

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GONAL-f 300 UI/0,48 mL solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli multidose contient 300 UI (équivalent à 22 microgrammes) de follitropine alfa* dans 0,48 mL de solution.

* hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (r-hFSH) produite sur des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli.

Solution limpide incolore.

Le pH de la solution est de 6,7 à 7,3.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les femmes adultes

- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) telles que la fécondation *in vitro* (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.
- GONAL-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

Chez les hommes adultes

- GONAL-f est indiqué pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG).

4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement par GONAL-f doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

Les patients doivent recevoir un nombre suffisant de stylos pour la durée de leur traitement et être formés aux techniques d'injection appropriées.

Posologie

L'évaluation clinique de GONAL-f montre que les doses quotidiennes, les schémas thérapeutiques et la surveillance du traitement doivent être individualisés afin d'optimiser le développement folliculaire et de limiter au maximum le risque de survenue d'une hyperstimulation ovarienne. Il est conseillé de se conformer aux doses initiales recommandées, indiquées ci-dessous.

La bioéquivalence des présentations monodose ou multidose de GONAL-f pour une même dose a été démontrée.

Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)

GONAL-f peut être administré en injections quotidiennes. Chez les femmes réglées, le traitement doit commencer dans les 7 premiers jours du cycle menstruel.

Dans les essais enregistrés, un traitement standard commençait avec 75 à 150 UI de FSH par jour et était augmenté de préférence de 37,5 ou 75 UI, à 7 ou de préférence 14 jours d'intervalle, si nécessaire, afin d'obtenir une réponse adéquate mais non excessive.

Dans la pratique clinique, la dose initiale est généralement individualisée en fonction des caractéristiques cliniques de la patiente, telles que les marqueurs de la réserve ovarienne, l'âge et l'indice de masse corporelle, et, le cas échéant, un antécédant de réponse ovarienne à une stimulation ovarienne.

Dose initiale

La dose initiale peut être ajustée de manière graduelle (a) à moins de 75 UI par jour si une réponse ovarienne excessive en termes de nombre de follicules est anticipée sur la base du profil clinique de la patiente (âge, indice de masse corporelle, réserve ovarienne) ; ou (b) à une dose supérieure à 75 et jusqu'à 150 UI maximum par jour peut être envisagée si une faible réponse ovarienne est anticipée.

La réponse de la patiente doit être surveillée étroitement en mesurant la taille et le nombre de follicules par échographie et/ou la sécrétion estrogénique.

Ajustements posologiques

Si une patiente n'a pas de réponse adéquate (réponse ovarienne faible ou excessive), la poursuite du cycle de traitement doit être évaluée et gérée conformément au protocole de soins standard du médecin. En cas de réponse faible, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 225 UI de FSH.

Si une réponse ovarienne excessive est obtenue d'après l'évaluation du médecin, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée (voir rubrique 4.4). Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant à une posologie inférieure à celle du cycle précédent abandonné.

Maturation folliculaire finale

Quand une réponse ovarienne optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de choriogonadotropine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5 000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de GONAL-f. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine peut être pratiquée.

Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une fécondation in vitro ou d'autres techniques d'Assistance Médicale à la Procréation

Dans les essais enregistrés, le schéma thérapeutique habituel destiné à provoquer une superovulation comprenait l'administration de 150 à 225 UI de GONAL-f par jour, en commençant le 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle.

Dans la pratique clinique, la dose initiale est généralement individualisée en fonction des caractéristiques cliniques de la patiente, telles que les marqueurs de la réserve ovarienne, l'âge et l'indice de masse corporelle, et, le cas échéant, un antécédant de réponse ovarienne à une stimulation ovarienne.

Dose initiale

Si une faible réponse ovarienne est anticipée, la dose initiale peut être ajustée de manière graduelle sans dépasser 450 UI/jour. Inversement, si une réponse ovarienne excessive est attendue, la dose initiale peut être réduite à moins de 150 UI.

Il conviendra de continuer à surveiller étroitement la réponse de la patiente en mesurant la taille et le nombre de follicules par échographie et/ou la sécrétion estrogénique jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate.

GONAL-f peut être administré en monothérapie ou, en prévention de la lutéinisation prématurée, en association avec un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH).

Ajustements posologiques

Si une patiente n'a pas de réponse adéquate (réponse ovarienne faible ou excessive), la poursuite du cycle de traitement doit être évaluée et gérée conformément au protocole de soins standard du médecin. En cas de réponse faible, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 450 UI de FSH.

Maturation folliculaire finale

Quand une réponse ovarienne optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 UI à 10 000 UI maximum d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de GONAL-f pour induire la maturation folliculaire finale.

