

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrGONAL-f<sup>MD</sup> Stylo prérempli**

Follitropine alfa injectable

300 UI/0,5 ml (22 µg/0,5 ml), 450 UI/0,75 ml (33 µg/0,75 ml)  
et 900 UI/1,5 ml (66 µg/1,5 ml) dans des stylos préremplis selon la masse

Standard pharmaceutique : norme du fabricant

Classification thérapeutique : gonadotrophine

EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada  
2695 North Sheridan Way, Suite 200  
Mississauga Ontario L5K 2N6  
Une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

<sup>MD</sup> Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

Date d'approbation initiale :  
19 août 2005

Date de révision :  
03 mai 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 224799

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PREMIÈRE PARTIE: INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> ..... | <b>3</b>  |
| <b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....                                    | <b>4</b>  |
| <b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....                                     | <b>13</b> |
| <b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....                                      | <b>13</b> |
| <b>SURDOSAGE</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....                                 | <b>15</b> |
| <b>CONSERVATION ET STABILITÉ</b> .....  | <b>17</b> |
| <b>INSTRUCTIONS SPÉCIALES CONCERNANT LA MANIPULATION</b> .....                | <b>18</b> |
| <b>PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....                    | <b>18</b> |
| <br>  |           |
| <b>DEUXIÈME PARTIE: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....                    | <b>19</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....                                   | <b>19</b> |
| <b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>DÉTAILS DE LA PHARMACOLOGIE</b> .....                                      | <b>26</b> |
| <b>PROFIL D'INNOCUITÉ</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | <b>33</b> |
| <br>  |           |
| <b>TROISIÈME PARTIE: INFORMATION POUR LES CONSOMMATRICES</b> .....            | <b>37</b> |

## GONAL-f<sup>MD</sup> Stylo prérempli

Follitropine alfa injectable

### PREMIÈRE PARTIE : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

#### RÉSUMÉ DE L'INFORMATION PRODUIT

| Voie d'administration  | Formats / concentration   | Ingrédients non médicinaux à incidence clinique   |
|------------------------|---|---|
| Injection sous-cutanée | Liquide dans un stylo prérempli<br><br>300 UI/0,5 ml (22 µg/0,5 ml),<br>450 UI/0,75 ml (33 µg/0,75 ml) et<br>900 UI/1,5 ml (66 µg/1,5 ml) | Sans objet.<br><br>Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir <i>PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i> . |

#### DESCRIPTION

GONAL-f<sup>MD</sup> (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 ( $\alpha$ ) et bêta ( $\beta$ ). 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<sup>MD</sup> est indiqué pour stimuler la croissance de follicules multiples chez la patiente ovulatoire désireuse de se prêter à une technique de reproduction assistée, telle que la fécondation in vitro. Afin de compléter la maturation folliculaire en l'absence de montée endogène de l'hormone lutéinisante (LH), il faut donner de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

GONAL-f<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>, il faut procéder à un examen gynécologique et endocrinologique détaillé qui doit comprendre une évaluation de l'anatomie pelvienne.
2. On doit éliminer la possibilité d'une insuffisance ovarienne primaire par le dosage de la gonadotrophine.
3. Il faut éliminer la possibilité d'une grossesse par un examen minutieux.
4. Vers la fin de leur vie reproductrice, les femmes sont davantage sujettes au cancer de l'endomètre ainsi qu'aux troubles anovulatoires. Avant d'entreprendre le traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup>, 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<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les femmes en présence de ce qui suit :

1. Taux élevés d'hormone folliculostimulante (FSH), indiquant une insuffisance ovarienne primaire.
2. Troubles thyroïdiens ou surrénaux non maîtrisés.
3. Lésion intracrânienne organique, comme une tumeur de l'hypophyse ou des tumeurs de l'hypothalamus.
4. Toute cause d'infécondité autre que l'anovulation, tel qu'il est mentionné sous la rubrique *INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE*, sauf chez les femmes aptes à se prêter à une technologie de reproduction assistée.
5. Saignement utérin anormal (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 excipients.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Généralités**

Il faut porter une attention bien particulière au diagnostic lorsque l'on choisit les candidates au traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup> (voir *INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE : Critères de sélection*).

GONAL-f<sup>MD</sup> est un médicament qui ne doit être utilisé que par les médecins qui ont une grande expérience des troubles de l'infécondité et de leur traitement. Il s'agit d'une substance gonadotrope puissante susceptible de provoquer des effets indésirables pouvant aller de bénins à

graves. Le traitement par gonadotrophines demande que les médecins et les professionnels de l'équipe de santé consacrent un certain temps aux sujets et disposent du matériel de surveillance approprié (voir *Suivi et épreuves de laboratoire*). L'emploi sûr et efficace de GONAL-f<sup>MD</sup> commande le suivi de la réponse ovarienne par échographie, réalisée seule ou conjointement avec le dosage de l'œstradiol sérique, effectué régulièrement.

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

Avant d'entreprendre le traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup>, les patientes doivent être informées de sa durée et des mesures de surveillance dont elles devront faire l'objet. Il faut leur faire part des effets indésirables possibles (voir *EFFETS INDÉSIRABLES*) ainsi que du risque de naissances multiples.

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

Pendant la formation des patientes pour l'auto-administration, il faut accorder une attention particulière aux instructions portant spécifiquement sur le stylo.

### **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, survient dans 20 % des cas où l'on utilise urofollitropine et hCG. Cette situation se résorbe normalement en deux ou trois semaines, sans intervention particulière. Elle est observée plus fréquemment chez les femmes présentant un syndrome ovarien polycystique.

Pour éviter autant que possible le risque d'un grossissement anormal des ovaires pendant le traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup>, la dose utile la plus faible doit être prescrite. Un suivi attentif de la réponse ovarienne réduira les risques d'hypertrophie.

Au moindre signe clinique d'une réponse ovarienne excessive (voir *Suivi 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 vives 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 lors d'une épreuve fonctionnelle hépatique, lesquelles peuvent s'accompagner d'altérations morphologiques hépatiques confirmées par biopsie, ont été rapportées en rapport avec le SHO.

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

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

Lors des essais cliniques portant sur des femmes ovulatoires infécondes recevant un traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup> 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 mutagenèse**

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir cancérigène de GONAL-f<sup>MD</sup>. Toutefois, la FSHh-r n'a présenté aucune activité mutagène lors d'une série de tests 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 fait état de néoplasmes de l'ovaire et de l'appareil reproducteur, bénins et malins, chez des femmes qui avaient suivi un traitement polymédicamenteux visant à traiter l'infécondité. On n'a pas encore établi si, pour les femmes infécondes, le traitement par gonadotrophines augmente ou non les risques de base pour ces tumeurs.

### **Complications pulmo-vasculaires**

Le paragraphe suivant décrit les graves événements médicaux signalés suivant 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. Thrombose ou 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.

### **Pharmacodépendance et tolérance**

On n'a fait état d'aucun cas d'abus du médicament ni de pharmacodépendance avec GONAL-f<sup>MD</sup>.

## **Fonction sexuelle et 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<sup>MD</sup>. Le risque de naissances multiples chez les patientes se prêtant à une technique de reproduction assistée dépend du nombre d'embryons mis en place. Chez d'autres patientes, le traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup> pourrait accroître l'incidence de naissances multiples, comme on l'a observé avec d'autres préparations de gonadotrophines. Avant d'amorcer le traitement, il faut informer la patiente et son partenaire des risques éventuels de naissances multiples. Afin de réduire au minimum le risque de grossesses multiples de nombre plus élevé, il est recommandé de surveiller soigneusement la réponse ovarienne.

Étant donné que les femmes souffrant d'infertilité qui se prêtent à une technique de reproduction assistée, notamment à la fécondation *in vitro*, présentent souvent des anomalies des trompes de Fallope, l'incidence des grossesses ectopiques pourrait être augmentée. 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 été menée auprès de femmes enceintes. Donné à une dose suffisamment élevée (> 5 UI/kg/jour), GONAL-f<sup>MD</sup> a entraîné une augmentation des décès, d'autres formes d'effets sur le fœtus et de la dystocie chez des rates et des lapines gravides, sans toutefois exercer d'effets tératogènes. Cependant, la pertinence clinique de ces données est limitée étant donné que GONAL-f<sup>MD</sup> 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.

