, inconfort
- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée

< 1 % (réactions peu courantes, rares et très rares) :

Troubles touchant l'appareil reproducteur chez la femme

- SHO grave
- Complications du SHO grave (voir la section concernant les avertissements et les précautions)

Troubles pulmono-vasculaires (extracardiaques)

- Thromboembolie

Problèmes respiratoires

- Insuffisance respiratoire aiguë
- Exacerbation ou aggravation de l'asthme

Troubles du système immunitaire;

- Réactions d'hypersensibilité faibles à graves, y compris les réactions anaphylactiques et le choc

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

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

1. Complications pulmo-vasculaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
2. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (voir 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, ballonnement)
8. Douleur, éruptions cutanées, tuméfaction et(ou) irritation au point d'injection
9. Sensibilité des seins
10. Céphalées
11. Symptômes dermatologiques (sécheresse de la peau, rash corporel, chute des cheveux, urticaire)

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

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

1. Avortement spontané
2. Grossesse ectopique
3. Accouchement prématuré
4. Fièvre post-partum
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 et la hCG pendant des essais cliniques. Dans le cadre d'une étude, une grossesse survenue après un traitement par GONAL-f et hCG, caractérisée par une absence apparente de croissance intra-utérine, a été interrompue en raison d'un risque suspecté d'anomalies congénitales; toutefois, aucun diagnostic défini n'a été posé.

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

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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

Aucune autre interaction médicament/médicament ou médicament/aliment significative sur le plan clinique n'a été signalée pendant le traitement au GONAL-f.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

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

Dose recommandée et ajustement de la dose

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

Les recommandations posologiques pour le traitement avec GONAL-f sont les mêmes que pour le traitement avec la FSH urinaire. L'évaluation clinique de GONAL-f 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 à la FSH urinaire, GONAL-f s'est révélé plus efficace que la FSH urinaire en ce sens que les conditions pré-ovulatoires ont pu être réalisées avec une dose totale plus faible et en une période de traitement plus courte.

Pendant le cycle de traitement, les doses pourront varier de 75 à 450 UI (5,5 à 33 µg) en fonction de l'indication particulière et de la réponse individuelle au traitement. Pour compléter la maturation folliculaire et déclencher l'ovulation en l'absence de montée endogène de LH, il faut donner de la hCG quand le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante. En présence d'un grossissement anormal des ovaires ou de douleurs abdominales importantes, on doit interrompre le traitement avec GONAL-f et il ne faut pas administrer de hCG. On doit informer la patiente de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles jusqu'à la résolution du cycle.

Ainsi, les risques d'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne seront réduits de même que les risques de grossesse multiple, s'il se produit une ovulation spontanée. Bien que le schéma posologique varie d'un sujet à l'autre, les schémas thérapeutiques typiques qui suivent sont présentés à titre explicatif.

Techniques de reproduction assistée

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

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

Induction de l'ovulation :

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

Chez toutes les patientes, on recommande d'entreprendre le traitement à la dose quotidienne de 75 UI (5,5 µg) de GONAL-f, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Une augmentation de la dose par paliers de 37,5 UI (2,8 µg) peut être envisagée après 14 jours. D'autres augmentations de la dose de la même magnitude peuvent être faites, si nécessaire, tous les sept jours. Le traitement ne doit pas durer plus de 35 jours, à moins qu'une augmentation de l'œstradiol n'indique un développement folliculaire imminent. Lorsqu'il y a croissance folliculaire suffisante, il faut administrer de la hCG (à raison de 5 000 à 10 000 unités USP) afin

d'induire une maturation folliculaire complète et de déclencher l'ovulation. Il convient alors d'encourager la patiente à avoir des relations sexuelles régulièrement à raison d'au moins trois fois par semaine, à partir du jour qui précède l'administration de hCG et jusqu'à ce qu'il soit évident que l'ovulation s'est produite.

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

Dose oubliée

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

Administration

GONAL-f doit être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

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

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

SURDOSAGE

À part le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et le risque de grossesses multiples (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), on ne dispose que de très peu de données sur les conséquences du surdosage aigu avec GONAL-f. 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 la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'hormone folliculostimulante (FSH, follitropine) est l'une des principales hormones contrôlant les fonctions reproductives aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Chez les femmes,

elle stimule le développement des follicules ovariens qui transportent les ovocytes, tandis que chez les hommes, elle favorise la spermatogenèse.

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

GONAL-f 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.

Pharmacodynamique

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

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

Pharmacocinétique

On a évalué les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de FSHh-r après l'administration par voie intraveineuse de 150 UI et de 300 UI de GONAL-f à 12 femmes volontaires en santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative (Étude 5007). Les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de FSHh-r ont également été évaluées après

l'administration intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire de 150 UI de GONAL-f à 12 femmes volontaires en santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative. Les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont aussi été établies chez ces mêmes 12 femmes volontaires en santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative à qui l'on a administré une dose quotidienne unique de 150 UI pendant sept jours (Étude 5117). Les tableaux suivants illustrent les paramètres pharmacocinétiques de ces études.