Patients présentant un déficit sévère en LH et en FSH

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par GONAL-f en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (FH) est de favoriser le développement de follicules suivi de leur maturation finale après administration de choriogonadotrophine humaine (hCG). GONAL-f doit être administré en injections quotidiennes, en même temps que la lutropine alfa. Si la patiente est aménorrhéique et présente une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.

Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa par jour, avec 75 à 150 UI de FSH. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique.

Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 à 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de GONAL-f et de lutropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin sur le cas clinique.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné (voir rubrique 4.4).

Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique

GONAL-f doit être administré à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum. Si, après cette période, le patient n'a pas répondu au traitement combiné, celui-ci pourra être prolongé ; l'expérience clinique actuelle montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogénèse.

Populations particulières

Personnes âgées

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de GONAL-f dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de GONAL-f chez les patients âgés n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale ou hépatique

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de GONAL-f n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de GONAL-f dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

GONAL-f doit être administré par voie sous-cutanée. L'injection doit être faite à la même heure chaque jour.

La première injection de GONAL-f devra être faite sous surveillance médicale directe. L'auto-injection de GONAL-f ne devra être réalisée que par des patients motivés, formés et pouvant disposer de conseils avisés.

Le stylo prérempli avec cartouche multidose GONAL-f est destiné à être utilisé pour plusieurs injections, des instructions claires doivent être fournies aux patients afin d'éviter toute mauvaise utilisation de cette présentation multidose.

Pour les instructions concernant la préparation et l'administration avec le stylo prérempli, voir la rubrique 6.6 et les « Instructions d'utilisation ».

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- tumeur hypothalamique ou hypophysaire
- hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien sans lien avec un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue
- saignements gynécologiques d'étiologie inconnue
- carcinome ovarien, utérin ou mammaire

GONAL-f ne peut pas être utilisé si une réponse efficace ne peut être obtenue, par exemple :

- insuffisance ovarienne primaire
- malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse
- fibrome utérin incompatible avec une grossesse
- insuffisance testiculaire primaire

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

GONAL-f est une substance gonadotrope puissante susceptible de provoquer des réactions indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisé que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.

Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de la santé, ainsi que l'utilisation des moyens de suivi appropriés. Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de GONAL-f nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des taux plasmatiques d'estradiol. La réponse à l'administration de FSH peut varier d'un patient à l'autre, certains patients pouvant présenter une réponse faible et d'autres une réponse excessive. En fonction de l'objectif du traitement (chez les hommes et chez les femmes), la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

Porphyrie

Les patients présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie doivent être surveillés étroitement pendant le traitement par GONAL-f. L'aggravation d'une porphyrie ou sa survenue peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Traitement chez les femmes

Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne, et l'hyperprolactinémie et des traitements spécifiques seront prescrits.

Les patientes traitées pour stimuler la croissance folliculaire, pour le traitement d'une infertilité anovulatoire ou en vue de techniques d'AMP, peuvent présenter une hypertrophie ou développer une hyperstimulation ovarienne. Le risque de développer de tels événements sera minimisé si l'on se conforme à la posologie recommandée de GONAL-f, au schéma thérapeutique et si le traitement est étroitement surveillé. Pour une interprétation précise des indices de développement et de maturation folliculaires, le médecin doit être expérimenté dans l'interprétation des résultats des examens effectués.

Les essais cliniques ont montré que la sensibilité ovarienne à GONAL-f augmentait en cas d'administration avec la lutropine alfa. Si une augmentation de la dose de FSH est jugée nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 à 75 UI.

Aucune étude comparant directement l'association GONAL-f/LH avec les gonadotrophines ménopausiques humaines (hMG) n'a été menée. Une comparaison avec les données historiques suggère que le taux d'ovulation obtenu avec GONAL-f/LH est équivalent à celui obtenu avec les hMG.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement.

À la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est un état qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, un taux plasmatique élevé de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et plus rarement, péricardique.

La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne marquée, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées. Un bilan clinique peut révéler : hypovolémie, hémococoncentration, déséquilibres électrolytiques, ascite, hémopéritoine, épanchement pleural, hydrothorax ou détresse respiratoire aiguë. Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.

Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO incluent un âge jeune, une masse corporelle maigre, un syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, un taux sérique d'estradiol absolu élevé ou en augmentation rapide et des épisodes antérieurs de SHO, un nombre important de follicules ovariens en développement et un grand nombre d'ovocytes recueillis lors de cycles de technique de procréation assistée (TPA).

