

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMENOPUR®

Gonadotrophines humaines pour injection
(Poudre pour solution)

Pour usage sous-cutané seulement

Fioles de 75 UI

(75 UI d'hormone folliculo-stimulante/ 75 UI d'hormone lutéinisante)

GONADOTROPHINE POUR L'INFERTILITÉ

Date d'approbation : 04 juin 2018

FERRING INC.
200 Boul. Yorkland, Suite 500
North York, (ON)
M2J 5C1

Numéro de contrôle du dossier: **188529**

Date de l'autorisation : 25 janvier 2016

TABLE DES MATIÈRE

<i>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ... 3</i>	
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	20
<i>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 22</i>	
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
RÉFÉRENCES	33
<i>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX UTILISATRICES 35</i>	

PrMENOPUR®

Gonadotrophines humaines pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Mode d'administration	Forme posologique/Concentration	Ingrédients non médicamenteux importants du point de vue clinique
Injection sous-cutanée (SC)	Poudre lyophilisée à reconstituer pour injection	Lactose monohydrate; polysorbate 20, tampon de phosphate de sodium (phosphate disodique heptahydraté et acide phosphorique).

DESCRIPTION

Menopur (gonadotrophines humaines pour injection) est une préparation de gonadotrophine, extraite à partir de l'urine de femmes post-ménopausiques, qui a suivi des étapes supplémentaires de purification. Chaque fiole de Menopur renferme 75 Unités Internationales (UI) d'hormone folliculo-stimulante (FSH) en activité et 75 UI d'hormone lutéinisante (LH) en activité, plus 21 mg de lactose monohydrate et 0,005 mg de polysorbate 20 et d'un tampon de phosphate de sodium (phosphate disodique heptahydraté et acide phosphorique) sous une forme lyophilisée stérile, destinée à être reconstituée avec une solution stérile injectable de chlorure de sodium, USP, à 0,9 %.

Menopur est administré par injection sous-cutanée (SC). La gonadotrophine chorionique humaine (hCG), qui est une hormone survenant naturellement dans les urines des femmes postménopausiques, est présente dans Menopur et contribue à l'activité générale de l'hormone lutéinisante.

L'hormone folliculo-stimulante et l'hormone lutéinisante sont toutes les deux des glycoprotéines qui sont acides et solubles dans l'eau.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Menopur (gonadotrophines humaines pour injection) est indiqué pour :

- Le développement de multiples follicules et d'une grossesse chez une patiente en période ovulatoire qui participe à un programme TRA (Techniques de reproduction assistée).

Sélection des patientes

1. Avant de débiter un traitement par Menopur, il faut effectuer une évaluation gynécologique et endocrinologique minutieuse, y compris un examen de l'anatomie pelvienne. Les patientes atteintes d'une obstruction tubaire ne devraient recevoir Menopur que si elles font partie d'un programme de FIV.
2. On devrait exclure la présence éventuelle d'une défaillance ovarienne primitive en effectuant un dosage des taux de gonadotrophine.
3. On devrait procéder à un examen minutieux pour éliminer la présence éventuelle d'un début de grossesse.
4. Les patientes plus âgées, atteignant la fin de leur potentiel de reproduction, ont plus de risque d'avoir un carcinome de l'endomètre, et présentent une plus forte incidence de troubles anovulatoires. On devrait toujours effectuer une évaluation diagnostique méticuleuse chez les patientes ayant des saignements utérins anormaux ou d'autres signes d'anomalies endométriales, avant d'entamer un traitement par Menopur.
5. Il faudrait inclure l'évaluation du potentiel de fertilité du partenaire dans les investigations.

Population gériatrique

Menopur n'est pas utilisé dans la population gériatrique.

Population pédiatrique

Menopur n'est pas utilisé dans la population pédiatrique.

CONTRE-INDICATIONS

Menopur est contre-indiqué chez les femmes qui ont :

1. Un taux élevé de FSH (hormone folliculo-stimulante) indiquant la présence d'une défaillance ovarienne primitive.
2. Un dysfonctionnement thyroïdien ou surrénalien non contrôlé.
3. Une lésion intracrânienne organique, comme une tumeur de l'hypophyse.
4. Un saignement vaginal anormal d'origine inconnue.
5. Des kystes ovariens ou un grossissement non dû au syndrome des ovaires polykystiques.
6. Une hypersensibilité antérieure à la gonadotrophine ou à Menopur ou à l'un des ingrédients de la formulation ou encore à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, consultez la section de la monographie du produit intitulée Formes posologiques, composition et emballage.
7. L'administration de Menopur n'est pas indiquée chez les femmes enceintes. On possède des données limitées sur les effets de l'administration de gonadotrophine chez l'humain au cours de la grossesse.
8. Des tumeurs liées aux hormones sexuelles au niveau du système reproducteur et des organes accessoires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Menopur est un médicament qui ne devrait être prescrit que par les médecins expérimentés dans le domaine des problèmes d'infertilité. C'est une puissante substance gonadotrope, qui peut entraîner des réactions indésirables légères à graves chez les femmes. Le traitement par gonadotrophine nécessite que le médecin et les professionnels de la santé passent suffisamment de temps à appuyer la patiente et son administration requiert l'accès à une unité de surveillance adéquate. (Lire **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, tests de laboratoire**).

Hyperstimulation des ovaires au cours du traitement par Menopur

Grossissement des ovaires : Un grossissement ovarien non compliqué léger à modéré, qui peut être accompagné d'un météorisme et de douleur abdominale, se produit chez environ 5 à 10 % des femmes traitées par gonadotrophine et gonadotrophine chorionique humaine, mais en général, il régresse sans traitement au bout de deux à trois semaines. La dose la plus faible combinée à l'obtention de bons résultats et à une surveillance étroite de la réponse ovarienne, peut minimiser davantage le risque d'hyperstimulation.

Si on s'aperçoit qu'au dernier jour de traitement par Menopur, les ovaires ont subi un grossissement anormal, on ne devrait pas administrer de gonadotrophine chorionique humaine dans cette série de traitement; cela réduira le risque de développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne : Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est un évènement médical qui diffère du grossissement ovarien non compliqué. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut évoluer rapidement et devenir un problème médical grave. Il se caractérise par une augmentation spectaculaire apparente de la perméabilité vasculaire, qui peut entraîner une accumulation rapide de fluide dans la cavité péritonéale, le thorax, et potentiellement, le péricarde. Les premiers signes indicateurs du développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne sont les suivants : douleur pelvienne aigue, nausée, vomissement et perte de poids. Dans certains cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, on a pu observer les symptômes suivants : douleur abdominale, météorisme, symptômes gastro-intestinaux, y compris des nausées, des vomissements et de la diarrhée, un grossissement ovarien grave, un gain de poids, une dyspnée, et une oligurie. Les évaluations cliniques peuvent révéler une hypovolémie, une hémococoncentration, un déséquilibre des électrolytes, des ascites, un hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax, une détresse respiratoire grave et des évènements thromboemboliques (lire **Complications pulmonaires et vasculaires**). On a également observé, en association avec le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, des anomalies transitoires aux tests de la fonction hépatique suggérant la présence d'une insuffisance hépatique, et pouvant être accompagnées de changements morphologiques à la biopsie du foie. Dans le cadre de l'étude clinique FIV 0399E, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est survenu chez 7,2 % des 373 femmes traitées par Menopur.

Les cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sont plus courants, plus graves et durent plus longtemps, si une grossesse survient. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne se développe rapidement; par conséquent, les patientes devraient être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration de gonadotrophines chorioniques humaines. La plupart du temps, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne survient une fois que le traitement a été arrêté et atteint son maximum sept à dix jours après l'arrêt du traitement. En général, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne s'arrête spontanément avec le début de la menstruation. S'il y a des preuves qui laissent à penser que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne se développe, avant l'administration de gonadotrophines chorioniques humaines (lire **Tests de laboratoires**), il faudrait éviter d'administrer ces dernières.