**Mères 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<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les mères qui allaitent. Pendant l'allaitement, la sécrétion de prolactine peut fausser le pronostic de stimulation ovarienne.

**Pédiatrie :** GONAL-f<sup>MD</sup> est contre-indiqué pour une utilisation en pédiatrie.



**Gériatrie :** GONAL-f<sup>MD</sup> est contre-indiqué pour une utilisation en gériatrie.

**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.

**Suivi et épreuves de laboratoire**

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

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

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

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

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

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

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

**Risques professionnels**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les données concernant l'innocuité de GONAL-f<sup>MD</sup> proviennent d'études cliniques associées à 15 années de surveillance post-commercialisation.

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

L'un des effets indésirables les plus couramment signalés et aboutissant à une intervention clinique (p. ex., arrêt de GONAL-f<sup>MD</sup>, modification de la posologie ou nécessité de prendre simultanément d'autres médicaments pour traiter un symptôme lié à une réaction indésirable) a été le SHO grave et ses complications associées, notamment une torsion ovarienne, des manifestations thromboemboliques, un hémopéritoine et des affections pulmonaires (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

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

### **Effets indésirables pendant les essais cliniques**

*Étant donné qu'on mène les essais cliniques dans des conditions bien particulières, les réactions indésirables observées lors des essais cliniques ne reflètent pas forcément les taux observés en pratique médicale et on ne doit pas les comparer aux taux observés lors d'essais cliniques relatifs à un autre médicament. L'information portant sur les réactions indésirables observées au cours des essais cliniques se montre utile pour identifier les effets indésirables liés au médicament ainsi que le taux approximatif de leur apparition.*

### **Résumé des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et de la post-commercialisation**

Lors du programme de développement clinique de GONAL-f<sup>MD</sup>, on a exposé plus de 1 000 patientes à la FSHh-r. En plus de la population des essais cliniques, on estime que 580 000 à 1 700 000 patientes ont reçu de la FSHh-r au cours de la phase de post-commercialisation. Le résumé qui suit présente les effets indésirables signalés lors de l'utilisation de la FSHh-r au cours des essais cliniques et de la post-commercialisation. Ces données fournissent une description détaillée du profil d'innocuité de GONAL-f<sup>MD</sup>.

### **≥ 1 % (fréquents et très fréquents)**

#### **Troubles de la reproduction chez la femme :**

- kystes ovariens;
- hypertrophie légère à modérée des ovaires;
- sensibilité des seins;
- SHO léger à modéré.

#### **Troubles touchant le site d'injection :**

- réaction légère à grave au site d'injection (p. ex., douleur, rougeur, hématome, tuméfaction et(ou) irritation touchant le site d'injection).

#### **Organisme dans son ensemble, troubles généraux :**

- céphalées.

#### **Troubles du système gastro-intestinal :**

- Abdominales; douleur, distension, inconfort
- nausées;
- vomissements;
- diarrhée;
- crampes abdominales;
- ballonnements.

### **< 1 % (peu fréquents, rares et très rares)**

#### **Troubles de la reproduction chez la femme :**

- SHO grave;
- complications d'un SHO grave (voir la section concernant les avertissements et les précautions)

#### **Troubles vasculaires (extracardiaques) :**

- Thromboembolie

#### **Troubles du système respiratoire :**

- détresse 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

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

Les effets indésirables suivants signalés pendant le traitement par gonadotrophines sont énumérés par ordre décroissant de gravité potentielle :

1. complications pulmono-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 site d'injection;
9. sensibilité des seins;
10. céphalées;
11. symptômes dermatologiques (rash corporel, urticaire).

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

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

1. avortement spontané;
2. grossesse ectopique;
3. accouchement prématuré;
4. fièvre postpartale;
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<sup>MD</sup> et hCG lors d'essais cliniques. Dans le cadre d'une étude, une grossesse survenue après un traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup> et hCG qui s'était caractérisée par une absence apparente de grossesse intra-utérine a été interrompue en raison d'un syndrome suspecté d'anomalies congénitales; toutefois, aucun diagnostic défini n'a été posé.

Au cours d'essais cliniques visant à induire une stimulation préalable à la fécondation *in vitro*, on a signalé trois incidents d'anomalies chromosomiques et quatre malformations congénitales suivant le traitement par urofollitropine-hCG ou urofollitropine, Pergonal<sup>MD</sup> (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 de clomifène, la LH et l'hCG utilisés en conjonction avec GONAL-f<sup>MD</sup> peuvent augmenter la stimulation folliculaire, aussi faut-il faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont utilisés ensemble.

L'utilisation d'un agoniste ou d'un antagoniste de la GnRH pour induire une désensibilisation hypophysaire pourrait modifier la dose de GONAL-f<sup>MD</sup> nécessaire.

On n'a signalé aucune autre interaction médicamenteuse défavorable importante du point de vue clinique entre les médicaments d'une part, ou entre les médicaments et les aliments d'autre part, dans le cadre du traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup>.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Le traitement avec le stylo GONAL-f<sup>MD</sup> doit être entrepris sous la surveillance étroite d'un médecin qui possède une grande expérience dans le traitement des problèmes de fécondité.

Le stylo GONAL-f<sup>MD</sup> est destiné à l'administration sous-cutanée.

### **Posologie recommandée et modification de la posologie**

La dose de GONAL-f<sup>MD</sup> destinée à stimuler la croissance folliculaire doit être individualisée selon les besoins de chaque patiente et en fonction de l'indication particulière. Pour éviter autant que possible le risque d'un grossissement anormal des ovaires pendant le traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup>, la dose utile la plus faible doit être prescrite. Poursuivre l'administration sous-cutanée de GONAL-f<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> sont celles qui sont en vigueur pour le traitement avec la FSH urinaire. L'évaluation clinique de GONAL-f<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> à la FSH urinaire, GONAL-f<sup>MD</sup> s'est révélé plus efficace que la FSH urinaire en ce sens que les conditions pré-ovulatoires ont pu être réalisées avec une dose totale plus faible et en une période de traitement plus courte.

Pendant le cycle de traitement, les doses pourront varier de 75 à 450 UI en fonction de l'indication particulière et de la réponse individuelle au traitement. Pour achever la croissance

folliculaire et obtenir une ovulation en l'absence de montée endogène de LH, il faut donner de la hCG lorsque le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante. En cas d'une hypertrophie anormale des ovaires ou d'une douleur abdominale importante, cesser le traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup>, ne pas administrer de hCG et demander à la patiente d'éviter toute relation sexuelle jusqu'à la fin du cycle. Ces mesures permettent de réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et, en cas d'ovulation spontanée, de réduire le risque de grossesse multiple. Bien que le schéma posologique varie d'un sujet à l'autre, les schémas thérapeutiques types qui suivent sont présentés à titre explicatif.

### **Techniques de reproduction assistée**

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

En présence d'une suppression des taux de gonadotrophines endogènes rappelant un état hypogonadotrope chez des patientes se prêtant à une technique de reproduction assistée, il faut entreprendre le traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup> à raison d'une dose de 225 UI par jour, administrée par voie sous-cutanée. Poursuivre le traitement jusqu'à ce que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, comme l'attestera l'échographie seule ou réalisée conjointement avec un dosage de l'œstradiol sérique. Selon la réponse de la patiente au traitement, on peut envisager un ajustement de la dose après cinq jours. Toute modification posologique subséquente ne doit pas être effectuée plus fréquemment qu'à des intervalles de 3 à 5 jours, et toute augmentation de la dose ne doit alors pas dépasser un palier de 37,5 à 150 UI. Les doses supérieures à 450 UI par jour sont généralement déconseillées. Comme précédemment, une fois que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, administrer la hCG afin d'induire la maturation folliculaire complète en préparation pour la récupération d'ovocytes.