Le respect de la dose recommandée de GONAL-f et du schéma thérapeutique permet de limiter au maximum le risque d'hyperstimulation ovarienne (voir rubriques 4.2 et 4.8). Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'estradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.

Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que la sévérité et la durée du SHO peuvent être accrues par une grossesse. Par conséquent, en cas d'apparition de signes d'hyperstimulation ovarienne, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après que le traitement hormonal ait été arrêté, et atteint son maximum après environ sept à dix jours de traitement. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

Dans les techniques d'AMP, la ponction de tous les follicules, avant l'ovulation, peut diminuer le risque de survenue d'une hyperstimulation.

Généralement, un SHO léger à modéré régresse spontanément. En cas de SHO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines s'il est encore en cours, d'hospitaliser la patiente et de débiter un traitement spécifique.

Grossesse multiple

Comparé à une conception naturelle, le risque de grossesse multiple est plus élevé chez les patientes entreprenant une induction de l'ovulation. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, et plus spécifiquement celle de haut rang, est associée à un risque de complications médicales pour la mère et pour les bébés.

Afin de limiter le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.

Chez les patientes entreprenant des techniques d'AMP, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés, à leur qualité et à l'âge de la patiente.

Les patientes devront être informées des risques éventuels de grossesse multiple avant le début du traitement.

Fausse couche

Le risque de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevé chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire dans le cadre d'une induction de l'ovulation ou des techniques d'AMP que dans le cas d'une conception naturelle.

Grossesse ectopique

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après AMP est plus élevée que dans la population générale.

Tumeur de l'appareil génital

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de survenue de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Malformation congénitale

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et aux grossesses multiples.

Accidents thromboemboliques

Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente ou présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque d'aggravation ou de survenue de tels accidents. Chez ces femmes, le rapport bénéfices/risques d'un traitement par gonadotrophines doit être évalué. On doit cependant noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Traitement chez les hommes

Des taux élevés de FSH endogène sont indicateurs d'une insuffisance testiculaire primaire. De tels patients ne répondront pas au traitement par GONAL-f/hCG. GONAL-f ne doit pas être utilisé lorsqu'une réponse efficace au traitement ne peut être obtenue.

Une analyse de sperme est recommandée 4 à 6 mois après le début du traitement dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.

Teneur en sodium

GONAL-f contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante de GONAL-f avec d'autres médicaments utilisés dans l'induction de l'ovulation (par exemple : hCG, citrate de clomifène) peut potentialiser la réponse folliculaire, alors que son utilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la GnRH pour induire une désensibilisation hypophysaire peut nécessiter l'augmentation de la posologie de GONAL-f nécessaire à l'obtention d'une réponse ovarienne adéquate. Aucune autre interaction cliniquement significative avec des médicaments n'a été rapportée lors d'un traitement par GONAL-f.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'indication à utiliser GONAL-f pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées (moins de 300 grossesses) n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de la follitropine alfa.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de GONAL-f.

Allaitement

GONAL-f n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

GONAL-f est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

GONAL-f n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection).

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) d'intensité légère à modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la stimulation. Le SHO d'intensité sévère est peu fréquent (voir rubrique 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

Les termes utilisés ci-après pour exprimer la fréquence des effets indésirables répondent à la définition suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Traitement chez les femmes

Affections du système immunitaire

Très rare : Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques

Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalées

Affections vasculaires

Très rare : Accident thromboembolique (associé ou non à un SHO)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : Exacerbation ou aggravation de l'asthme

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Douleur abdominale, distension abdominale, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhées

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquent : Kystes ovariens

Fréquent : SHO d'intensité légère à modérée (y compris symptomatologie associée)

Peu fréquent : SHO d'intensité sévère (y compris symptomatologie associée) (voir rubrique 4.4)

Rare : Complication d'un SHO sévère

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection)

Traitement chez les hommes

Affections du système immunitaire

Très rare : Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : Exacerbation ou aggravation de l'asthme

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Acné

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Gynécomastie, varicocèle

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection)

Investigations

Fréquent : Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site Internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage avec GONAL-f ne sont pas connus, néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, Code ATC : G03GA05.

Mécanisme d'action

L'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) sont sécrétées par l'antéhypophyse en réponse à la GnRH et elles jouent un rôle complémentaire dans le développement folliculaire et l'ovulation. La FSH stimule le développement des follicules ovariens, tandis que la LH intervient dans le développement, la stéroïdogenèse et la maturation des follicules.