Si une forme grave du syndrome d'hyperstimulation ovarienne survient, le traitement devra être interrompu et la patiente devra être hospitalisée.

Il faudra alors consulter un médecin qui sait traiter ce syndrome et gérer les déséquilibres en fluide et en électrolytes.

Complications pulmonaires et vasculaires

Des troubles pulmonaires graves (par exemple, une atélectasie, un syndrome de détresse respiratoire aigu) ont été signalées. De plus, on a signalé des évènements thromboemboliques isolés ou associés au syndrome d'hyperstimulation ovarienne, suite à un traitement par gonadotrophines humaines. Les thromboses intravasculaires et les embolies pouvant provenir des veines ou des artères, peuvent entraîner un ralentissement du débit sanguin vers les organes essentiels ou les extrémités des membres. Parmi les conséquences de tels évènements, on peut citer la thrombophlébite veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'occlusion cérébro-vasculaire (attaque), et l'occlusion artérielle entraînant la perte d'un membre. Dans de rares cas, les complications pulmonaires et les évènements thromboemboliques ont entraîné la mort.

Les grossesses multiples

Des grossesses multiples ont eu lieu suite au traitement par Menopur SC. Dans le cadre de l'essai clinique réunissant des patientes participant au programme de FIV, l'étude 0399E, le taux de grossesses multiples était le suivant : Sur les 23 grossesses en cours, quinze avaient un seul fœtus et huit étaient des grossesse multiples. Les grossesses multiples étaient composées d'un triplet et de sept jumeaux. Dans le cadre de l'étude FIV, étude 2002-02, le taux de grossesses multiples était le suivant : Sur les 30 grossesses en cours, treize avaient un seul fœtus et seize étaient des grossesses multiples. Les grossesses multiples étaient composées de deux quadruplets, cinq triplets et dix jumeaux.

Avant d'entamer le traitement, il faudrait prévenir la patiente et son partenaire du risque possible de grossesses multiples.

Général

Il faudra porter une attention particulière au diagnostic d'infertilité lors de la sélection des candidates pour le traitement par Menopur (lire **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE – Sélection des patientes**).

La substance médicamenteuse de ce produit pharmaceutique est fabriquée à partir de l'urine humaine. Bien que le risque ne soit que théorique et qu'aucun cas de transmission d'un agent infectieux associé à l'utilisation de gonadotrophines dérivées de l'urine n'a été identifié, on ne peut complètement exclure le risque de transmission d'agents infectieux.

Informations destinées aux patientes

Avant de commencer un traitement par Menopur, les patientes devraient être informées de la durée du traitement et de la surveillance de leur condition qui sera nécessaire. Il faudra aussi discuter des réactions indésirables possibles (lire **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**) et des risques de grossesses multiples.

Tests de laboratoire

La vérification du taux d'oestradiol associée à une échographie est utile pour suivre la croissance et le développement des follicules, pour connaître le moment opportun de l'administration des gonadotrophines chorioniques humaines, ainsi que pour minimiser les risques de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples.

La confirmation clinique de l'ovulation est déterminée par :

- (a) Une augmentation de la température basale;
- (b) Une augmentation de la progestérone sérique; et
- (c) La survenue de la menstruation suite à la modification de la température basale.

Lorsqu'on l'utilise en concomitance avec des indices de production de progestérone, la visualisation échographique des ovaires aidera à déterminer si l'ovulation s'est produite. Les preuves échographiques de l'ovulation peuvent comprendre ce qui suit :

- (a) Du liquide dans le cul-de-sac;
- (b) Des stigmates ovariens; et
- (c) Des follicule collabés.

En raison de la subjectivité des différents tests visant la détermination de la maturation folliculaire et de l'ovulation, on ne pourra jamais assez insister sur le fait qu'il est extrêmement important que le médecin choisisse des tests qu'il connaît bien.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de toxicité à long terme chez les animaux n'a été effectuée pour évaluer le potentiel carcinogène des gonadotrophines humaines.

Insuffisance rénale et hépatique

L'innocuité et l'efficacité de Menopur n'ont pas encore été étudiées en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Système immunitaire :

Les réactions allergiques locales et généralisées sont des réactions indésirables connues qui peuvent être associées à l'administration de préparations de gonadotrophines. Deux événements d'anaphylaxie et un événement de réaction allergique (hypersensibilité) ont été signalés lors d'expériences après la mise sur le marché.

Populations particulières

Grossesse

Lire la section sur les **CONTRE-INDICATIONS**.

Mères qui allaitent

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, on devrait faire preuve de précautions si on administre des gonadotrophines à une femme qui allaite.

Patients pédiatriques

Menopur n'est pas utilisé chez les patients pédiatriques.

Population gériatrique

Menopur n'est pas utilisé dans la population gériatrique.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Soixante-huit pour cent (67,7 %) des patientes traitées par Menopur, par rapport à 75 % des patientes traitées par la molécule-précurseur Repronex, ont eu des réactions indésirables (RI). Le pourcentage des patientes ayant eu des RI suite au traitement par Menopur est similaire au pourcentage des patientes ayant signalé des RI suite au traitement par recombinant FSH (Gonal-F).

De façon générale, le traitement par Menopur n'a pas semblé augmenter l'incidence ni la gravité des RI attendues, à savoir les douleurs abdominales, les crampes, la sensation de plénitude et le grossissement, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, la nausée et les réactions au site d'injection. De plus, dans le cadre de chaque étude, on a observé que Menopur était bien toléré localement.

Dans les trois études (0399E, 2000-01 et 2000-02) où la grossesse était un résultat majeur, il n'y avait aucune différence dans les divers groupes de traitement en ce qui concerne le pourcentage de patientes faisant une fausse couche, ayant une grossesse extra-utérine (tous < 2 %) ou subissant une interruption volontaire de grossesse (tous < 3 %). Il n'y avait également aucune différence notable dans le pourcentage des patientes ayant une gestation multiple. Le nombre de patientes sans cycle, dû à une mauvaise réponse, était faible. La réaction indésirable grave la plus couramment signalée était le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Le nombre de patientes atteintes de cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave était d'environ 3 % dans tous les groupes de traitement.

Aucun changement marquant des paramètres cliniques de laboratoire ou des résultats d'examen physique et des signes vitaux n'a été observé lors du traitement par Menopur dans le cadre des études où ces paramètres ont été évalués.

Le pourcentage de patientes ayant des RI ou des RI attendus n'a pas augmenté en fonction de la dose total moyenne de Menopur SC.

Réactions indésirables au médicament pendant l'essai clinique

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions spéciales, le taux de réactions indésirables observé lors des essais cliniques peut ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques d'autres

médicaments. Les renseignements concernant les réactions indésirables à un médicament, provenant d'essais cliniques, sont utiles pour identifier les RI liées au médicament et pour obtenir un taux approximatif.

L'innocuité de Menopur a été examinée dans trois études cliniques réunissant un total de 575 patientes recevant Menopur dans le cadre d'études de FIV et de IO. Toutes les RI (sans tenir compte de l'évaluation de la causalité) survenant avec une incidence ≥ 1 % chez les femmes traitées par Menopur sont énumérées dans le Tableau 1.