Tableau 1 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la FSH-h-r chez des femmes volontaires en santé (Étude 5007)

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

Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la FSH-h-r chez des femmes volontaires en santé (Étude 5117)

	$C_{\max}$ (UI/L)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (UI-hr/l)	Clairance (l/h)	Volume de distribution V_{ss} (L)
Dose i.v. unique (150 UI)	33 ± 9	15 ± 5	286 ± 78	0,6 ± 0,2	9 ± 3
Dose i.m. unique (150 UI)	3 ± 1	50 ± 27	206 ± 66	---	---
Dose s.-c. unique (150 UI)	3 ± 1	24 ± 11	176 ± 87	---	---
Doses s.-c multiples (7x150 UI)	4 ± 1 ⁽¹⁾ 9 ± 3 ⁽²⁾	24 ± 8	187 ± 61 [#]	---	---

[#] AUC₁₄₄₋₁₆₈ à l'état d'équilibre (après la 7^e dose quotidienne s.-c.)

⁽¹⁾ Après la 1^{re} dose

⁽²⁾ Après la dernière dose

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

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

Populations et conditions spéciales

Aucune étude n'a été réalisée avec des populations et dans des conditions spéciales.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les flacons de poudre lyophilisée de GONAL-f pour reconstitution sont stables à ou sous une température ambiante de 25 °C, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

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

DIRECTIVES SPÉCIALES POUR L'ENTREPOSAGE

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

Tout produit inutilisé et les déchets doivent être mis aux rebuts conformément aux exigences locales.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION

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

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

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

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

Solutions reconstituées

L'eau stérile pour injection, Ph.Eur./USP, fournie en flacons ou en seringues pré-remplies avec le produit lyophilisé 75 UI (5,5 µg) est destinée à la reconstitution du médicament. Un volume de

0,5 à 1,0 ml doit servir pour la reconstitution; la concentration ne doit pas dépasser 225 UI (16,5 µg)/0,5 ml (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La solution doit être administrée immédiatement après sa reconstitution. Jeter toute portion de solution inutilisée.

Produits parentéraux

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

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

Présentation

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

La présentation des emballages est la suivante :

- 1 flacon de 75 UI (5,5 µg) de GONAL-f, 1 flacon de 1 ml d'eau stérile pour injection, USP, ou 1 seringue pré-remplie de 1 ml d'eau stérile pour injection, Ph.Eur., 1 aiguille pour injection (calibre 29) et 1 aiguille pour reconstitution.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Follitropine alfa (proposition internationale de dénomination commune)

Autre désignation : follitropine alfa pour injection, origine ADN recombinant (FSHh-r)

Poids moléculaire relatif : sous-unité α : 14 Kd sous-unité β : 17 Kd

Formule moléculaire : $C_{975}H_{1515}N_{267}O_{305}S_{26}$

Formule développée : 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

Caractéristiques physiques et chimiques : 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.

ESSAIS CLINIQUES

Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de techniques de procréation médicalement assistée

Fécondation in vitro

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

Données démographiques et méthodologie

Tableau 3 : Sommaire des données démographiques des patientes pour les essais cliniques dans le cadre de TRA

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

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

Résultats de l'étude

Tableau 4 : Résultats de l'étude 8237 (Bergh) d'hyperstimulation ovarienne contrôlée avant une TRA

Premier critère d'évaluation	GONAL-f 75 UI	Metrodin HP 75 UI	Valeur p
Ovocytes récupérés (moyenne $\pm$ SD)	12,2 $\pm$ 5,5	7,6 $\pm$ 4,4	<0,001

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

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

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

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

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

Tableau 5 : Résultats sur la stimulation et les caractéristiques des gamètes (étude 8237)

Paramètre	GONAL-f	FSHh-u HP	Valeur p
Nbre de patientes randomisées	119	116	
Nbre de patientes recevant la hCG	119	102	
Nbre de jours de traitement à la FSH	11,0 $\pm$ 1,6	13,5 $\pm$ 3,7	<0,001
Nbre d'ampoules de FSH (équival. 75 UI)	21,9 $\pm$ 5,1	31,9 $\pm$ 13,4	<0,001
Follicules >10 mm jour de hCG	12,7 $\pm$ 4,9	8,4 $\pm$ 4,2	0,002
E2 (nmol/l) jour de hCG	6,55 $\pm$ 5,75	3,95 $\pm$ 3,90	<0,001
Ovocytes récupérés	12,2 $\pm$ 5,5	7,6 $\pm$ 4,4	<0,001
Nbre d'ovocytes de maturité nucléaire	634 (83)	323 (79)	n.s.*

N (%)			
Nbre d'embryons clivés au jour 2	8,1 ± 4,2	4,7 ± 3,5	<0,001
Nbre d'embryons cryoconservés	3,2 ± 3,0	1,7 ± 2,5	<0,001
Nbre de patientes soumises à une transplantation embryonnaire (%)	111/119 (93,3)	89/116 (76,7)	