Effets pharmacodynamiques

Les taux d'inhibine et d'estradiol (E2) augmentent après l'administration de r-hFSH, ce qui induit le développement folliculaire. L'augmentation du taux sérique d'inhibine est rapide et peut être observée dès le troisième jour de l'administration de la r-hFSH, tandis que l'augmentation des taux d'E2 prend plus de temps et n'est observée qu'à partir du quatrième jour de traitement. Le volume folliculaire total commence à croître après environ 4 à 5 jours d'administration quotidienne de r-hFSH et, selon la réponse de la patiente, l'effet maximal est atteint au bout d'environ 10 jours à compter du début de l'administration de r-hFSH.

Efficacité et sécurité cliniques chez les femmes

Au cours des essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L (mesuré par dosage centralisé). Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Dans des études cliniques comparant la r-hFSH (follitropine alfa) et la FSH urinaire utilisées dans le cadre des techniques d'AMP (voir tableau ci-dessous) et d'induction de l'ovulation, GONAL-f était plus efficace que la FSH urinaire en termes de dose totale plus faible et de durée de traitement plus courte, nécessaires pour induire la maturation folliculaire.

Dans le cadre des techniques d'AMP, GONAL-f a permis de ponctionner un nombre d'ovocytes plus élevé qu'avec la FSH urinaire, et ce, avec une dose totale inférieure et une durée de traitement plus courte.

Tableau : résultats de l'étude GF 8407 (étude randomisée en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de GONAL-f avec celles de la FSH urinaire dans le cadre des techniques d'AMP)

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaire (n = 116)
Nombre d'ovocytes ponctionnés	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nombre de jours de stimulation par la FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale de FSH requise (nombre d'ampoules de 75 UI de FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Besoin d'augmenter la dose (%)	56,2	85,3

Les différences entre les 2 groupes étaient statistiquement significatives (p < 0,05) pour tous les critères listés.

Efficacité et sécurité cliniques chez les hommes

Chez les hommes présentant un déficit en FSH, GONAL-f administré en association avec l'hCG pendant 4 mois minimum, induit la spermatogenèse.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre la follitropine alfa et la lutropine alfa en cas d'administration simultanée.

Distribution

Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée de l'organisme avec une demi-vie terminale de 14 à 17 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre se situe dans un intervalle de 9 à 11 L.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 66 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans un intervalle de 24 à 59 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 900 UI. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation d'environ 3.

Élimination

La clairance totale est de 0,6 L/h et environ 12 % de la dose de follitropine alfa administrée sont excrétés dans l'urine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée, et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, autres que ceux déjà mentionnés dans d'autres rubriques de ce RCP.

Une atteinte de la fertilité a été rapportée chez les rats exposés à des doses pharmacologiques de follitropine alfa (≥ 40 UI/kg/jour) pendant de longues périodes, se traduisant par une fécondité plus réduite.

À fortes doses (≥ 5 UI/kg/jour), la follitropine alfa a diminué le nombre de fœtus viables sans effet tératogène, et a entraîné un pourcentage de dystocies identique à celui observé avec les gonadotrophines ménopausiques (hMG) d'origine urinaire. Néanmoins, puisque GONAL-f n'est pas indiqué pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poloxamère 188
Saccharose
Méthionine
Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique dihydraté
Métacrésol
Acide phosphorique, concentré (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Une fois ouvert, le médicament doit être conservé entre 2°C et 25°C pendant un maximum de 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Avant ouverture, et pendant sa durée de conservation, le médicament peut être conservé hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique d'une durée maximum de 3 mois. S'il n'a pas été utilisé dans les 3 mois, il doit être jeté.

Laisser le capuchon en place sur le stylo, afin de maintenir le stylo à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation pendant l'utilisation, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,48 mL de solution injectable en cartouche de 3 mL (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc d'halobutyle) et d'un opercule de sertissage en aluminium avec un bouchon en caoutchouc noir.

Boîte de 1 stylo prérempli et de 8 aiguilles à utiliser avec le stylo pour l'administration.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Voir les « Instructions d'utilisation ».

Si le stylo prérempli a été conservé au réfrigérateur, il doit être laissé à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant l'injection sous-cutanée afin que le médicament revienne à température ambiante. Le stylo ne doit pas être réchauffé à l'aide d'un micro-ondes ou autre système chauffant.

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

Toute solution non utilisée doit être jetée au plus tard 28 jours après ouverture.

GONAL-f 300 UI/0,48 mL solution injectable en stylo prérempli n'est pas conçu pour permettre le retrait de la cartouche.

Jeter les aiguilles utilisées immédiatement après l'injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/95/001/033

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 octobre 1995.
Date du dernier renouvellement : 20 octobre 2010.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<https://www.ema.europa.eu/>.