### **Induction de l'ovulation**

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

Chez toutes les patientes, on recommande de commencer le traitement à la dose quotidienne de 75 UI de GONAL-f<sup>MD</sup>, administrée par voie sous-cutanée. On peut envisager une augmentation de la dose par paliers de 37,5 UI après 14 jours. Au besoin, d'autres augmentations de la dose de

la même magnitude peuvent être faites tous les sept jours. Le traitement ne doit pas durer plus de 35 jours, à moins qu'une augmentation de l'œstradiol n'indique un développement folliculaire imminent. Une fois que le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante, administrer la hCG afin d'induire la maturation folliculaire complète et d'obtenir une ovulation. Il convient alors d'encourager la patiente à avoir des relations sexuelles régulières, à raison d'au moins trois fois par semaine à partir du jour qui précède l'administration de la hCG et jusqu'à ce qu'il soit évident que l'ovulation s'est produite.

S'il y a signe d'ovulation, mais non de grossesse, répéter ce schéma posologique pendant au moins deux autres cycles avant d'augmenter la dose quotidienne de GONAL-f<sup>MD</sup> à 150 UI pendant 7 à 12 jours. Comme précédemment, il faut administrer la hCG lorsque le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante. Il n'est habituellement pas recommandé d'administrer des doses plus élevées.

### **Oubli d'une dose**

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

### **Administration**

Chaque stylo GONAL-f<sup>MD</sup> est conçu pour administrer par voie sous-cutanée des doses multiples de la solution GONAL-f<sup>MD</sup>.

## **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<sup>MD</sup>. 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<sup>MD</sup> 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**

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

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

### **Pharmacocinétique**

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

**Tableau 1 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la FSHh-r chez des femmes volontaires en bonne santé (étude 5007)**

|                                      | <b>C<sub>max</sub> (UI/L)</b> | <b>T<sub>1/2</sub> (h)</b> | <b>SSC<sub>0-∞</sub><br/>UI-hr/l</b> | <b>Clairance<br/>(L/h)</b> | <b>Volume de<br/>distribution<br/>V<sub>dss</sub> (L)</b> |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Dose unique<br/>i.v. (150 UI)</b> | 32 ± 10                       | 14 ± 7                     | 274 ± 71                             | 0,6 ± 0,2                  | 10 ± 6  |
| <b>Dose unique<br/>i.v. (300 UI)</b> | 59 ± 18                       | 17 ± 3                     | 598 ± 126                            | 0,6 ± 0,1                  | 11 ± 6  |



**Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la FSHh-r chez des femmes volontaires en bonne santé (étude 5117)**

|   | $C_{max}$ (UI/l)                             | $T_{1/2}$ (h) | SSC<br>UI-hr/l        | Clairance<br>(L/h) | Volume de<br>distribution<br>$V_{dss}$ (L) |
|---|--|---------------|-----------------------|--------------------|--|
| <b>Dose unique<br/>i.v. (150 UI)</b>          | 33 ± 9                                       | 15 ± 5        | 286 ± 78              | 0,6 ± 0,2          | 9 ± 3                                      |
| <b>Dose unique<br/>i.m. (150 UI)</b>          | 3 ± 1  | 50 ± 27       | 206 ± 66              | ---                | ---  |
| <b>Dose unique<br/>s.-c. (150 UI)</b>         | 3 ± 1  | 24 ± 11       | 176 ± 87              | ---                | ---  |
| <b>Dose multiple<br/>s.-c. (7x150<br/>UI)</b> | 4 ± 1 <sup>(1)</sup><br>9 ± 3 <sup>(2)</sup> | 24 ± 8        | 187 ± 61 <sup>#</sup> | ---                | ---  |

#  $SSC_{144-168}$  à l'état d'équilibre (après la 7<sup>e</sup> dose journalière s.-c.)

(1) Après la première dose

(2) Après la dernière dose

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

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

### **Populations et affections particulières**

On n'a pas mené d'études portant sur des populations ou des affections particulières.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

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

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

Ne pas utiliser le stylo prérempli GONAL-f<sup>MD</sup> si la solution est trouble ou contient des particules.

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

Garder en lieu sûr hors de portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date d'expiration.

## **INSTRUCTIONS SPÉCIALES À PROPOS DE LA MANIPULATION**

Ne pas administrer la solution GONAL-f<sup>MD</sup> si elle est trouble ou contient des particules.

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

Jeter les aiguilles usagées immédiatement après l'injection.

Tout produit restant ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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

Le stylo GONAL-f<sup>MD</sup> est offert dans les concentrations et conditionnements suivants :

- 300 UI/0,5 ml (22 µg/0,5 ml) rempli selon la masse : 1 stylo prérempli et 8 aiguilles à utiliser avec le stylo pour une administration sous-cutanée;
- 450 UI/0,75 ml (33 µg/0,75 ml) rempli selon la masse : 1 stylo prérempli et 12 aiguilles à utiliser avec le stylo pour une administration sous-cutanée;
- 900 UI/1,5 ml (66 µg/1,5 ml) rempli selon la masse : 1 stylo prérempli et 20 aiguilles à utiliser avec le stylo pour une administration sous-cutanée.

Chaque stylo contient également les ingrédients non-médicinaux suivants : phosphate disodique dihydraté, L-méthionine, m-crésol, acide phosphorique, poloxamère 188, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium, sucrose et eau pour injection.

Les éléments du stylo prérempli ne contiennent pas de latex.

## DEUXIÈME PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

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

Dénomination chimique : follitropine alfa pour injection, origine ADN recombinant (FSHh-r)

Poids moléculaire : sous-unité  $\alpha$  — 14 Kd      sous-unité  $\beta$  — 17 Kd

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

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

Asn : sites de N-glycosylation

Propriétés physicochimiques pertinentes :

La FSHh-r est composée de deux constituants protéiniques, non identiques et sans liaison covalente, appelés sous-unités alpha ( $\alpha$ ) et bêta ( $\beta$ ). La sous-unité  $\alpha$  est composée de 92 acides aminés porteurs de deux groupements glucidiques liés à Asn-52 et à Asn-78. La sous-unité  $\beta$  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  $\alpha$  et  $\beta$  de la FSH.

pH : 6 à 8

## ESSAIS CLINIQUES

### Hyperstimulation ovarienne continue associée aux techniques de procréation médicalement assistée

#### Fécondation in vitro

Deux études de phase III ont comparé l'efficacité clinique et l'innocuité de 75 UI de GONAL-f<sup>MD</sup> (follitropine alfa pour injection) et de 75 UI de Metrodin HP (FSHh-u HP). La conception prospective randomisée de ces deux études était similaire.

#### Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

**Tableau 3 : Résumé de l'aspect démographique des patientes des essais cliniques associés aux techniques de reproduction assistée**

| N° d'étude           | Organisation de l'essai   | Posologie, voie d'administration et durée   | Sujets de l'étude (n = nombre randomisé) | Âge moyen (ET)                                  | Sexe    |
|----------------------|---|---|--|---|---------|
| Bergh (étude 8237)   | Étude prospective, à simple insu, randomisée, en parallèle, multicentrique. | 150 UI/jour pendant les 6 premiers jours. Ajustements de la dose aux jours 7 et 9 selon la réponse ovarienne. | 235                                      | 32,0 ± 3,5 (FSHh-r)<br>31,2 ± 5,3 (Metrodin HP) | Féminin |
| Frydman (étude 8407) | Étude prospective, à double insu, randomisée, en parallèle, multicentrique. | 150 UI/jour pendant les 6 premiers jours. Ajustements de la dose aux jours 7 et 9 selon la réponse ovarienne. | 278                                      | 31,4 ± 3,5 (FSHh-r)<br>31,2 ± 4,0 (Metrodin HP) | Féminin |

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

## Résultats de l'étude

**Tableau 4 : Résultats de l'étude 8237 (Bergh) sur une hyperstimulation ovarienne contrôlée préalable aux techniques de reproduction assistée**

| Critère d'évaluation primaire     | GONAL-f <sup>MD</sup> 75 UI | Metrodin HP 75 UI | Valeur p |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------|----------|
| Ovocytes récupérés (moyenne ± ET) | 12,2 ± 5,5                  | 7,6 ± 4,4         | < 0,001  |

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

On a stimulé 235 patientes au total, 119 patientes dans le groupe GONAL-f<sup>MD</sup> et 116 dans le groupe Metrodin HP.