TABLEAU 1 : RÉACTIONS INDÉSIRABLES, LIÉES À L'ADMINISTRATION DE MENOPUR SC ET IM CHEZ DES PATIENTES PARTICIPANT À UN PROGRAMME DE FIV OU DE IO, AYANT DÉBUTÉES LORS DE L'ADMINISTRATION OU APRÈS L'ADMINISTRATION DE GONADOLIBÉRINE, CLASSIFICATION COSTART (AVEC UNE INCIDENCE DE 1 % OU PLUS)

SYSTÈMES CORPORELS/TERME RECOMMANDÉ	FIV *		IO **	
	N = 499		N = 76	
	N	%	N	%
ENSEMBLE DU CORPS				
Grossissement de l'abdomen	12	2,4	0	0
Crampes abdominales	30	6	5	6,6
Plénitude abdominale	16	3,2	7	9,2
Douleurs abdominales	88	17,6	7	9,2
Maux de dos	16	3,2	0	0
Taux d'oestradiol élevé	12	2,4	0	0
Fièvre	7	1,4	0	0
Syndrome grippal	13	2,6	1	1,3
Bouffées vasomotrices	12	2,4	0	0
Céphalées	170	34,1	12	15,8
Douleur au site d'injection	27	5,4	0	0
Réaction au site d'injection	48	9,6	9	11,8
Malaise	14	2,8	2	2,6
Douleur	16	3,2	2	2,6
CARDIO-VASCULAIRE				
Migraine	12	2,4	0	0
DIGESTIF				
Constipation	8	1,6	0	0
Diarrhée	14	2,8	2	2,6
Hémorroïdes	0	0	1	1,3
Nausées	60	12	6	7,9
Vomissements	21	4,2	2	2,6
MÉTABOLIQUE/NUTRITIONNEL				
Œdème périphérique	0	0	1	1,3
MUSCULOSQUELETTIQUE				
Trouble articulaire	6	1,2	0	0
NERVEUX				
Anxiété	1	0,2	1	1,3
Dépression	3	0,6	1	1,3
Étourdissements	13	2,6	0	0
Labilité émotionnelle	4	0,8	1	1,3

TABEAU 1 : RÉACTIONS INDÉSIRABLES, LIÉES À L'ADMINISTRATION DE MENOPUR SC ET IM CHEZ DES PATIENTES PARTICIPANT À UN PROGRAMME DE FIV OU DE IO, AYANT DÉBUTÉES LORS DE L'ADMINISTRATION OU APRÈS L'ADMINISTRATION DE GONADOLIBÉRINE, CLASSIFICATION COSTART (AVEC UNE INCIDENCE DE 1 % OU PLUS)

SYSTÈMES CORPORELS/TERME RECOMMANDÉ	FIV *		IO **	
	N	%	N	%
RESPIRATOIRE				
Augmentation de la toux	8	1.6	2	2.6
Congestion nasale	1	0.2	1	1.3
Pharyngite	7	1.4	1	1.3
Trouble respiratoire	29	5.8	3	3.9
Rhinorrhée	0	0.0	1	1.3
Sinusite	6	1.2	0	0.0
Angine à streptocoques	0	0.0	1	1.3
PEAU ET ANNEXES CUTANÉES				
Prurit	5	1.0	0	0.0
Rash	5	1.0	0	0.0
Transpiration	5	1.0	0	0.0
UROGÉNITAL				
Avortement	5	1.0	0	0.0
Douleurs mammaires	4	0.8	1	1.3
Sensibilité des seins au toucher	9	1.8	2	2.6
Dysménorrhée	5	1.0	0	0.0
Grossesse extra-utérine	5	1.0	0	0.0
Bouffées de chaleur	3	0.6	2	2.6
Infection fongique	5	1.0	1	1.3
Trouble de la menstruation	16	3.2	0	0.0
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	19	3.8	10	13.2
Kyste ovarien	7	1.4	0	0.0
Grossissement ovarien	0	0.0	1	1.3
Crampes pelviennes	0	0.0	3	3.9
Malaise pelvien	2	0.4	2	2.6
Grossesse chimique persistante	0	0.0	1	1.3
Douleur post-extraction	32	6.4	0	0.0
Avortement spontané	7	1.4	1	1.3
Fréquence des mictions	0	0.0	1	1.3
Infection des voies urinaires	7	1.4	1	1.3
Spasmes utérins	8	1.6	3	3.9
Écoulement vaginal	5	1.0	0	0.0
Hémorragie vaginale	15	3.0	3	3.9
Saignement vaginal minime	18	3.6	2	2.6

* Comprend les patientes recevant le médicament par voie IM et SC selon le protocole MFK/IVF/0399E et Menopur 2000-02

** Comprend les patientes recevant le médicament par voie IM et SC selon le protocole Menopur 2000-01

Réactions indésirables au médicament moins souvent observées au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les réactions indésirables suivantes sont survenues chez < 1 % des 575 patientes traitées par Menopur :

ENSEMBLE DU CORPS :	ascites, frissons et œdème facial
CARDIO-VASCULAIRE :	hypotension orthostatique, palpitations et thrombose
DIGESTIF :	diminution de l'appétit, duodénite, flatulence, gastroentérite, gingivite, brûlures d'estomac, augmentation de l'appétit, douleur rectale, troubles dentaires, maux d'estomac
HEMIQUE-LYMPHATIQUE :	hématome
MÉTABOLIQUE/NUTRITIONNEL :	prise de poids
MUSCULO-SQUELETTIQUE :	douleur osseuse, douleur dans la jambe, douleur musculaire et secousses musculaires
NERVEUX :	troubles du sommeil, anomalie de la pensée et vertiges
RESPIRATOIRE :	bronchite, dyspnée, épistaxis, hyperventilation, épanchement pleural et amygdalite
SENS PARTICULIERS :	maux d'oreille, troubles de la vue, douleur oculaire, et perversion gustative
UROGÉNITAL :	anomalie mammaire, polype du col de l'utérus, cystite, hématurie, dysurie, douleur rénale, douleur ovarienne, oligurie, trouble de la miction, trouble utérin, fibrome utérin, hémorragie utérine, érythème vaginal et génital, œdème vaginal et génital

Réactions indésirables au médicament post-commercialisation

Depuis la première approbation de Menopur en 1999, on a signalé en tout soixante-treize (73) réactions indésirables. Quarante et un (41) cas ont été signalés spontanément, treize (13) cas ont été rapportés par les autorités réglementaires et dix-neuf cas étaient des cas graves liés aux essais cliniques.

L'évènement le plus souvent signalé était le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, qui a été mentionné dans dix-neuf (19) cas (deux (2) spontanément, un (1) par les autorités réglementaires

et seize (16) au cours des essais cliniques). Deux (2) des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne comprenaient aussi une thrombose veineuse. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et les complications qui y sont associées, comme la thromboembolie, sont bien connus et liés au traitement par gonadotrophines.

Un cas d'embolie pulmonaire sans syndrome d'hyperstimulation ovarienne a aussi été signalé. D'après les données de la littérature médicale, il existe un risque connu d'évènement thromboembolique, sans la présence de signes de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, lié aux techniques de reproduction assistée.

Un (1) cas de cancer de l'ovaire à la limite de la malignité a été signalé. La patiente concernée avait suivi plusieurs cycles de traitement à l'aide de différentes gonadotrophines et de citrate de clomiphène, qui ont été rapportés tous les deux (2) comme étant les médicaments soupçonnés. Plusieurs études épidémiologiques ont montré que les médicaments entraînant le déclenchement de l'ovulation pouvaient être liés à des tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité.

On a signalé deux (2) évènements d'anaphylaxie et un évènement de réaction allergique (hypersensibilité). Les réactions allergiques, aussi bien locales que généralisées, sont des réactions indésirables connues qui peuvent être associées à l'administration de préparations de gonadotrophines.

Trois (3) cas de réaction au site d'injection ont été décrits, ce qui laisse à penser que Menopur offre une bonne tolérabilité locale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction entre les médicaments n'a été menée avec Menopur chez l'humain.

Abus du médicament et dépendance

Aucun cas d'abus et de dépendance n'a été signalé avec les gonadotrophines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il y a d'importantes variations d'un individu à l'autre en ce qui a trait à la réponse des ovaires aux gonadotrophines exogènes. Il est donc impossible d'établir un schéma posologique uniforme. La posologie devrait, par conséquent, être ajustée individuellement, selon la réponse de l'ovaire. Menopur peut être administré seul ou en association avec un agoniste ou un antagoniste de la gonadolibérine. Les recommandations concernant la posologie et la durée du traitement peuvent changer selon le protocole de traitement en vigueur.