*n.s. = non significatif

Tableau 6 : Résultats de l'étude 8407 (Frydman) d'hyperstimulation ovarienne contrôlée avant une TRA

Premier critère d'évaluation	GONAL-f 75 UI	Metrodin HP 75 UI	Valeur p
Ovocytes récupérés (moyenne ± SD)	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8	0,044

Deux cent soixante-dix-huit (278) patientes ont été recrutées dans l'étude : 139 ont été assignées aléatoirement dans le groupe GONAL-f et 139, dans le groupe Metrodin HP. L'analyse d'efficacité de cette étude a été faite pour toutes les patientes randomisées ayant reçu de la hCG (246) : 130 dans le groupe GONAL-f et 116 dans le groupe Metrodin HP, sans égard aux critères de grossesse qui ont été analysés successivement chez la population de patientes commençant la FSH, chez la population de patientes soumises à la récupération d'ovocytes et chez la population de patientes soumises à une transplantation embryonnaire.

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

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

Tableau 7 : Résultats pour la stimulation et les caractéristiques des gamètes (étude 8407)

Paramètre	GONAL-f	FSHh-u HP	Valeur p
Nbre de patientes commençant la FSH	139	139	
Nbre de patientes recevant la hCG	130	116	
Nbre de jours de traitement à la FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3	<0,001
Nbre d'ampoules de 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
Nbre d'ovocytes de maturité nucléaire B MII	8,1 ± 4,4	6,3 ± 3,5	0,001
Nbre d'embryons obtenus	5,0 ± 3,7	3,5 ± 2,9	< 0,001
Nbre de patientes soumises à une transplantation embryonnaire/ayant reçu de la hCG	116 (89 %)	98 (84 %)	
Nbre d'embryons transplantés/cryoconservés	3,5 ± 2,8	2,6 ± 2,2	0,009
Nbre de grossesses cliniques en cours/cycles entrepris	25 (18 %)	25 (18 %)	n.s.*
% de grossesses multiples	9	7	n.s.

*n.s. = non significatif

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

Induction de l'ovulation

Données démographiques et méthodologie

Tableau 8 : Sommaire des données démographiques des patientes pour les essais cliniques pour l'induction de l'ovulation

N° de l'étude	Méthodologie	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n=nombre randomisé)	Âge moyen (SD — écart-type)	Sexe
Étude 5642	Essai multicentrique comparatif de phase III, ouvert, randomisé, avec groupe parallèle.	75 UI en guise de dose de départ à compter des jours 3 à 5. Ajustement de la dose tous les 7 jours par incrément de 37,5 UI à partir du jour 14.	222	29,3 +/- 3,2 (FSHh-r) 29,1+ 3,6 (Metrodin HP)	Féminin

Étude 5727	Essai multicentrique comparatif de phase III, ouvert, randomisé, avec groupe parallèle.	75 UI en guise de dose de départ à compter des jours 3 à 5. Ajustement de la dose tous les 7 jours par incrément de 37,5 UI à partir du jour 14.	232	29,3 +/- 3,7 (FSHh-r) 30,0 + 3,4 (Metrodin HP)	Féminin
------------	---	--	-----	---	---------

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

Résultats de l'étude

Tableau 9 : Résultats de l'étude 5642 en IO

Premier critère d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour le GONAL-f à des doses spécifiques	Valeur associée pour Metrodin (HP-u)
Taux cumulatif d'ovulation	88 % (P=0,071)	95 %

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

Tableau 10 : Résultats de l'étude 5727 en IO

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

La deuxième étude a donné des résultats similaires en ce qui a trait au critère d'évaluation de l'efficacité. Deux cent trente-deux patientes ont participé au premier cycle de traitement; 118 ont

reçu GONAL-f et 114, Metrodin HP. Le taux d'ovulation chez les patientes avec ovulation confirmée a été de 88 % dans le groupe de traitement GONAL-f et de 95 % dans le groupe de traitement Metrodin HP. Cet écart n'est pas significatif sur le plan statistique. L'intervalle de confiance unilatéral pour l'écart des taux d'ovulation dans les groupes de traitement GONAL-f et Metrodin HP a été de $(-12,8 \%, \infty)$, confirmant que le taux d'ovulation des patientes traitées avec GONAL-f est aussi bon et du même ordre que le taux d'ovulation des patientes traitées avec Metrodin HP puisque la valeur absolue de l'écart des taux d'ovulation est inférieure au 20 % spécifié.