Deux cent vingt et une patientes ont reçu de la hCG et ont donc été incluses dans l'analyse de l'efficacité. Cent dix-neuf d'entre elles (100 %) faisaient partie du groupe GONAL-f<sup>MD</sup> et 102 (87 %), du groupe Metrodin HP.

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

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

**Tableau 5 : Résultats des caractéristiques de stimulation et de gamète (étude 8237)**

| Paramètre   | GONAL-f <sup>MD</sup> | FSHh-u HP     | Valeur p |
|---|-----------------------|---------------|----------|
| Nbre de patientes randomisées                           | 119                   | 116           |          |
| Nbre de patientes recevant la hCG                       | 119                   | 102           |          |
| Nbre de journées de traitement avec la FSH              | 11,0 ± 1,6            | 13,5 ± 3,7    | < 0,001  |
| Nbre d'ampoules FSH (équival. 75 UI)                    | 21,9 ± 5,1            | 31,9 ± 13,4   | < 0,001  |
| Follicules > 10 mm jour de hCG                          | 12,7 ± 4,9            | 8,4 ± 4,2     | 0,002    |
| E2 (nmol/l) jour de hCG                                 | 6,55 ± 5,75           | 3,95 ± 3,90   | < 0,001  |
| Ovocytes récupérés                                      | 12,2 ± 5,5            | 7,6 ± 4,4     | < 0,001  |
| Nbre d'ovocytes ayant atteint la maturité nucléaire (%) | 634 (83)              | 323 (79)      | n.s.     |
| 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 avec transfert d'embryons (%)         | 111/119 (93,3)        | 89/116 (76,7) |          |

**Tableau 6 : Résultats de l'étude 8407 (Frydman) sur une hyperstimulation ovarienne contrôlée préalable aux techniques de reproduction assistée**

| Critère d'évaluation primaire     | GONAL-f <sup>MD</sup> 75 UI | Metrodin HP 75 UI | Valeur p |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------|----------|
| Ovocytes récupérés (moyenne ± ET) | 11,0 ± 5,9                  | 8,8 ± 4,8         | 0,044    |

Deux cent soixante dix-huit (278) patientes ont été inscrites dans cette étude : 139 ont été randomisées dans le groupe GONAL-f<sup>MD</sup> et 139 dans le groupe Metrodin HP. On a inclus toutes les patientes randomisées qui ont reçu de la hCG (246 : 130 dans le groupe GONAL-f<sup>MD</sup> et 116 dans le groupe Metrodin HP) pour l'analyse de l'efficacité, à l'exception du critère de grossesse que l'on a analysé par la suite dans les populations suivantes : patientes commençant la FSH, patientes chez lesquelles on a récupéré les ovocytes et patientes ayant eu un transfert d'embryons.

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

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

**Tableau 7 : Résultats des caractéristiques de stimulation et de gamète (étude 8407)**

| Paramètre   | GONAL-f <sup>MD</sup> | 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 avec la FSH                       | 11,7 ± 1,9            | 14,5 ± 3,3  | < 0,001  |
| Nbre d'ampoules FSH (équival. 75 UI)                          | 27,6 ± 10,2           | 40,7 ± 13,6 | < 0,001  |
| Follicules > 12 mm jour de hCG                                | 12,1 ± 5,2            | 10,5 ± 4,6  | 0,004    |
| Ovocytes récupérés  | 11,0 ± 5,9            | 8,8 ± 4,8   | 0,044    |
| Maturité nucléaire des ovocytes + nbre de 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 avec transfert d'embryons/ayant reçu la hCG | 116 (89 %)            | 98 (84 %)   |          |
| Nbre d'embryons transférés/cryoconservés                      | 3,5 ± 2,8             | 2,6 ± 2,2   | 0,009    |
| Nbre de grossesses en cours/cycles entrepris                  | 25 (18 %)             | 25 (18 %)   | n.s.     |
| % de grossesses multiples                                     | 9                     | 7           | n.s.     |

Les deux études confirment que la FSHh-r est plus efficace que la FSHh-u HP pour ce qui est de l'induction de l'ovulation chez les femmes se prêtant à une technique de

reproduction assistée. Par rapport aux patientes ayant reçu la FSHh-u HP, celles à qui l'on a donné le produit recombinant avaient besoin de moins de jours de traitement et d'une dose totale de FSH plus faible pour atteindre le critère d'administration de la hCG.

## Induction de l'ovulation

### Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

**Tableau 8 : Résumé de l'aspect démographique des patientes des essais cliniques avec IO**

| N° d'étude | Organisation de l'essai  | Posologie, voie d'administration et durée  | Sujets de l'étude (n = nombre randomisé) | Âge moyen (ET)                                    | Sexe    |
|------------|--|--|--|---|---------|
| Étude 5642 | Étude de phase III, ouverte, randomisée, comparative, en parallèle, multicentrique | Dose de départ de 75 UI aux jours 3 à 5. Ajustements de la dose tous les 7 jours avec 37,5 UI aux 7 jours, pas avant le jour 14. | 222                                      | 29,3 +/- 3,2 (FSHh-r)<br>29,1+ 3,6 (Metrodin HP)  | Féminin |
| Étude 5727 | Étude de phase III, ouverte, randomisée, comparative, en parallèle, multicentrique | Dose de départ de 75 UI aux jours 3 à 5. Ajustements de la dose tous les 7 jours avec 37,5 UI aux 7 jours, pas avant le jour 14. | 232                                      | 29,3 +/- 3,7 (FSHh-r)<br>30,0 + 3,4 (Metrodin HP) | Féminin |

Les deux études ont recruté la même population : femmes âgées de 18 à 39 ans; présentant un dysfonctionnement ovulatoire : anovulation ou oligo-ovulation avec absence d'ovulation ou de conception après au moins 3 mois de traitement avec citrate de clomifène; IMC inférieur à 35.

### Résultats de l'étude

**Tableau 9 : Résultats de l'étude 5642 avec IO**

| Critères d'évaluation primaire | Valeur associée et signification statistique pour GONAL-f <sup>MD</sup> à des posologies spécifiques | Valeur associée pour Metrodin HP (HP-u) |
|--------------------------------|--|---|
| Taux cumulatif d'ovulation     | 88 % (p = 0,071)   | 95 %                                    |

Le taux d'ovulation constituait le paramètre d'efficacité primaire. Le premier cycle de traitement a enrôlé 222 patientes, 110 d'entre elles ont reçu GONAL-f<sup>MD</sup> et 112 ont reçu Metrodin HP. Dans l'étude GF 5642, le taux cumulatif d'ovulation pour les groupes de traitement GONAL-f<sup>MD</sup> et Metrodin HP était respectivement de 84 % et de 91 %. Cette différence n'est pas significative sur le plan statistique. La différence de taux cumulatif d'ovulation entre les groupes Metrodin HP et GONAL-f<sup>MD</sup> montrait un intervalle de

confiance de 95 % de [-1,3 %; 16,17 %], ce qui est inférieur à la limite de 20 % définie comme la différence acceptable sur le plan clinique entre deux groupes de traitement. Au cours de cette étude, 75 patientes ont accouché d'au moins un enfant, 31 (28 %) dans le groupe GONAL-f<sup>MD</sup> et 44 (39 %) dans le groupe Metrodin HP. On n'a pas remarqué de différence significative sur le plan statistique entre ces deux groupes de traitement. Le taux global de grossesse multiple était de 6 % et de 14 % dans les groupes GONAL-f<sup>MD</sup> et Metrodin HP, respectivement.