Pour minimiser les dangers associés au grossissement anormal occasionnel de l'ovaire qui peut survenir lors du traitement par Menopur, la dose la plus faible correspondant aux meilleurs résultats attendus, devrait être utilisée. Menopur devrait être administré par voie sous-cutanée jusqu'à ce que le développement folliculaire approprié soit indiqué par l'échographie seule ou en association avec la mesure des taux d'oestradiol sériques.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Reproduction assistée

La dose initiale recommandée de Menopur pour les patientes ayant reçu un antagoniste de la gonadolibérine ou un agoniste de la gonadolibérine pour une suppression hypophysaire, est de 225 UI. En se fondant sur la surveillance clinique (y compris les taux d'oestradiol sériques et les résultats de l'échographie vaginale), les doses suivantes devront être ajustées selon la réponse individuelle des patientes. Les ajustements de dose ne devraient pas être faits plus fréquemment qu'une fois tous les deux jours et ne devraient pas dépasser 150 UI par ajustement. La dose maximale quotidienne de Menopur administrée ne devra pas dépasser 450 UI et il n'est pas recommandé que le dosage dépasse 20 jours.

Une fois que le développement folliculaire approprié est évident, des gonadotrophines chorioniques humaines (5000 – 10 000 unités) devraient être administrées pour déclencher la maturation folliculaire finale en préparation de la récupération de l'ovocyte. On doit renoncer à l'administration de gonadotrophines chorioniques humaines dans les cas où les ovaires sont anormalement gros, le dernier jour du traitement. Cela devrait réduire les risques de développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Dose manquée

Si la patiente saute une dose, il faudra avertir la patiente de prendre la dose manquée et de **ne pas** prendre une dose double.

Administration

Dissoudre le contenu d'une à six fioles de Menopur dans un mL de sérum physiologique stérile et l'ADMINISTRER PAR VOIE SOUS-CUTANÉE immédiatement. Il a été montré que Menopur gardait sa puissance et était compatible avec Bravelle (urofollitropine pour injection, purifiée) lorsqu'ils sont mélangés dans une même seringue. Tout liquide reconstitué inutilisé devra être jeté.

Les produits médicamenteux administrés par voie parentérale devraient être inspectés visuellement, avant l'administration, pour savoir s'il y a des particules et une décoloration, lorsque la solution et le contenant le permettent.

La partie basse de l'abdomen devrait être utilisée (en alternant les côtés) pour l'administration sous-cutanée.

SURDOSAGE

Mise à part une possible hyperstimulation ovarienne (lire **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**), on sait très peu de choses à propos des conséquences d'un surdosage aigu avec Menopur.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Menopur, administré pendant 7 à 20 jours, produit une croissance et une maturation folliculaire ovarienne chez les femmes qui ne sont pas atteintes d'une défaillance ovarienne primitive. Afin de produire une maturation folliculaire finale et une ovulation en l'absence d'un afflux d'hormone lutéinisante endogène, les gonadotrophines chorioniques humaines doivent être administrées après le traitement par Menopur, à un moment où la surveillance de la patiente indique qu'un développement folliculaire suffisant s'est produit.

Pharmacodynamique

Menopur est produit à partir d'urine de femmes en période postménopausique. La gonadotrophine chorionique humaine, une hormone survenant naturellement chez les femmes postménopausiques, est présente dans Menopur et contribue à l'activité générale de l'hormone lutéinisante.

Menopur, qui comporte une activité d'hormone folliculo-stimulante et d'hormone lutéinisante, déclenche une croissance et un développement folliculaire ovarien, ainsi qu'une production de stéroïde gonadique chez les femmes qui ne sont pas atteinte d'une défaillance ovarienne.

L'hormone folliculo-stimulante est l'élément principal de la mobilisation et de la croissance folliculaire au début de la genèse folliculaire, alors que l'hormone lutéinisante est importante pour la stéroïdogénèse ovarienne et participe aux événements physiologiques menant au développement d'un follicule préovulatoire de qualité. La croissance folliculaire peut être stimulée par l'hormone folliculo-stimulante en l'absence totale d'hormone lutéinisante, mais les follicules qui en résultent se développent de façon anormale et sont associés à un faible taux d'oestradiol et à l'incapacité d'obtenir une lutéinisation avec un stimulus ovulatoire normal.

Conformément à l'activité de l'hormone lutéinisante qui est d'améliorer la stéroïdogénèse, le taux d'oestradiol associé au traitement par Menopur est plus élevé qu'avec les préparations recombinantes d'hormone folliculo-stimulante. Il faudra tenir compte de cela lors de la surveillance de la réponse de la patiente fondée sur le taux d'oestradiol.

Pharmacocinétique

Absorption

La voie d'administration sous-cutanée a tendance à offrir une plus grande biodisponibilité que la voie IM pour les doses uniques et multiples de Menopur.

Distribution

La distribution de l'hormone folliculo-stimulante et de l'hormone lutéinisante dans les tissus et les organes humains n'a pas encore été étudiée pour Menopur.

Métabolisme

Le métabolisme de l'hormone folliculo-stimulante et de l'hormone lutéinisante n'a pas été étudié chez l'humain pour Menopur.

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'hormone folliculo-stimulante à la phase de dose multiple était la même à 13 heures pour Menopur SC et Menopur IM.

Deux études cliniques contrôlées, randomisées et ouvertes, ont été menées pour évaluer la pharmacocinétique de Menopur. L'étude 2003-02 a comparé l'administration SC de doses uniques des formulations américaine (É.-U.) et européenne (UE) de Menopur chez cinquante-sept (57) femmes en bonne santé, en période pré-ménopausique ayant un freinage hypophysaire. L'étude a établi la bioéquivalence des deux formulations. L'étude 2000-03 a évalué des doses uniques et multiples de Menopur en administration SC et IM dans un plan croisé de 3 phases réunissant trente-trois (33) femmes en bonne santé, en période pré-ménopausique ayant un freinage hypophysaire. Les résultats pharmacocinétiques primaires étaient l'aire sous la courbe de l'hormone folliculo-stimulante et les valeurs C_{max} . Les résultats sont résumés aux Tableaux 2 et 3.

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques de l'hormone folliculo-stimulante (\pmET) suite à l'administration de Menopur (Étude 2003-02)	
Paramètres PK	Dose unique (400 UI) SC
C_{\max} (mUI/mL)	13,8 + 3
T_{\max} (h.)	19,6 + 6,3
ASC ₀₋₁₂₀ (mUI.h./mL)	1040 + 215

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques de l'hormone folliculo-stimulante suite à l'administration de Menopur (Étude 2000-03)				
Paramètres PK	Dose unique (225 UI)		Dose multiple (225 UI x 1 j. puis 150 UI x 6 j.)	
	SC	IM	SC	IM
C_{\max} (mUI/mL)	8,5	7,8	15	12,5
T_{\max} (h.)	17,9	26,8	8	9
ASC (h.-mUI/mL)	726,2	656,1	622,7	546,2

Dose unique ASC₁₂₀ et dose multiple ASC_{ss}

ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer la poudre lyophilisée à la température ambiante (15 à 25 °C). Protéger de la lumière. Une fois reconstituée, elle doit être utilisée immédiatement. Toute portion inutilisée doit être jetée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Menopur (gonadotrophine humaine pour injection) est une préparation de gonadotrophine, extraite à partir de l'urine de femmes post-ménopausiques, qui a suivi des étapes supplémentaires de purification. Chaque fiole de Menopur renferme 75 Unités Internationales (UI) d'hormone folliculo-stimulante (FSH) en activité et 75 UI d'hormone lutéinisante (LH) en activité, plus 21

mg de lactose monohydrate et 0,005 mg de polysorbate 20 et d'un tampon de phosphate de sodium (phosphate disodique heptahydraté et acide phosphorique) sous une forme lyophilisée stérile, destinée à être reconstituée avec une solution stérile injectable de chlorure de sodium, USP, à 0,9 %. Menopur est administré par injection sous-cutanée (SC).