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

PHARMACOLOGIE

Animaux

Pharmacodynamique

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

In vitro

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

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

Pharmacocinétique

Chez le rat, on a mené des études d'ADME portant sur l'administration de doses uniques et de doses répétées de FSHh-r marquée par la substance ^{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 obtenue après l'administration i.v., mais son élimination était plus lente. La radioactivité était répartie en fortes concentrations dans la glande thyroïde, les voies gastro-intestinales, les reins et les ovaires. La radioactivité était répartie dans le fœtus comme dans un tissu non ciblé, avec des concentrations inférieures à celles retrouvées dans le plasma maternel, et on a aussi retrouvé de la radioactivité dans le lait des rates allaitant. De la FSHh-r- ^{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 la biodisponibilité absolue était d'environ 75 %.

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

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

Humains

Pharmacodynamique

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

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

Pharmacocinétique

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

Les profils de temps de concentration sérique de la FSH après une dose i.v. unique de 150 UI de Metrodin, de Fertinorm HP et de FSHh-r étaient superposables, et le profil moyen après une dose unique de 300 UI (22 µg) de FSHh-r était le double 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.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les études à dose unique sur la toxicité menées avec la FSHh-r sont résumées au Tableau 11.

Tableau 11 : Études sur la toxicité aiguë

Espèce Souche	Nbre/ sexe/groupe	Voie	Dose (UI/kg)	DL ₅₀ (UI/kg)
Rat (Sprague Dawley)	15	s.-c.	1000, 2000, 4000	> 4000
	15	i.m.	1000, 2000, 4000	> 4000
	20	i.v.	0, 1000, 2000, 4000	> 4000
	10	p.o.	10 000	—
Chien (Beagle)	1	i.v.	2000	> 2000
Singe (Cynomolgus)	1	s.-c.	2000, 4000	> 4000
	1	i.m.	2000, 4000	> 4000
	1	i.v.	2000, 4000	> 4000

* 1000 UI= 73,3 µg 2000 UI = 146,7 µg 4000 UI = 293,3 µg

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 2000 UI/kg de FSHh-r, bien qu'il y ait eu des signes de toxicité hépatique transitoire après l'administration de l'agent de contrôle, la FSHh-u. Dans les études sur les singes, on a observé des modifications ovariennes et endométriales, mais on considère ces constatations comme étant associées à l'action pharmacologique du composé.

Toxicité de doses répétées

On a mené en tout sept études sur la toxicité de doses répétées avec la FSHh-r. Le Tableau 12 résume ces études.

Tableau 12 : Études sur la toxicité de doses répétées avec la FSHh-r

Espèce Souche	Nbre/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, 1000 hMG: 1000	4	2
	18	s.-c.	FSHh-r : 0, 10, 100, 1000	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, 1000 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, 1000	13	4

10 UI = 0,7 µg 20 UI = 1,5 µg 100 UI = 7,3 µg 1000 UI = 73,3 µg

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

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

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

On n'a pas observé de mortalité dans les études portant sur les singes. Le poids corporel n'a pas été affecté par le traitement à la FSHh-r; les effets prédominants étaient ceux que l'on attendait des actions pharmacodynamiques connues de la FSH. En dépit de la formation d'anticorps anti-FSH, la FSHh-r a produit une stimulation ovarienne prononcée et continue mais réversible dont le résultat comprenait des kystes, dont certains hémorragiques, de l'hyperplasie endométriale, même une certaine prolifération de cellules glandulaires mammaires, et des changements vaginaux. On a observé une hypertrophie des cellules hypophysaires acidophiles chez des femelles qui recevaient de la FSHh-r à des doses de 30 à 1000 UI/kg/jour et l'atrophie du thymus à des doses de 300 et de 1000 UI/kg/jour. À une dose de 100 UI/kg/jour, la FSHh-r a provoqué une certaine stimulation des tubules testiculaires et une augmentation possible de la spermatogenèse. On a aussi trouvé une légère inflammation aiguë du foie chez l'une des femelles ayant reçu de la FSHh-r à une dose de 100 UI/kg/jour.

Dans les différentes études de 4 semaines, les actions hormonales étaient en grande partie réversibles, mais les modifications anatomiques avaient évolué à un tel point dans les études de 13 semaines qu'un rétablissement complet n'était pas possible après l'administration des doses élevées (100 à 1000 UI/kg/jour).

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

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

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

Mutagénicité

La FSHh-r n'a pas démontré d'activité mutagène dans l'éventail des études menées sur la mutagénicité.

Reproduction et tératologie

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

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

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

Autres études

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

Chez les cobayes, la FSHh-r était un sensibilisateur dans l'épreuve de maximisation, mais à un degré moindre que la FSHh-u. Chez les lapins, une concentration de 600 UI/ml, administrée par voie s.-c. et i.m., a été bien tolérée. L'observation d'une sensibilisation chez les cobayes n'est pas

étonnante, puisque la FSHh-r et la FSHh-u sont toutes deux des protéines étrangères à cette espèce animale. Les études sur la toxicité des doses répétées ont démontré clairement la formation d'anticorps à la FSH humaine avec l'administration de cette dernière aux animaux. Il est probable que la FSHh-r la plus pure soit à l'origine de la réponse plus faible que l'on ait observée. Ces constatations ne sont pas considérées comme étant pertinentes sur le plan clinique.