**Tableau 10 : Résultats de l'étude 5727 avec IO**

| Critères d'évaluation primaire | Valeur associée et signification statistique pour GONAL-f <sup>MD</sup> à des posologies spécifiques | Valeur associée et signification statistique pour Metrodin HP (HP-u) |
|--------------------------------|--|--|
| Taux cumulatif d'ovulation     | 88 % (n.s.)  | 95 % (n.s.)  |

La deuxième étude a montré des résultats similaires en matière de critère d'efficacité. Le taux d'ovulation chez les patientes pour lesquelles on connaissait le résultat de l'ovulation était de 88 % dans le groupe GONAL-f<sup>MD</sup> et de 95 % dans le groupe Metrodin HP. Cette différence n'est pas significative sur le plan statistique. La différence de taux d'ovulation entre les groupes GONAL-f<sup>MD</sup> et Metrodin HP montrait un intervalle de confiance unilatéral de (-12,8 %, ∞). La valeur absolue de cette différence étant inférieure à la valeur spécifiée de 20 %, elle confirme que le taux d'ovulation pour les patientes traitées avec GONAL-f<sup>MD</sup> est aussi bon et du même ordre que le taux d'ovulation des patientes traitées avec Metrodin HP.

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

### Études de biodisponibilité comparative

#### Étude IMP23572

##### Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

**Tableau 11 : Résumé de l'aspect démographique des patientes de l'étude clinique 23572**

| N° d'étude  | Organisation de l'essai             | Posologie, voie d'administration et durée   | Sujets de l'étude (n = nombre randomisé) | Âge moyen (ET) | Sexe                |
|-------------|-------------------------------------|---|--|----------------|---------------------|
| Étude 23572 | Étude de phase I, ouverte, croisée. | 2 injections uniques de 300 UI de FSHh-r (lyophilisée ou liquide) par voie s.-c. à 7 jours d'intervalle | 39                                       | 18 à 45 ans    | Féminin et masculin |



## Résultats de l'étude

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

**Tableau 12 : Tableau résumant les paramètres de biodisponibilité comparative**

| <b>FSHh-r</b><br><b>(multidose contre unidose lyophilisée)</b><br><b>Résultats de données mesurées</b><br><b>Moyenne géométrique</b><br><b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b> |                                 |  |  |  |
|---|---------------------------------|--|--|--|
| Paramètre   | FSHh-r multidose liquide (Test) | FSHh-r unidose lyophilisée (Référence) | Ratio des moyennes géométriques (%) (après correction pour la puissance) | Intervalle de confiance de 90 % (après correction pour la puissance) |
| SSC <sub>T</sub><br>(UI·h/L)  | 487,8                           | 544,6                                  | 104 %  | 99 % à 111 %   |
|   | 499,9 (22,3)                    | 552,8 (18,6)                           |  |  |
| SSC <sub>I</sub><br>(UI·h/L)  | 544,6                           | 614,0                                  | Non évalué   | Non évalué   |
|   | 564,1 (25,8)                    | 634,0 (24,4)                           |  |  |
| C <sub>MAX</sub><br>(UI/L)  | 6,7                             | 7,5                                    | 105 %  | 100 % à 109 %  |
|   | 6,9 (25,3)                      | 7,7 (24,0)                             |  |  |
| T <sub>MAX</sub><br>(h)   | 15 (6 à 48)                     | 12 (4 à 48)                            |  |  |
| T <sub>½</sub><br>(h)   | 36,1 (56,8)                     | 37,5 (60,9)                            |  |  |

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

## DÉTAILS DE LA PHARMACOLOGIE

### Animal

#### **Pharmacodynamique**

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

#### *In vitro*

Dans une étude *in vitro* employant la membrane de testicules de veau, la FSHh-r avait les mêmes caractéristiques de fixation au récepteur testiculaire de la FSH que les normes de référence de la FSH hypophysaire humaine (préparation FSHh-1-3 de l'US NIADDK et 1<sup>re</sup> 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'oestradiol dans des granulosas ovariennes isolées.

#### *In vivo*

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

#### **Pharmacocinétique**

Chez le rat, on a mené des études d'ADME portant sur l'administration d'une dose unique et de doses répétées de FSHh-r marquée par la substance <sup>125</sup>I et administrée par voies sous-cutanée (s.-c.) et intraveineuse (i.v.). La biodisponibilité de la dose s.-c. était semblable à celle qui était obtenue après l'administration i.v., mais son élimination était plus lente. La radioactivité était répartie en fortes concentrations dans la glande thyroïde, les voies gastro-intestinales, les reins et les ovaires. La radioactivité était répartie dans le fœtus comme dans un tissu non ciblé, avec des concentrations inférieures à celles que l'on trouve dans le plasma maternel, et on a aussi noté de la radioactivité dans le lait des rates allaitantes. De la FSHh-r-<sup>125</sup>I intacte est demeurée présente dans le plasma pendant une période allant jusqu'à 24 heures après son administration, mais dans l'urine, on n'a retrouvé qu'une série de produits radioactifs de plus petite taille, probablement des

fragments de peptides. Les reins semblaient être la voie d'excrétion principale. Il n'y avait pas de différences importantes entre les mâles et les femelles, ni entre les femelles gravides et non gravides.

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

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

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

## **Homme**

### **Pharmacodynamique**

On a évalué la dynamique de la FSHh-r chez 12 femmes volontaires en bonne santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative. On a divisé l'étude en deux parties. Dans la partie I, on a administré la FSHh-r selon une séquence croisée et équilibrée par ordre randomisé en dose unique de 150 UI, à trois reprises : i.v., i.m. et s.-c. Ces administrations ont été séparées par une période de sevrage thérapeutique d'une semaine. Dans la partie II, chaque sujet a reçu une dose s.-c. quotidienne de 150 UI de FSHh-r sur une période de sept jours. On a évalué la 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 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 quand 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 bonne santé dont l'hypophyse avait subi une régulation négative, et il s'agissait d'une étude croisée randomisée pour comparer la pharmacocinétique de 150 UI de Metrodin (urofollitropine injectable), de 150 UI de Fertinorm HP (hormone folliculo-stimulante hautement purifiée) et de 150 UI et de 300 UI de FSHh-r données par voie intraveineuse.

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

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

## PROFIL D'INNOCUITÉ

### Toxicité aiguë

Le Tableau 13 ci-dessous résume les études à dose unique sur la toxicité menées avec la FSHh-r.

**Tableau 13 : Études sur la toxicité aiguë**

| Espèce Souche        | Nbre/ sexe/groupe | Voie  | Dose (UI/kg)        | DL <sub>50</sub> (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 2 000 UI/kg de FSHh-r, bien qu'il se soit produit des signes de toxicité hépatique transitoire après l'administration de l'agent de contrôle, la FSHh-u. Dans les études sur les singes, on a observé des modifications ovariennes et endométriales, mais on considère ces constatations comme étant associées à l'action pharmacologique du composé.

### **Toxicité de doses répétées**

On a mené un total de sept études sur la toxicité de doses répétées avec la FSHh-r. Le Tableau 14 ci-dessous fournit un résumé de ces études.

**Tableau 14 : Études sur la toxicité de doses répétées de 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<br>FSHh-u : 100                        | 4                | 4                         |
|                      | 15  | s.-c. | FSHh-r : 0, 300, 1000<br>hMG: 1000                             | 4                | 2                         |
|                      | 18  | s.-c. | FSHh-r : 0, 10, 100,<br>1000                                   | 13               | 4                         |
| Chien (Beagle)       | 2   | i.v.  | FSHh-r : 0, 20, 100<br>FSHh-u : 20, 100<br>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<br>FSHh-u : 100                        | 4                | 4                         |
|                      | 5   | i.m.  | FSHh-r : 0, 300, 1000<br>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,<br>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, l'appareil génital et les glandes mammaires, observés principalement chez les femelles qui ont reçu entre 30 et 100 UI/kg/jour. Ces changements étaient liés à l'activité pharmacologique de l'hormone injectée à des doses élevées sur une période prolongée. Dans l'étude de 4 semaines à des doses élevées et dans l'étude de 13 semaines, on a observé une atrophie des gonades et des organes sexuels secondaires et ce, principalement chez les femelles. Ces constatations pourraient être liées à la production d'inhibine, ainsi qu'à l'inactivation de la FSH exogène provoquée par les concentrations élevées d'anticorps anti-FSH observées chez les rats en moins de quatre semaines de traitement en raison de l'injection d'une protéine étrangère. Cela concorde aussi avec le fait que les niveaux de FSH sériques diminuaient alors que l'on poursuivait le traitement.