Menopur (gonadotrophine humaine pour injection) est présenté en fioles stériles sous forme de poudre lyophilisée, blanche à blanchâtre, ou de pastilles.

Chaque fiole de Menopur est accompagnée d'une fiole de diluant stérile renfermant 2 mL d'une solution stérile injectable de chlorure de sodium, USP à 0,9 % : 75 UI d'hormone folliculo-stimulante en activité et 75 UI d'hormone lutéinisante en activité, présentés dans une boîte de 5 fioles et de 5 fioles de diluant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :	Gonadotrophines humaines pour injection
Nom chimique :	Gonadotrophine humaine ménopausique
Structure :	La gonadotrophine humaine renferme l'hormone folliculo-stimulante et l'hormone lutéinisante.
Caractéristiques biochimiques :	Poudre blanchâtre à jaunâtre, soluble dans l'eau jusqu'à une concentration d'environ 200 mg/mL. Complètement insoluble dans l'éthanol, l'acétone et l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Démographie et méthodologie de l'étude

Tableau 4 : Résumé de la démographie des patients pour les essais cliniques visant la fertilisation in vitro.

Tableau 4 Démographie et méthodologie de l'étude					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, mode d'administration et durée	Nombre de sujets	Gamme d'âge moyen	Sexe
Étude FIV 0399E	ouverte, avec contrôle actif et contrôle parallèle, randomisée, multicentrique.	Menopur SC 75-450 UI, chaque jour Gonal -F SC 75 -450 UI, chaque jour	727	18-38	Femmes
Étude FIV 2000-02	ouverte, avec contrôle actif et contrôle parallèle, randomisée, multicentrique	Menopur SC ou IM 75-450 UI, chaque jour Repronex SC 75-450 UI, chaque jour	190	18-39	Femmes
Étude PK 2000-03	randomisée, ouverte, croisée, avec contrôle parallèle, multicentrique.	Deux groupes de dosage (SC et IM) Trois phases : (I, II, et III) à sept jours d'intervalle. Phase I et II : Dose unique de Menopur SC ou IM 225 UI. Phase I et II : Dose unique de Repronex 225 UI SC et IM Phase III : Dose unique de Menopur SC ou IM 225 UI. 225 UI le premier jour, suivi par 150 UI, chaque jour x 6 jours	33	18-39	Femmes
Étude BE 2003-02	Multicentrique, ouverte, randomisée, à dose unique, étude croisée à deux périodes.	Menopur É.-U., SC 400 UI Menopur UE, SC 400 UI Dose unique; deux périodes de tests de six jours chacune, précédées par une période de pré-traitement de 15 à 28 jours de Lupron ^{MD} Depot à 3,75 mg IM.	57	18- 39	Femmes

Le premier essai (Étude FIV 0399E) visait à comparer l'innocuité et l'efficacité de la formulation européenne de Menopur, administrée par voie SC, à l'hormone folliculo-stimulante recombinante

(Gonal-F) chez des femmes atteintes d'infertilité participant à un cycle de FIV. La deuxième étude, FIV 2000-02, a comparé l'innocuité et l'efficacité de Menopur, administré par voie SC ou IM, à la génération antérieure du produit, Repronex, administré par voie SC, à des femmes atteintes d'infertilité et participant à un cycle de FIV.

Résultats des études

Dans l'étude FIV 0399E, Menopur n'était pas inférieure à Gonal-F du point de vue du pourcentage de patientes avec une grossesse en cours pendant le traitement de femmes participant à un programme FIV/IICS. Cela était vrai à la fois pour la population qu'on avait l'intention de traiter et pour la population conforme au protocole.

Tableau 5 Paramètres d'efficacité primaire – Patientes ayant une grossesse en cours – Patientes qu'on avait l'intention de traiter Étude FIV 0399E						
Paramètres	Menopur n = 373		Gonal-F n = 354		95 % IC ¹ de différence	VP ²
	Nomb.	%	Nomb.	%		
Grossesse en cours	87	23,3	73	20,6	-3,3; 8,7	0,42

¹ Non ajustés pour le centre

² Test X²

Tableau 6 Paramètres d'efficacité primaire – Patientes ayant une grossesse en cours – Conforme au protocole Étude FIV 0399E						
Paramètres	Menopur n = 357		Gonal-F n = 336		95 % IC ¹ de différence	VP ²
	Nomb.	%	Nomb.	%		
Grossesse en cours	85	23,8	71	21,1	-3,5; 7,9	0,41

¹ Non ajustés pour le centre

² Test X²

Dans l'étude FIV 2000-02, Menopur, en terme de paramètres d'efficacité primaire – nombre d'ovocytes prélevés par cycle (patiente) – n'a montré aucune différence significative du point de vue statistique par rapport à Repronex SC, aussi bien dans le groupe qu'on avait l'intention de traiter que dans la population ayant obtenu une efficacité primaire (ayant reçu des gonadotrophines chorioniques humaines), comme le montre les tableaux 6 et 7 ci-dessous.

Tableau 7						
Paramètres d'efficacité primaire : Nombre d'ovocytes prélevés – Patientes qu'on avait l'intention de traiter						
Étude FIV 2000-02						
Paramètres	Menopur SC		Repronex SC		95 % IC	VP
	N = 61		N = 64			
	Moyenne	ET	Moyenne	ET		
Nombre d'ovocytes prélevés	13,1	± 7,2	14,4	± 7,7	-4	0,341
Nombre d'ovocytes mûrs prélevés	9,9	± 4,8	10,9	± 7		0,621

Tableau 8						
Paramètres d'efficacité primaire : Nombre d'ovocytes prélevés - Population ayant obtenu une efficacité primaire (ayant reçu des gonadotrophines chorioniques humaines)						
Étude FIV 2000-02						
Paramètres	Menopur SC		Repronex SC		95 % IC	VP¹
	N = 61		N = 62			
	Moyenne	ET	Moyenne	ET		
Nombre d'ovocytes prélevés	13,1	± 7,2	14,9	± 7,4	-4,3	0,188
Nombre d'ovocytes mûrs prélevés	9,9	± 4,8	11,2	± 6,8		0,209

L'étude 2003-02 a été menée pour évaluer la bioéquivalence entre la formulation américaine et la formulation européenne de Menopur après l'avoir administré par injection sous-cutanée à des sujets femmes. Les données de cette étude ont montré que le profil pharmacocinétique de la formulation américaine de Menopur était similaire à la formulation européenne de Menopur. Les paramètres sériques moyens d'hormone folliculo-stimulante des 52 sujets (C_{max} , ASC_{0-120} et T_{max}), après une administration sous-cutanée de la formulation américaine et de la formulation européenne de Menopur sont présentés dans le Tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9				
Valeurs moyennes* (+ ET) et comparaisons des concentrations sériques de base corrigées** d'hormone folliculo-stimulante				
Étude 2003-02:				
	Menopur EU	Menopur US	Test/Réf.	90 % IC
C_{max} (mUI/mL)	11,43 ± 2,31	10,59 ± 3,07	92,72%	83,19 -103,34 %
ASC₀₋₁₂₀ (mUI•h./mL)	675,70 ± 162,53	651,65 ± 182,89	96,44%	84,93 – 109,53 %
T_{max} (h.)	18,85 ± 6,96	19,32 ± 6,27	102,48%	86,52 – 118,44 %

* Les valeurs rapportées sont les moyennes carrées les plus faibles

** Les corrections de base sont faites en soustrayant la moyenne des concentrations de base avant l'étude

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Techniques de reproduction assistées (TRA)

L'efficacité et l'innocuité de Menopur ont été établies dans le cadre de deux études cliniques randomisées et contrôlées, 0399E et 2000-02, réunissant des femmes participant à un programme de *fertilisation in vitro* (FIV) ou à un programme de FIV combiné à une injection intracytoplasmique, pour obtenir une grossesse.