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Chuong CJ *et al.*: Successful pregnancy after treatment with recombinant human follicle stimulating hormone [letter]. *Lancet* 341(8852): 1101, 1993.
2. Devroey P *et al.*: Recombinant follicle stimulating hormone. *Assisted Reprod Rev* 4(1):2-9, 1994.
3. Germond M *et al.*: Successful in-vitro fertilization and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH [letter]. *Lancet* 339(8802): 1170, 1992.
4. Hornnes P *et al.*: Recombinant human follicle-stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth, estradiol secretion, and pregnancy in a World Health Organization Group II anovulatory woman. *Fertil Steril* 60(4): 724-726, 1993.
5. le Cotonnec JY *et al.*: Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH). I. Comparative pharmacokinetics with urinary human FSH. *Fertil Steril* 61(4): 669-678, 1994.
6. le Cotonnec JY *et al.*: Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH). II. Single doses and steady state pharmacokinetics with urinary human FSH. *Fertil Steril* 61(4): 679-686, 1994.
7. le Cotonnec JY *et al.*: Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH). III. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling after repeated subcutaneous administration. *Fertil Steril* 61(4): 687-695, 1994.
8. O'Dea L *et al.*: A randomized, comparative, multicentre clinical trial of recombinant and urinary human FSH in in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) [Abstract]. *1993 Annual Meeting Program Supplement - The American Fertility Society Supplement*: S50-S51, 1993.
9. Porchet HC *et al.*: Pharmacokinetics of recombinant human follicle stimulating hormone after intravenous, intramuscular, and subcutaneous administration in monkeys, and comparison with intravenous administration of urinary follicle stimulating hormone. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 21(1): 144-150, 1993.
10. Bergh C, Howles CM, Borg K *et al.* Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F^{MD}) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP^{MD}): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum. Reprod.* 1997; 12 (10):2133-3139

11. Frydman R, Avril C, Camier B *et al.* A double-blind, randomised study comparing the efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH/Gonal-F^{MD}) and highly purified urinary FSH (u-hFSH HP/Metrodin HP^{MD}) in inducing superovulation in women undergoing assisted reproduction techniques (ART). Hum. Reprod. ESHRE Annual General Meeting 1998. Abstract.
12. Khalaf Y, Taylor A, Pettigrew R *et al.* The relative clinical efficacy of recombinant follicle stimulating hormone to the highly purified urinary preparation. Hum. Reprod. ESHRE Annual General Meeting 1998. Abstract.
13. Camier B, Avril C, Cohen J *et al.* A multicentre, prospective, randomized study to compare a low dose protocol versus conventional administration of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F^{MD}) in normo-responder women undergoing IVF/ICSI. Hum. Reprod. ESHRE Annual General Meeting 1998. Abstract.
14. Rapport technique Serono GF5642 (1995). A phase III, open, randomised, multicentre study to compare the safety and efficacy of recombinant human Follicle Stimulating Hormone (Gonal-F^{MD}) administered subcutaneously with that of urinary human Follicle Stimulating Hormone (Metrodin^{MD}) given intramuscularly, to induce ovulation in WHO Group II anovulatory infertile women. Données internes.
15. Rapport technique Serono GF5727 (1997). A phase III, open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the safety and efficacy of recombinant human Follicle Stimulating Hormone (Gonal-F^{MD}) administered subcutaneously with urinary human Follicle Stimulating Hormone (Metrodin^{MD}) given intramuscularly, to induce ovulation in oligo-anovulatory (WHO Group II) infertile women. Données internes.
16. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with a chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. Ferti. Steril. 1995; 63(4): 729-733
17. Aboulghar M, Amin Y, Mansour R, *et al.* Recombinant follicle-stimulating hormone in the treatment of patients with history of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Ferti. Steril. 1996; 66(5): 757-760
18. Hedon B, Hugues JN, Emperaire JC *et al.* A comparative prospective study of a chronic low dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using recombinant human follicle stimulating hormone in anovulatory infertile women. Hum. Reprod. 1998; 13 (10): 2688-2692.
19. Elder G, Hift R, Meissner P. The acute porphyrias. The Lancet. 1997; 349: 1613-17.