Chez le chien, les niveaux de FSH sérique mesurés pendant le dosage ont confirmé qu'il y avait eu une exposition importante, donc l'étude constituait un test valable des effets de

la FSHh-r. On n'a observé aucune mortalité suivant l'administration de 20 ou 100 UI/kg/jour pendant 4 semaines. Le poids corporel n'a pas été affecté par le traitement et l'on n'a observé aucun signe de toxicité générale ni de réactions locales aux sites d'injection. Les modifications prédominantes étaient liées à l'activité pharmacologique du composé sur les systèmes de reproduction des animaux et ce, autant chez les mâles que chez les femelles. À la dose plus élevée de 100 UI/kg/jour, on a également observé une légère inflammation aiguë du foie chez l'une des femelles traitées.

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

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

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

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

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

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

### **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 l'homme. On a également mené le segment II chez les lapins en tant qu'espèce ne faisant pas partie des rongeurs. Les doses de FSHh-r employées pour toutes les études étaient de 5, 40 et 320 UI/kg/jour en comparaison avec la hMG à la dose de 320 UI/kg/jour. La dose de FSHh-r la plus élevée était d'environ 100 fois la dose clinique et on s'attendait à ce qu'elle exerce des effets profonds sur la reproduction.

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

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

### **Autres études**

Bien que la tolérance locale de la FSHh-r ait été évaluée dans les études sur la toxicité aiguë et la toxicité 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 dirigés contre la FSH humaine lors de l'administration de cette dernière aux animaux. Il est probable que la FSHh-r la plus pure soit à l'origine de la réponse plus faible observée. On considère que ces constatations n'ont pas d'incidence clinique.

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



## BIBLIOGRAPHIE

1. Chuong CJ et al. Successful pregnancy after treatment with recombinant human follicle stimulating hormone. *Lancet*. 1993;341(8852):1101.
2. Devroey P et al. Recombinant follicle stimulating hormone. *Assisted Reprod Rev*. 1994;4(1):2-9.
3. Germond M et al. Successful in-vitro fertilization and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH. *Lancet*. 1992;339(8802):1170.
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*. 1993;60(4):724-726.
5. le Cotonnec JY et al. Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH). I. Comparative pharmacokinetics with urinary human FSH. *Fertil Steril*. 1994;61(4):669-678.
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*. 1994;61(4):679-686.
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*. 1994;61(4):687-695.
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), Annual Meeting Program Supplement. *Am Fertil Soc Suppl*. 1993:S50-S51.
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*. 1993;21(1):144-150.
10. Bergh C et al. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; GONAL-f<sup>®</sup>) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): Results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum. Reprod*. 1997; 12(10):2133-3139.
11. Frydman R et al. A double-blind, randomised study comparing the efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH/ GONAL-f<sup>®</sup>) and highly purified urinary FSH (u-hFSH HP/Metrodin HP) in inducing

- superovulation in women undergoing assisted reproduction techniques (ART). Hum. Reprod. ESHRE Annual General Meeting Abstract. 1998.
12. Khalaf Y et al. The relative clinical efficacy of recombinant follicle stimulating hormone to the highly purified urinary preparation. Hum. Reprod. ESHRE Annual General Meeting Abstract. 1998.
  13. Camier B, et al. A multicentre, prospective, randomized study to compare a low dose protocol versus conventional administration of recombinant human follicle stimulating hormone (GONAL-f<sup>®</sup>) in normo-responder women undergoing IVF/ICSI. Hum. Reprod. ESHRE Annual General Meeting Abstract. 1998
  14. Serono Technical Report GF5642. A phase III, open, randomised, multicentre study to compare the safety and efficacy of recombinant human Follicle Stimulating Hormone (GONAL-f<sup>®</sup>) administered subcutaneously with that of urinary human Follicle Stimulating Hormone (Metrodin) given intramuscularly, to induce ovulation in WHO Group II anovulatory infertile women. Data on file. 1995.
  15. Serono Technical Report GF5727. A phase III, open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the safety and efficacy of recombinant human Follicle Stimulating Hormone (GONAL-f<sup>®</sup>) administered subcutaneously with urinary human Follicle Stimulating Hormone (Metrodin) given intramuscularly, to induce ovulation in oligo-anovulatory (WHO Group II) infertile women. Data on file. 1997.
  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. Fertil Steril. 1995; 63(4):729-733.
  17. Aboulghar M et al. Recombinant follicle-stimulating hormone in the treatment of patients with history of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil. Steril. 1996;66(5):757-760.
  18. Hedon B 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 Porphyrias. 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 Porphyrin. *Quart. Journal of Medicine*. 1990; 276: 355-363.
22. Sixel-Dietrich F., Doss M. Hereditary Uroporphyrinogen-Decarboxylase Deficiency Predisposing Porphyrin Cutanea Tarda (Chronic Hepatic Porphyrin) in Females After Oral Contraceptive Medication. *Arch Dermatol Res*. 1985; 278: 13-16.
23. 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.
24. Rizk B., Smitz J. Ovarian Hyperstimulation Syndrome after Superevolution using GnRH Agonists for IVF and Related Procedures. *Human Reproduction*. 1992; 7: 320-327.
25. Binder H., Dittrich 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.
26. Mathur R., Evbuomwan I., Jenkins J. Prevention and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2005; 15: 132-138.
27. Rizk B. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Progress in Obstetrics & Gynaecology*. 311-349.
28. Delvigne A. Epidemiology and Pathophysiology of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Assisted Reproductive Technologies*. 149-162.
29. 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.
30. Jenkins JM., Drakeley AJ., Mathur RS. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. 2006; 5: 1-11.
31. Al-Shawaf T., Grudzinski J.G. Prevention and Treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2003; 17: 249-261.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Part II Clinical Endocrinology. Amenorrhea. Pages 401-420.
37. Company Core Safety Information. December 3, 2009.

## TROISIÈME PARTIE : INFORMATION POUR LES CONSOMMATRICES

### Stylo GONAL-f<sup>MD</sup> (follitropine alfa injectable)

L'information présentée ci-dessous constitue la troisième partie de la « Monographie de produit » en trois parties publiée lorsque le stylo GONAL-f<sup>MD</sup> a été approuvé aux fins de vente au Canada, et s'adresse spécifiquement aux consommatrices. Il ne s'agit que d'un résumé qui ne contient pas toute l'information sur le stylo GONAL-f<sup>MD</sup>. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

Ce dépliant est conçu pour vous aider à vous auto-administrer la solution pour injection GONAL-f<sup>MD</sup> à l'aide du stylo prérempli, et pour répondre aux nombreuses questions que vous pourriez vous poser au sujet de l'infertilité et du traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup>.

### RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT

#### Qu'est-ce que GONAL-f<sup>MD</sup> ?

GONAL-f<sup>MD</sup> consiste en de l'hormone folliculostimulante (FSH) ne contenant pas de protéines urinaires; la FSH stimule la croissance des ovocytes (ovules) chez les femmes. GONAL-f<sup>MD</sup> consiste en une forme de FSH hautement purifiée d'origine ADN humain recombinant, produite grâce à une technologie de pointe et dont l'on a prouvé l'efficacité et l'innocuité au cours d'études cliniques.

Elle est fournie sous forme de liquide dans un stylo prérempli, pour une administration facile sous la peau (injection sous-cutanée).

GONAL-f<sup>MD</sup> appartient à un groupe de médicaments appelés «gonadotrophines».

#### Dans quels cas utilise-t-on GONAL-f<sup>MD</sup> ?

On utilise GONAL-f<sup>MD</sup> (follitropine alfa pour injection) pour stimuler la maturation folliculaire chez les patientes ovulatoires se prêtant à une technique de reproduction assistée, telle que la fécondation *in vitro* (FIV). Pour achever la maturation folliculaire, il faut donner une autre hormone, la hCG (gonadotrophine chorionique humaine).