L'étude 0399E était une étude de Phase 3, randomisée, ouverte, multicentrique, multinationale (menée en Europe et en Israël); un essai clinique comparé de femmes ovulant, atteintes d'infertilité, subissant une stimulation ovarienne visant à produire de multiples follicules pour la FIV et la transplantation d'embryon (FIV/TE), après freinage hypophysaire à l'aide d'un agoniste de la gonadolibérine. Un total de sept cent vingt-sept (727) patientes y ont participé. Trois cent soixante-treize (373) patientes ont été randomisées dans le groupe de Menopur et trois cent cinquante-quatre (354) patientes ont été randomisées dans le groupe de Gonal-F. La randomisation a été stratifiée par technique d'insémination [une fertilisation in vitro conventionnelle (FIV) par rapport à une injection intracytoplasmique de sperme (IICS)].

L'efficacité a été évaluée en se fondant sur les paramètres d'efficacité primaire de la continuation de la grossesse. La dose initiale quotidienne de Menopur était de 225 UI SC pendant cinq jours.

Par la suite, la dose était individualisée selon la réponse de chaque patiente, jusqu'à un maximum de 450 UI/jour jusqu'à une durée maximale totale de stimulation de 20 jours. Les résultats du traitement sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résultats de l'efficacité de l'étude FIV 0399E (un cycle de traitement)		
Paramètres	Menopur SC n=373	Gonal F SC n=354
Nombre moyen de jours de stimulation	11,5	11,5
Nombre moyen de fioles utilisées	37	37
Pic sérique E ₂ (pg/mL) moyen	2213	1700
Moyenne totale d'ovocytes prélevés par patiente	13	14
Prélèvement d'ovocytes (%)	361 (97)	339 (96)
Transplantation d'embryon (%)	336 (90)	316 (89)
Grossesse chimique (%)	119 (32)	101(29)
Grossesse clinique (%)	98 (26)	78 (22)
Continuation de la grossesse (%)	87(23)	73 (20)

L'étude 2000-02 était une étude ouverte, randomisée, avec contrôle parallèle, menée chez des femmes participant à un programme de fertilisation in vitro. Au total, cent quatre-vingt-dix (190) patientes ont été randomisées, et parmi ces dernières, cent vingt-six 126 ont reçu Menopur (Menopur SC n = 61 et Menopur IM n = 65). Toutes les patientes ont reçu, en phase lutéinique, de la gonadolibérine comme freinage hypophysaire et ont subi une stimulation ovarienne contrôlée à une dose initiale quotidienne de 225 UI, pendant cinq jours. Par la suite, la dose était individualisée selon la réponse individuelle de chaque patiente, jusqu'à un maximum de 450 UI/jour pendant une durée maximale totale de stimulation de 12 jours. Lorsque l'échographie transvaginale a montré ≥ 3 follicules d'un diamètre ≥ 16 mm et un niveau sérique E₂ cliniquement approprié, des gonadotrophines chorioniques humaines ont été administrées (10 000 UI) et des ovocytes ont été prélevés environ 36 heures plus tard. Un à quatre embryons ont été transférés.

Les résultats d'efficacité primaire correspondaient au nombre total d'ovocytes prélevés suite à l'administration de gonadotrophines chorioniques humaines. Les résultats du traitement sont résumés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité pour l'étude FIV 2000-02 (un cycle de traitement)	
Paramètres	Menopur SC n = 61
Nombre moyen de jours de stimulation	9,6
Nombre moyen de fioles utilisées	35
Pic sérique E ₂ (pg/mL) moyen	2007
Moyenne totale d'ovocytes prélevés par patiente	13
Moyenne d'ovocytes mûrs prélevés par patiente	10
Prélèvement d'ovocytes (%)	61 (100)
Transplantation d'embryon (%)	57 (93)
Grossesse chimique (%)	24 (39)
Grossesse clinique (%)	18 (30)
Continuation de la grossesse (%)	18 (30)
Patientes donnant naissance à un enfant vivant (%)	12 (20)

Calculés à partir d'une dose totale moyenne / 75 UI (Menopur SC=2625/75 UI)

Une comparaison en ce qui concerne le nombre d'ovocytes prélevés au cours des études FIV 0399E et 2000-02 entre Menopur SC et Repronex SC est expliqué dans le Tableau 12.

Tableau 12			
Nombre moyen d'ovocytes prélevés			
Patientes qu'on avait l'intention de traiter			
Étude contrôlée	Menopur SC n=61	Repronex SC n=64	VP
Étude FIV 2000-02	13,1	14,4	0,341
	n=373	Gonal-F SC n=354	
Étude FIV 0399E	12,4	13,4	0,126 ¹

¹ À partir du test t

Les comparaisons en ce qui concerne le pourcentage de patientes (cycles) ayant une grossesse chimique, clinique et une continuation de grossesse dans le cadre des études FIV 0399E et 2000-02, entre Menopur SC et Repronex SC sont expliquées dans les Tableaux 13, 14 et 15.

Tableau 13						
Patientes ayant une grossesse chimique¹						
Patientes qu'on avait l'intention de traiter						
Étude contrôlée	n	Menopur SC		Repronex SC		VP²
		Nomb.	%	Nomb.	%	
Étude FIV 2000-02	190	24	39,3	32	50	0,231
				Gonal-F SC		
Étude FIV 0399E	727	119	31,9	101	28,5	0,320

¹ Sérum positif βhCG

² À partir des groupes ANOVA pour les études 2000-01 et -02, et à partir du test X² pour MKF/IVF/0399E

Tableau 14						
Patientes ayant une grossesse clinique¹						
Patientes qu'on avait l'intention de traiter						
Étude contrôlée	n	Menopur SC		Repronex SC		VP ²
		Nomb.	%	Nomb.	%	
Étude FIV 2000-02	190	18	29,5	26	40,6	0,193
				Gonal-F SC		
Étude FIV 0399E	727	98	26,3	78	22	0,190

¹ Échographie montrant le sac intra-utérin

² À partir des groupes ANOVA pour les études 2000-01 et -02, et à partir du test X² pour MKF/IVF/0399E

Tableau 15						
Patientes ayant une continuation de grossesse						
Patientes qu'on avait l'intention de traiter						
Étude contrôlée	n	Menopur SC		Repronex SC		VP ²
		Nomb.	%	Nomb.	%	
Étude FIV 2000-02	190	18	29,5	24	37,5	0,344
				Gonal-F SC		
Étude FIV 0399E	727	87	23,3	73	20,6	0,42

¹ Échographie montrant le sac intra-utérin et les mouvements cardiaques du fœtus

² À partir des groupes ANOVA pour les études 2000-01 et -02, et à partir du test X² pour MKF/IVF/0399E

La comparaison entre Menopur, Repronex et Gonal-F en ce qui concerne le principal résultat secondaire du taux d'oestradiol sérique, est illustrée au Tableau 16.