20. Anderson K, Sassa S, Bishop D, Desnick R. Disorders of Heme Biosynthesis: X-linked Sideroblastic Anemia and the Porphyrrias. The British Library: 2991-3010.
21. Herrick A.L, McColl K.E.L, Wallace A.M., Moore M.R., Goldberg A. LHRH Analogue Treatment for the Prevention of Premenstrual Attacks of Acute Porphyria. Quart. Journal of Medicine. 1990; 276: 355-363.
19. Sixel-Dietrich F., Doss M. Hereditary Uroporphyrinogen-Decarboxylase Deficiency Predisposing Porphyria Cutanea Tarda (Chronic Hepatic Porphyria) in Females After Oral Contraceptive Medication. Arch Dermatol Res. 1985; 278: 13-16.
20. Kemman E., Tavakoli F., Shelden R.M., Jones J.R. Induction of Ovulation with Menotropins in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1981; 141: 58-64.
21. Rizk B., Smits J. Ovarian Hyperstimulation Syndrome after Superevolution using GnRH Agonists for IVF and Related Procedures. Human Reproduction. 1992; 7: 320-327.
22. Binder H., Ditrtrich R., Einhaus F., Krieg J., Muller A., Strauss R., Beckmann M., Cupisti S. Update on Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Part 1- Incidence and Pathogenesis. Int J Fertil. 2007; 52: 11-26.
23. Mathur R., Evbuomwan I., Jenkins J. Prevention and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Current Obstetrics & Gynaecology. 2005; 15: 132-138.
24. Rizk B. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Progress in Obstetrics & Gynaecology. 311-349.
25. Delvigne A. Epidemiology and Pathophysiology of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Assisted Reproductive Technologies. 149-162.
26. Golan A., Ron-El R., Herman A., Soffer Y., Weinraub Z., Caspi E. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: An Update Review. Obstetrical and Gynecological Survey. 1989; 44: 430-440.
27. Jenkins JM., Drakeley AJ., Mathur RS. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2006; 5: 1-11.
28. Al-Shawaf T., Grudzinkas J.G. Prevention and Treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2003; 17: 249-261.

29. Navot D., Relou A., Birkenfeld A., Rabinowitz R., Brzezinski A., Margalioth E. Risk Factors and Prognostic Variables in the Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 210-215.
30. Martin J., Hamilton B., Sutton P., Ventura S., Menacker F., Kirmeyer S., Mathews T.J. Births: Final Data for 2006. *National Vital Statistics Reports.* 2009; 57: 1-102.
31. Ombelet W., De Sutter P., Van der Elst J., Martens G. Multiple Gestation and Infertility Treatment: Registration, Reflection and Reaction – the Belgian Project. *Human Reproduction Update.* 2005; 11: 3-14.
32. Salam M., Wenten MS., Gilliland F. Endogenous and Exogenous Sex Steroid Hormones and Asthma and Wheeze in Young Women. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1001-1007.
33. Part II Clinical Endocrinology. Amenorrhea. Pages 401-420.
34. Company Core Safety Information. December 3, 2009.

PARTIE III : INFORMATION POUR LES PATIENTES

GONAL-f^{MD}

(follitropine alfa pour injection)

Ce dépliant constitue la partie III de la monographie de produit publiée lorsque GONAL-f^{MD} a été approuvé pour la vente au Canada et s'adresse spécifiquement aux consommateurs. Il s'agit d'un résumé qui ne contient pas tous les détails à propos de GONAL-f. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions à propos du médicament.

Ce dépliant contient les réponses à de nombreuses questions sur l'infertilité et les traitements que vous recevez avec GONAL-f. Veuillez lire cette information attentivement et discuter de toute question ou préoccupation avec votre médecin.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

Qu'est-ce que GONAL-f ?

GONAL-f est une hormone folliculostimulante (FSH) ne contenant aucune protéine urinaire qui stimule la croissance de l'ovocyte (oeuf) chez la femme. GONAL-f est une hormone gonadotrope, produite par la technologie de l'ADN recombinant, dont l'innocuité et l'efficacité ont été prouvées dans le cadre d'études cliniques.

GONAL-f appartient à un groupe de médicaments appelés « gonadotrophines ».

À quoi sert GONAL-f ?

GONAL-f est indiqué pour stimuler la croissance de follicules multiples chez la patiente ovulatoire souhaitant se prêter à une technique de reproduction assistée, comme la fécondation *in vitro*. Pour compléter la maturation folliculaire et déclencher l'ovulation, il faut administrer de la hCG (gonadotrophine chorionique humaine).

GONAL-f est aussi utilisé pour stimuler la maturation des follicules chez certaines femmes dont le cycle menstruel est irrégulier ou absent. Pour compléter la maturation folliculaire et déclencher l'ovulation, il faut administrer de la hCG.

Quelles sont les contre-indications de GONAL-f ?

GONAL-f ne doit **pas** être utilisé si vous :

- avez un taux élevé de FSH indiquant une insuffisance ovarienne primaire;
- avez un dysfonctionnement non maîtrisé de la thyroïde ou des glandes surrénales;
- êtes allergique (hypersensible) ou avez des antécédents d'hypersensibilité à la FSH ou à tout autre ingrédient de GONAL-f;
- êtes enceinte ou allaitez;
- présentez une hypertrophie des ovaires ou un kyste non attribuable au syndrome des ovaires polykystiques;
- avez des saignements vaginaux de cause inconnue;
- avez des tumeurs aux ovaires, à l'utérus, aux seins ou au cerveau (hypothalamus ou hypophyse).

Ingrédient médicamenteux de GONAL-f :

Follitropine alfa.