On utilise également GONAL-f<sup>MD</sup> pour stimuler la maturation folliculaire chez certaines patientes ayant un cycle menstruel irrégulier ou absent. Pour achever la maturation folliculaire, il faut donner une autre hormone, la hCG.

#### Quelles sont les contre-indications de GONAL-f<sup>MD</sup> ?

Vous **ne** devez **pas** utiliser GONAL-f<sup>MD</sup> si vous :

- avez un niveau élevé de FSH indiquant une insuffisance ovarienne prématurée;
- 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<sup>MD</sup>;

- êtes enceinte ou si vous allaitez;
- êtes atteinte d'une hypertrophie ovarienne ou d'un kyste autre que ceux associés à la maladie de Stein-Leventhal (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).

#### Comment administre-t-on GONAL-f<sup>MD</sup> ?

En raison de son taux élevé de pureté, GONAL-f<sup>MD</sup> 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 administrer vous-même les injections en privé et dans le confort de votre foyer.

#### Pourquoi GONAL-f<sup>MD</sup> est-il fourni dans un stylo prérempli ?

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

#### Ingrédient médicamenteux de GONAL-f<sup>MD</sup> :

Follitropine alfa.

#### Ingrédients non médicinaux de GONAL-f<sup>MD</sup> :

Poloxamère 188, sucrose, L-méthionine, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, phosphate disodique dihydraté, m-crésol, acide phosphorique, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Ce produit ne contient pas de latex.

#### Quelles formes dosifiées de GONAL-f<sup>MD</sup> sont offertes?

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

Les stylos GONAL-f<sup>MD</sup> sont offerts dans les formes dosifiées suivantes :

- 300 UI/0,5 ml (22 µg/0,5 ml)
- 450 UI/0,75 ml (33 µg/0,75 ml)
- 900 UI/1,5 ml (66 µg/1,5 ml)

### 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<sup>MD</sup>.

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<sup>MD</sup> 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 complication, 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 votre risque de développer un 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 ou de difficulté à respirer. Cependant, cela se produit rarement si vous suivez les instructions de votre médecin quant à la posologie et au barème d'administration. Le traitement avec GONAL-f<sup>MD</sup> n'entraîne que rarement un SHO important, sauf si l'on donne le médicament utilisé pour déclencher la maturation folliculaire et l'ovulation (contenant la gonadotrophine chorionique humaine, ou hCG). Dans les situations où un SHO se manifeste, on recommande de ne pas donner la hCG et on demande aux femmes de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles pour empêcher une grossesse à ce moment précis.

### **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**

Puisque les femmes qui suivent une technique de reproduction

assistée, en particulier la FIV, présentent souvent des trompes de Fallope anormales, il y a une légère augmentation du risque de grossesse extra-utérine (grossesse ectopique dans les trompes de Fallope). Ainsi, la confirmation de la grossesse intra-utérine par échographie est importante.

Par rapport à la population normale, le taux de fausses couches peut être plus élevé, mais est semblable à celui que l'on observe chez les femmes souffrant de 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 naissances multiples avec GONAL-f<sup>MD</sup> ne diffère pas de celle de toute autre gonadotrophine et dépend du protocole utilisé par la clinique. Votre médecin surveillera votre état attentivement afin de réduire les possibilités de grossesse multiple. Dans la plupart des cas (environ 80 %), la femme donne naissance à un seul bébé. Les femmes chez qui surviennent des naissances multiples ont généralement des jumeaux. Seules très peu de femmes conçoivent et donnent naissance à trois bébés ou plus. Malgré cela, les naissances simples ou multiples ne peuvent être totalement 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**

On associe souvent GONAL-f<sup>MD</sup> à d'autres médicaments pour stimuler l'ovulation (p. ex., hCG et LH), ce qui peut faciliter la maturation des follicules qui contiennent les ovules. Si votre traitement associe GONAL-f<sup>MD</sup> à un agoniste ou un antagoniste de la GnRH, votre médecin pourrait vous demander de modifier la posologie de GONAL-f<sup>MD</sup> au cours de votre traitement. On n'a signalé aucune autre interaction médicamenteuse significative.

## **BON USAGE DE CE MÉDICAMENT**

Il est tout naturel que vous soyez un peu anxieux au début à propos de l'auto-injection. Voilà pourquoi les renseignements suivants ont été produits. Veuillez les consulter au besoin et suivre les instructions étape par étape.

Suivez toujours précisément les instructions de votre médecin en ce qui concerne la prise de GONAL-f<sup>MD</sup>. Si vous avez des doutes, veuillez consulter votre fournisseur de soins de santé. Avant de commencer à utiliser votre stylo, veuillez lire les instructions une première fois jusqu'à la fin. Ce stylo vous a été prescrit; ne laissez personne d'autre l'utiliser. La dose affichée est indiquée en unités internationales, ou UI. Votre médecin vous aura indiqué le nombre d'UI que vous devez vous injecter chaque jour. Administrez-vous l'injection au même moment chaque jour.

## Posologie recommandée

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

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

## Surdosage

Si vous vous êtes accidentellement injecté trop de GONAL-f<sup>MD</sup>, ne paniquez pas. Vous n'avez qu'à communiquer avec votre médecin ou professionnel de la santé afin de connaître la marche à suivre.

## Oubli de dose

*Que dois-je faire si j'oublie de prendre GONAL-f<sup>MD</sup> ?*

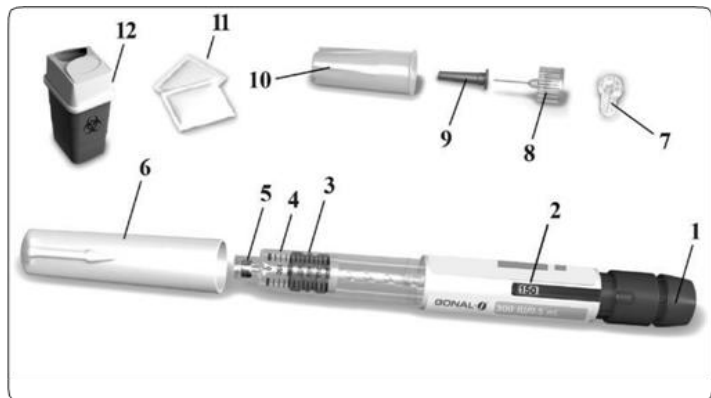
Ne doublez pas la dose suivante pour compenser une dose oubliée. Veuillez demander conseil à votre médecin si vous avez oublié de prendre une dose de GONAL-f<sup>MD</sup>.

## Où dois-je injecter GONAL-f<sup>MD</sup> ?

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



Stylo GONAL-f<sup>MD</sup> et autre matériel dont vous pourriez avoir besoin pour l'injection :



1. Bouton de réglage de la dose
2. Indicateur de dose
3. Piston plongeur
4. Appui du réservoir
5. Raccord d'aiguille fileté
6. Capuchon du stylo

7. Languette de sûreté détachable
8. Aiguille amovible
9. Protecteur intérieur de l'aiguille
10. Capuchon extérieur de l'aiguille
11. Tampons imbibés d'alcool
12. Contenant pour objets pointus et tranchants

## 1. Avant de commencer à utiliser le stylo GONAL-f<sup>MD</sup>

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



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

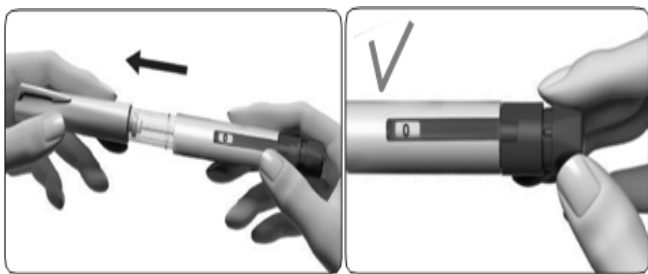
Mise en garde : Ne secouez pas le stylo, car cela peut faire apparaître des bulles d'air dans le médicament.