Tableau 16						
Pic des niveaux sériques E₂ pg/mL moyens (Population qu'on avait l'intention de traiter)						
Étude contrôlée	n	Menopur SC		Repronex SC		VP ¹
		Moyenne	ET	Moyenne	ET	
FPI Purified Repronex 2000-02	190	2007,1	1008,3	2462,8	1483,1	0,053
				Gonal-F SC		
MFK/IVF/0399E	679 ²	2213 ³	1614,5	1700	1203,8	0,001

¹ Pour l'étude américaine unidimensionnelle ANOVA. Pour l'étude multinationale de Wilcoxon Rank Sum Test

² Quarante-huit patientes appartenant au groupe qu'on avait l'intention de traiter n'avaient aucune données disponibles sur l'oestradiol le jour de l'administration des gonadotrophines chorioniques humaines; par conséquent le n a été réduit à 679

³Un facteur de conversion de 3,671 a été utilisé pour convertir les pmol/mL en pg/mL

Le nombre de jours de stimulation nécessaire pour atteindre les critères de gonadotrophine chorionique humaine et la dose totale de gonadotrophine administrée dans les études FIV 0399E et 2000-02 entre Menopur SC et Repronex SC sont représentés dans les tableaux 17 et 18.

Tableau 17						
Nombre de jours nécessaires pour répondre aux critères de gonadotrophine chorionique humaine						
Étude contrôlée	n	Menopur SC		Repronex SC		VP ¹
		Moyenne	ET	Moyenne	ET	
FPI Purified Repronex 2000-02	190	9,60	1,40	9,4	1,40	0,356
				Gonal-F SC		
MFK/IVF/0399E	727	11,54	1,91	11,52	2	0,860

¹ À partir de l'étude unidimensionnelle ANOVA

Tableau 18						
Dose moyenne totale de gonadotrophines						
Étude contrôlée	n	Menopur SC		Repronex SC		VP¹
		Mean	SD	Mean	SD	
FPI Purified Repronex 2000-02	190	2625	847,7	2463,3	831,3	0,297
				Gonal-F SC		
MFK/IVF/0399E	727	2767,5 ²	---	2775 ³	---	0,850

¹ Pour l'étude américaine unidimensionnelle ANOVA. Pour l'étude multinationale de Wilcoxon Rank Sum Test

² Calculée à partir du nombre moyen de fioles utilisées - 36 x 75 UI/fiole

³ Calculée à partir du nombre moyen de fioles utilisées - 37 x 75 UI/fiole

RÉFÉRENCES

Publications cliniques

1. European Recombinant Human LH Study Group., *Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced development in LH- and FSH-dependent anovulatory women: a dose-finding study. The European Recombinant Human LH Study Group. J. Clin. Endocrinol. Metab.*; mai 1998, Vol: 83 (5), P:1507-14.
2. Vanderzwalmen, P., Bertin, G., Debauche, C.H., et al., *Vitrification of human blastocysts with the Hemi-Straw carrier: Application of assisted hatching after thawing. Hum. Reprod.*, juillet 2003, 01, 18, 1504-1511.
3. Lass, A., Vasilliev, A., Warne, D., and Loumaye, E. *Relationship of baseline ovarian volume to ovarian response in World Health Organization II anovulatory patients who underwent ovulation induction with gonadotropins. Fertil. Steril.*, août 2002., Vol 78 (2). P: 265-269.
4. Kilani, Z., Dakkak, A., Ghunaim, S., et al. *A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. Hum. Reprod.*, juin 2003, 18 (6), 1194-9.
5. European and Israel Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. *Efficacy and Safety of highly purified menotropins versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. Fertil. Steril.*, septembre 2002, Vol: 78 (3), P: 520-8, ISSN: 0015-0282.
6. Baer, G., Loumaye, E., *Comparison of recombinant human luteinizing hormone (r-hLH) and human menopausal gonadotropin (hMG) in assisted reproductive technology. Curr. Med. Res. Opin.*, 2003, 19, 83-88.
7. Al-Inany, H., Aboulghar, M., Mansour, R., Serour, G., *Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: An update. Hum. Reprod.*, février 2003, 01, 18, 305-313.

8. Kilani, Z., Dakkak, A., Ghunaim, S., Gognini, G., Melappioni, S., and M. Filicori. *A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes.* Hum. Reprod, juin 2003; 18: 1194 - 1199.
9. Reichl, H., Balen, A., Jansen, C.A.M., *Prion transmission in blood and urine: What are the implications for recombinant and urinary-derived gonadotropins?.* Hum. Reprod, octobre 2002, 01, 17, 2501-2508.
10. Zwart-van Rijkom, .JE.F., Broekmans, F.J., Leufkens. (2002) *Perspective on medical practice: OPINION.* From recombinant FSH: a substitution study. Human Reproduction 17(4), 857-865.
11. Giudice, E., Crisci, C., Altaro, V., O'Brien, M., *Characterization of partially purified human menopausal gonadotropin preparation.* J. Clin. Res., 2001, 4, 27-34.
12. American Society of Reproductive Medicine. *Guidelines on the number of embryos transferred; the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive medicine.* Fertil Steril 2004; 82:773-4.
13. National Collaborating Centre for Women's and Children Health. *Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical Guideline, février 2004.* RCOG Press, Royal College of Physician Obstetricians and Gynecologists, London. NW1 4GR. ISBN 1900364 97 2.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX UTILISATRICES

PrMenopur®

Ce dépliant est la troisième partie d'une monographie à trois volets, publiée lorsque la commercialisation de Menopur a été approuvée au Canada, et il a été spécialement conçu pour les utilisatrices. Ce dépliant est un résumé et ne vous donnera pas tous les renseignements sur Menopur. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

Les gonadotrophines humaines renferment l'hormone folliculo-stimulante et l'hormone lutéinisante, deux hormones naturelles produites par les hommes et par les femmes, obtenues à partir de l'urine de femmes postménopausiques. Ces hormones aident à maintenir le fonctionnement normal des organes reproducteurs chez les hommes et chez les femmes.

Votre médecin vous a peut-être prescrit Menopur, car votre hypophyse ne produit pas d'hormone folliculo-stimulante, ou elle produit l'hormone folliculo-stimulante et l'hormone lutéinisante de façon déséquilibrée. Ce déséquilibre signifie que les follicules sont incapables d'atteindre la maturation; l'ovulation ne peut donc pas se produire. Menopur aide à fournir la quantité nécessaire d'hormone folliculo-stimulante aux ovaires, ce qui permet aux follicules ovariens de se développer.

Menopur est utilisé dans le cadre des procédures FIV (fertilisation in vitro ou «procréatique») ou autre technique de reproduction médicalement assistée visant à déclencher un développement folliculaire multiple.

Que fait-il :

Menopur vous fournit l'hormone folliculo-stimulante qui est nécessaire pour la mobilisation, la croissance et la maturation des follicules ovariens qui contiennent des œufs appelés ovules. Cela se produit

au début du cycle. Après que Menopur ait été administré pour permettre le développement folliculaire ovarien, une autre hormone, la gonadotrophine chorionique humaine, est administrée au milieu du cycle pour permettre à l'œuf d'atteindre la maturation et déclencher une ovulation.

Combien de temps un cycle de traitement dure-t-il?

La durée du traitement dépend de la réponse folliculaire moyenne au traitement. Chaque cycle de traitement est individualisé et votre médecin devra évaluer avec soin votre réponse au traitement.

Quand ne devrait-il pas être utilisé :

Menopur **ne** devrait **pas** être utilisé si :

- 1) Vous êtes enceinte.
- 2) Vous allaitez.

Menopur **ne** devrait également **pas** être utilisé si vous avez :

- 1) Un taux élevé d'hormone folliculo-stimulante indiquant une défaillance ovarienne primitive.
- 2) Un dysfonctionnement thyroïdien ou surrénalien incontrôlé.
- 3) Une lésion intracrânienne organique, comme une tumeur hypophysaire.
- 4) Un saignement vaginal anormal d'origine inconnue.
- 5) Un kyste ovarien ou un grossissement non dû au syndrome des ovaires polykystiques.
- 6) Une allergie aux gonadotrophines humaines, au lactose monohydrate, au polysorbate 20, au tampon de phosphate de sodium (phosphate disodique heptahydraté, et acide phosphorique).
- 7) Une tumeur des ovaires, des trompes de Fallope, de l'utérus, du vagin, des seins et du col de l'utérus.