Ingrédients non médicamenteux de GONAL-f :

Les ingrédients non médicamenteux contenus dans GONAL-f 75 UI (5,5 µg) unidose sont les suivants : sucrose, phosphate disodique dihydraté, méthionine, polysorbate 20 et dihydrogénophosphate de sodium monohydraté. GONAL-f peut aussi contenir de l'acide phosphorique concentré et(ou) de l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH. Le diluant fourni pour la reconstitution est de l'eau stérile pour injection, Ph.Eur./USP.

Quels formats de GONAL-f sont offerts ?

GONAL-f se présente sous forme de poudre lyophilisée en flacon.

GONAL-f est offert en flacons unidoses de 75 UI (5,5 µg).

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

Administration de GONAL-f

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

En quoi GONAL-f diffère-t-il des autres traitements ?

Au cours des années, les médicaments gonadotropes utilisés pour le traitement de l'infertilité ont connu des progrès et des améliorations considérables. Bon nombre d'autres produits de gonadotrophines contiennent de la FSH et diverses quantités de LH et de protéines urinaires.

GONAL-f est produit grâce à la technologie de l'ADNr et consiste exclusivement en de la FSH hautement purifiée.

Combien de temps dure un cycle de traitement ?

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour contribuer à éviter les effets secondaires et assurer une bonne utilisation, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre GONAL-f.

Votre fertilité doit être évaluée par un médecin ayant de

l'expérience dans le traitement des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

Porphyrie

Si vous êtes atteinte de porphyrie ou avez des antécédents familiaux de porphyrie, GONAL-f augmente le risque de crise aiguë de porphyrie. Informez immédiatement votre médecin si :

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

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

Hyperstimulation des ovaires pendant le traitement par FSH

Hypertrophie ovarienne

L'utilisation du traitement par FSH pour stimuler le développement folliculaire peut provoquer la croissance de plus d'un follicule. Cela peut entraîner une hypertrophie ovarienne légère à modérée sans complications, qui peut être accompagnée d'une distension abdominale et/ou d'une douleur abdominale. On l'observe plus couramment chez les femmes qui ont le syndrome des ovaires polykystiques.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Le traitement augmente les risques d'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). C'est ce qui se passe lorsque de multiples follicules se développent et peuvent devenir de gros kystes. Dans de rares cas, un SHO sévère peut mettre la vie en danger. Le SHO peut entraîner une accumulation de liquide au niveau de l'abdomen et de la poitrine et peut causer la formation de caillots sanguins. Appelez immédiatement votre médecin en cas de gonflement abdominal sévère, de mal de ventre (abdomen), de nausées, de vomissements, de prise de poids soudaine (qui peut être due à l'accumulation de liquide), de diarrhée, de diminution du débit urinaire et de difficulté à respirer. Cependant, si vous suivez les directives de votre médecin quant à la dose recommandée et à l'horaire d'administration, les risques de SHO sont minimes. Le traitement au GONAL-f cause rarement une hypertrophie importante des ovaires, à moins que le médicament utilisé pour induire la maturation folliculaire et l'ovulation [lequel contient de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG)] ne soit administré. En cas d'apparition du SHO, il est recommandé de ne pas administrer de hCG; de plus, les femmes doivent éviter de tomber enceintes à ce moment en n'ayant pas de rapports sexuels.

Respiration et caillots sanguins

De graves problèmes respiratoires (par exemple: affaissement pulmonaire, essoufflement extrême et aggravation de l'asthme) ont été signalés avec l'utilisation du traitement par gonadotrophines.

Le traitement par gonadotrophines peut augmenter le risque d'avoir un caillot sanguin (thrombose) qui peut ou non être associé à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Les caillots sanguins peuvent provoquer des troubles médicaux graves, comme un blocage dans les poumons (embolie pulmonaire), des

problèmes des vaisseaux sanguins (thrombophlébite), une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, un blocage des artères dans les bras et dans les jambes qui peut causer la perte de votre bras ou de votre jambe. Dans de rares cas, les complications pulmonaires et/ou les caillots sanguins ont causé la mort.

Problèmes concernant la reproduction

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, l'incidence des grossesses ectopiques (grossesse dans les trompes) pourrait être augmentée. Il est donc important de confirmer tôt, par échographie, le caractère intra-utérin de la grossesse.

L'incidence de fausses couches pourrait bien être plus élevée que chez la population normale, mais comparable à celle des femmes aux prises avec des problèmes de fertilité.

Des cas de grossesse multiple ont été associés aux traitements de l'infertilité. Vous devez discuter du risque de grossesse multiple avec votre médecin avant de commencer le traitement.