- Sur une surface propre, p. ex., une table ou un comptoir de cuisine propre, placez tout ce dont vous aurez besoin :
  - Le stylo GONAL-f<sup>MD</sup>.
  - Une aiguille amovible (1/2 po, calibre 29) pour injection [utilisez les aiguilles jetables à usage unique fournies avec la boîte du stylo GONAL-f<sup>MD</sup>].
  - Des tampons imbibés d'alcool.
  - Le contenant pour objets pointus et tranchants.
- Vérifiez la **date d'expiration** inscrite sur l'étiquette du stylo. N'utilisez pas un médicament après la date d'expiration.



## 2. Préparation du stylo GONAL-f<sup>MD</sup> en vue de l'injection

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



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

Exemple de languette en bon état



Exemple de languette en mauvais état



- Retirez la languette détachable.



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

### 3. Fixation de l'aiguille

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



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

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



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



- Tenez le stylo GONAL-f<sup>MD</sup> avec l'aiguille pointant vers le haut.



- Retirez délicatement le protecteur intérieur vert en tirant dessus et jetez-le.
  - **Mise en garde :** Ne remplacez pas le protecteur intérieur vert sur l'aiguille, car vous pourriez vous piquer avec celle-ci.



- **Veillez noter :** s'il ne s'agit PAS d'un stylo GONAL-f<sup>MD</sup> tout neuf (c.-à-d., vous avez déjà pratiqué des injections avec ce stylo), passez à la section 4 : « Réglage de la dose prescrite par le médecin ».

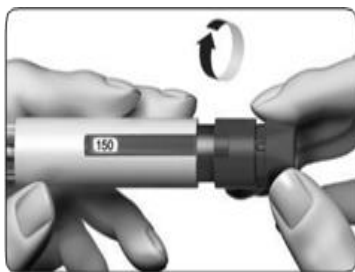


- **S'il S'AGIT D'UN STYLO TOUT NEUF (c.-à-d., que vous l'utilisez pour la première fois),** examinez attentivement la pointe de l'aiguille pour y déceler la présence d'une toute petite goutte de liquide.
  - Si vous observez une ou plusieurs petites gouttes de liquide, passez à la section 4 : « Réglage de la dose prescrite par le médecin ».
  - Si vous n'observez pas de goutte, veuillez consulter la section 7 : « Préparation d'un nouveau stylo GONAL-f<sup>MD</sup> en vue d'une première utilisation ».
- **Remarque importante : Vérifiez la présence de gouttes uniquement s'il s'agit d'un tout nouveau stylo. Cette étape n'est pas nécessaire si vous pratiquez de nouvelles injections avec le même stylo.**



#### 4. Réglage de la dose prescrite par le médecin

- Tournez le bouton de réglage de la dose vers l'avant (ou dans le sens horaire) jusqu'à ce que la dose prescrite s'affiche sur l'indicateur de dose. Ne poussez pas et ne tirez pas sur le bouton de réglage de la dose pendant que vous le tournez.
  - Dans l'exemple ci-dessous, la dose est de 150 UI.



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



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



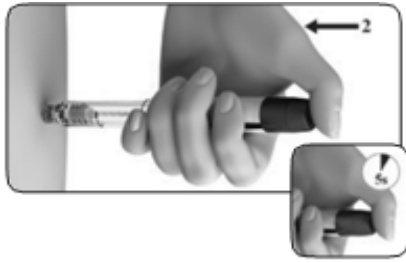
#### 5. Injection de la dose

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

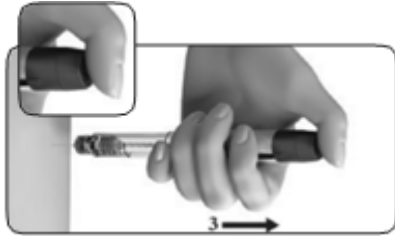


Enfoncez l'aiguille dans la peau

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



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



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

## 6. Après l'injection

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



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

### Effectuer une injection partielle (uniquement au besoin)

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

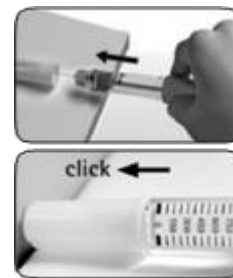


- Répétez les étapes de la section 1 (« Avant de commencer à utiliser le stylo GONAL-f<sup>MD</sup> ») et de la section 2 (« Préparation du stylo GONAL-f<sup>MD</sup> en vue de l'injection ») en utilisant un autre stylo.
- **S'il s'agit d'un tout nouveau stylo que vous utilisez pour la première fois**,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

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

Retrait de l'aiguille après chaque injection :

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



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



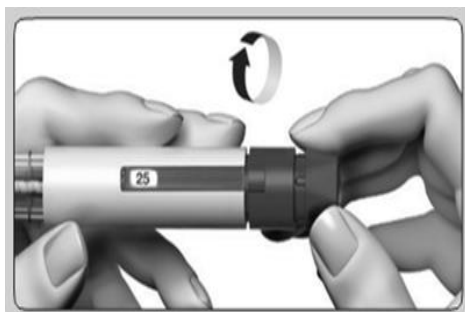
- Ne réutilisez jamais les aiguilles usagées. Ne partagez jamais

les aiguilles.

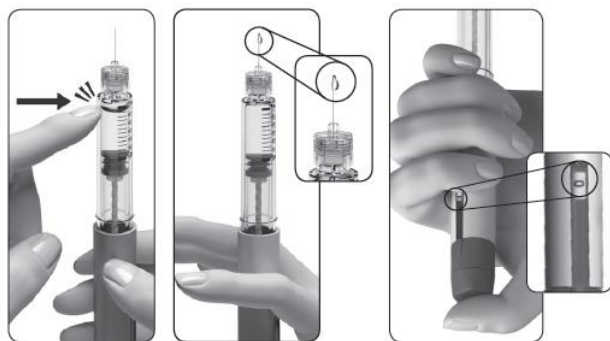
- Veuillez noter : votre clinique peut vous fournir un contenant pour objets pointus et tranchants spécialement conçu pour GONAL-f<sup>MD</sup>. Si vous avez reçu le contenant pour objets pointus et tranchants spécialement conçu pour GONAL-f<sup>MD</sup>, suivez simplement les étapes pour retirer l'aiguille qui sont indiquées sur la boîte.
- Remettez le capuchon sur le stylo.

## 7. Préparation d'un nouveau stylo GONAL-f<sup>MD</sup> en vue d'une première utilisation

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



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



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

Entreposage du stylo GONAL-f<sup>MD</sup> :

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

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

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

## 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 pour tout médicament, des effets secondaires sont possibles.

Les effets secondaires suivants ont été signalés avec l'utilisation de GONAL-f<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>. L'augmentation ovarienne, parfois accompagnée de douleurs et de ballonnements abdominaux, peut survenir chez environ 20 % des femmes qui prennent des

gonadotrophines. Le processus est généralement inversé avec l'arrêt du traitement et les cas graves sont rares.

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

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

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

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<sup>MD</sup>, 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.

## CONSERVATION DU MÉDICAMENT

La patiente peut conserver le stylo GONAL-f<sup>MD</sup> à entre 2 et 25 °C (au réfrigérateur ou à la température ambiante), pendant 3 mois au maximum. Après la première utilisation, on peut conserver le stylo à 25 °C (température ambiante), pendant 28 jours au maximum.

Ne pas utiliser le stylo GONAL-f<sup>MD</sup> si la solution est trouble ou contient des particules.

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

Garder en lieu sûr hors de portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date d'expiration.

## **SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS**

Vous pouvez signaler tout événement indésirable présumé lié à l'utilisation de produits pour la santé au Programme Canada Vigilance à l'aide d'un des 3 moyens suivants :

- Signaler en ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appeler sans frais au 1 866 234-2345
- Remplir un formulaire de rapport Canada Vigilance et :
  - Envoyer une télécopie sans frais au :  
1 866 678-6789 ou
  - Poster à :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal : 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de rapport Canada Vigilance et les lignes directrices de signalisation d'événements indésirables se trouvent sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada au :  
[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux*

## COMPLÉMENT D'INFORMATION

On peut se procurer ce document, ainsi que la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé, en contactant :

EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada  
2695 North Sheridan Way, Suite 200  
Mississauga (Ontario) L5K 2N6  
Une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

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

Dernière révision : mai 2019