L'incidence de grossesses multiples avec GONAL-f ne diffère pas de celle d'autres hormones gonadotropes et varie en fonction du protocole utilisé par la clinique. Votre médecin suivra votre situation de près afin de réduire la possibilité d'une grossesse multiple. La majorité des naissances (environ 80 %) sont uniques. Chez les femmes qui ont des grossesses multiples, la majorité donnent naissance à des jumeaux. Seules quelques femmes donnent naissance à trois bébés ou plus. Même en sachant cela, les grossesses uniques ou multiples ne sont pas garanties.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

GONAL-f est souvent utilisé avec d'autres médicaments afin de stimuler l'ovulation (p. ex., hCG et LH) et d'augmenter la réaction folliculaire. Si vous prenez un agoniste ou un antagoniste de la GnRH en combinaison avec GONAL-f, votre médecin pourrait décider de modifier la dose de GONAL-f. Aucune autre interaction médicamenteuse majeure n'a été signalée.

USAGE APPROPRIÉ DU MÉDICAMENT

Prenez toujours GONAL-f exactement comme votre médecin l'a indiqué. Vous devriez vérifier avec votre professionnel des soins de santé si vous avez des doutes à propos de la marche à suivre.

Dose recommandée

Chaque traitement est personnalisé. Votre médecin a soigneusement établi le traitement qui vous convient. En cours de traitement, les doses pourront varier de 75 à 450 UI, selon votre

condition médicale précise et votre réaction au médicament.

Surdose

Que dois-je faire si je m'injecte accidentellement plus que la dose prescrite de GONAL-f ?

L'incidence d'une surdose de GONAL-f n'est pas connue. Vous devriez contacter votre médecin si vous prenez davantage que la dose prescrite de GONAL-f.

Dose oubliée

Que dois-je faire si j'oublie de prendre GONAL-f ?

Si vous oubliez de prendre une dose, vous ne devez pas doubler la suivante. Contactez votre médecin pour des directives si vous oubliez de prendre une dose de GONAL-f.

Où dois-je injecter GONAL-f ?

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

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



COMMENT INJECTER GONAL-f

Un guide étape par étape

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

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

ÉLÉMENTS IMPORTANTS À RETENIR

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

- Il est recommandé d'injecter GONAL-f environ à la même heure chaque jour.
- Utilisez une surface de travail propre et nettoyez bien la peau avant l'injection.
- Vérifiez toujours la date d'expiration avant l'utilisation

— n'utilisez jamais GONAL-f s'il est expiré.

- Vérifiez le dosage et les directives de mélange.
- Assurez-vous d'utiliser les bonnes concentration et quantité de diluant.
- Vérifiez le médicament après la reconstitution — n'utilisez pas la solution si elle semble brouillée, décolorée ou grumeleuse.
- Faites la rotation des sites d'injection tous les jours.
- Vérifiez et consignez vos sites d'injection chaque jour.

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

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

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

1. PRÉPARATION

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

2. NETTOYAGE

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

3. PRÉPARATION DE LA SERINGUE PRÉ-REMPLE DE DILUANT

- Enlevez le capuchon qui recouvre l'extrémité de la seringue pré-remplie en le tournant délicatement.

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

Volumes de reconstitution

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

4. MÉLANGE DE GONAL-f, FLACONS UNIDOSES

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

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

- Tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut et frappez délicatement du doigt la seringue si vous y voyez des bulles d'air. Les bulles d'air se regrouperont dans la partie supérieure de la seringue. S'il n'y a pas de vide d'air dans la partie supérieure de la seringue, tirez le piston pour en obtenir un.
- Remettez le capuchon sur l'aiguille et tournez-la pour la retirer. Remplacez-la avec l'aiguille d'injection de ½ po, de calibre 25, 27 ou 29, munie du capuchon. Posez la seringue sur la surface propre.
- Ne vous préoccupez pas des petites bulles que vous n'arrivez pas à faire disparaître; elles n'auront aucune incidence. Lorsque vous inverserez la seringue, le vide d'air se trouvera près du piston. Ce vide fera en sorte que tout le médicament soit injecté. L'air restera dans la seringue.

6. PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

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

7. INJECTION DE LA SOLUTION

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

8. MISE AUX REBUTS DE TOUS LES ARTICLES UTILISÉS

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Y a-t-il des effets secondaires au traitement avec gonadotrophines ?

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

Les effets secondaires suivants ont été signalés avec l'utilisation de GONAL-f 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 point d'injection (comme de la douleur, une rougeur, un bleu, de l'enflure et/ou de l'irritation)
- Maux de tête
- Mal de ventre ou ballonnement
- Nausée, 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 médecin sera le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Afin d'éviter l'apparition du SHO, votre médecin surveillera étroitement votre réaction au GONAL-f. 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, 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.

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. Si vous ressentez des symptômes inhabituels ou des effets secondaires en prenant GONAL-f, il importe d'en faire part immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien. Il est conseillé aussi de discuter de la possibilité des effets secondaires avec votre médecin avant d'entreprendre le traitement.

ENTREPOSAGE DU MÉDICAMENT

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

Ne pas congeler.

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

Produit reconstitué

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

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la monographie intégrale du produit, préparée pour les professionnels des soins de santé, à :

EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, bureau 200
Mississauga ON L5K 2N6

Ce livret a été préparé par EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada

Dernière révision : octobre 2020