Menopur ne devrait être utilisé que sous la surveillance d'un spécialiste ayant des locaux nécessaires pour effectuer un contrôle en laboratoire.

Quel est l'ingrédient médicamenteux :

Menopur est une poudre pour injection, hautement purifiée, stérile, lyophilisée. Il renferme l'ingrédient actif de gonadotrophines humaines, 75 unités d'hormone folliculo-stimulante et 75 unités d'hormone lutéinisante.

Quels sont les ingrédients non médicamenteux :

Menopur contient également du lactose monohydrate, du polysorbate 20, et un tampon de phosphate de sodium et d'acide phosphorique (phosphate disodique heptahydraté, et acide phosphorique).

Sous quelle forme posologique est-il présenté :

Menopur est présenté sous forme stérile, lyophilisée et doit être reconstitué à l'aide d'une solution stérile à 0,9 % de chlorure de sodium pour injection. Menopur est administré par injection sous-cutanée (SC) [tissu situé sous la peau].

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Menopur me fera-t-il courir des risques de complications liées à la reproduction?

Le traitement à l'aide de préparations de gonadotrophines humaines peut entraîner une stimulation des ovaires non souhaitée, appelée le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO). Les premiers symptômes de stimulation ovarienne peuvent se présenter par une douleur à l'abdomen, la sensation d'être malade ou une diarrhée. Dans les cas les plus graves, on peut observer une accumulation de liquide dans l'abdomen ou les poumons, une prise de poids et la survenue de caillots sanguins.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez un de ces symptômes pendant le traitement ou au cours des quelques jours qui suivent la dernière injection.

Avec Menopur, l'incidence de naissances multiples ne diffère pas de celle des autres gonadotrophines et dépend du protocole utilisé par la clinique. Le médecin vous suivra étroitement pour aider à minimiser la possibilité de gestations multiples. La majorité des naissances – environ 85 % sont des bébés uniques. Parmi les femmes qui ont des naissances multiples, la majorité d'entre elles ont des jumeaux. Seulement quelques femmes ont trois bébés ou plus. De toute façon, ni une naissance unique, ni une naissance multiple ne peut être totalement garantie.

Comme les femmes atteintes d'infertilité participant à un programme de reproduction médicalement assistée, et plus particulièrement de FIV, ont souvent des anomalies tubaires, l'incidence d'une grossesse extra-utérine peut augmenter. Il est donc important de confirmer que la grossesse s'effectue bien dans l'utérus à l'aide d'une échographie précoce.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune interaction médicamenteuse n'a été signalée avec l'administration de ce médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Menopur doit être pris par injection.

Chaque traitement est individualisé. Le vôtre a été soigneusement conçu par votre médecin et correspond à vos besoins particuliers. Il est très important que vous veniez aux visites et que vous suiviez les directives de votre médecin, en particulier vous devez bien suivre la quantité du médicament et la fréquence à laquelle vous devez le prendre. Si vous avez des questions à propos de la posologie, consultez votre médecin. Ne modifiez pas la dose sans qu'on vous l'ait dit. Si vous oubliez ou manquez une injection, ne paniquez pas, mais il faudrait que vous appeliez votre médecin pour savoir quoi faire.

C'est votre médecin qui décide de la dose. En général, les femmes qui participent à des programmes de reproduction assistée commencent par une dose de

225 UI de Menopur. Votre médecin, en se fondant sur la surveillance clinique, y compris les échographies des ovaires, et les tests sanguins et urinaires, ajustera sans doute la dose une fois tous les deux jours. La dose quotidienne maximale de Menopur est de 450 UI par jour.

Directives visant la reconstitution et l'administration sous-cutanée.

Votre médecin vous a prescrit Menopur en injection sous-cutanée. Cela signifie que le médicament est injecté à l'aide d'une aiguille à injection courte dans le tissu qui se trouve juste sous la peau. Cette feuille de directives vous aidera à vous préparer et à vous injecter votre médicament à la maison. Veuillez la lire entièrement avant de commencer à suivre la procédure.

N'essayez pas de commencer cette procédure si vous n'êtes pas sûre de la façon dont vous devez vous préparer et vous administrer l'injection. Si vous avez des questions, téléphonez à votre médecin ou à l'infirmière.

1) Avant de commencer



- Lavez-vous les mains à l'aide d'un savon antibactérien et utilisez de l'alcool pour nettoyer la zone où vous allez travailler.
- Assurez-vous que les fournitures suivantes sont prêtes :
 - Fiole (ou fioles) de Menopur, 75 UI
 - Une fiole de chlorure de sodium à 0,9 % (diluant stérile) qui est emballée avec Menopur, pour rendre les choses plus pratiques
 - Une seringue et des aiguilles stériles (vérifiez avec votre médecin pour savoir quelle taille de seringue et d'aiguilles utiliser)

- Des tampons d'alcool et de l'alcool à friction
- De la gaze et des tampons d'ouate
- Un contenant pour jeter les aiguilles

2) Préparation du médicament et remplissage de la seringue

Souvenez-vous : *Seul le chlorure de sodium (diluant stérile) fourni doit être utilisé pour effectuer la reconstitution de Menopur.*



- Sortez la seringue et la grosse aiguille de l'emballage. Tout en tenant le capuchon protecteur, tournez l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre pour vous assurer que l'aiguille est bien en place. Poser la seringue avec l'aiguille sur le côté.

- Enlevez la capsule de plastique des fioles de Menopur et du diluant stérile.



- Nettoyez le dessus des fioles à l'aide d'alcool pour les stériliser. Ne touchez pas le dessus des fioles une fois que vous les aurez stérilisées.
- Décoiffez l'aiguille en tournant doucement le capuchon de l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre et en tirant le capuchon vers le haut. Évitez de tourner l'aiguille dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, car cela pourrait séparer l'aiguille de la seringue.
- Insérez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc de la fiole de diluant stérile.

- Inclinez la fiole de diluant stérile et, une fois que l'aiguille est dans le liquide, tirez à nouveau le piston pour prélever le liquide dans la seringue en suivant la quantité prescrite par votre médecin.
- Sortez l'aiguille de la fiole de diluant stérile. Injectez lentement le diluant stérile dans la fiole contenant la poudre de Menopur, en visant le côté de la fiole de diluant stérile pour éviter la formation de bulles. La solution doit être claire et sans couleur.

La poudre de Menopur se dissoudra rapidement. Ne secouez pas la fiole, car cela pourrait favoriser la formation de bulles.

POUR LES PATIENTES QUI DOIVENT AVOIR UNE SEULE INJECTION À PARTIR DE FIOLES MULTIPLES DE MENOPUR, IL EST POSSIBLE DE RECONSTITUER JUSQU'À 6 FIOLES AVEC 1 ML DE SOLUTION SALINE POUR INJECTION, USP.

Il est possible d'accomplir cela en reconstituant une seule fiole, tel que décrit ci-dessus (voir étape 2). Puis aspirez tout le contenu de la première fiole avec la seringue pour la remplir, et injectez le contenu dans une deuxième fiole de Menopur lyophilisé. Agitez par rotations rapides et avec douceur la deuxième fiole, tel que décrit plus haut, en vous assurant encore une fois que la solution soit claire et sans particules. Cette étape peut être répétée avec quatre autres fioles, jusqu'à un maximum de 6 fioles de Menopur lyophilisé dans 1 mL de diluant.



- Dès que la poudre s'est complètement dissoute, prélevez toute la solution de Menopur dans la seringue. Il y a deux façons de procéder.

- A. Laissez la fiole sur le comptoir, inclinez-la, tirez le piston pour aspirer toute la solution, **OU**
- B. Tournez la fiole à l'envers, et tirez le piston pour aspirer toute la solution, alors que vous baissez l'aiguille petit à petit.

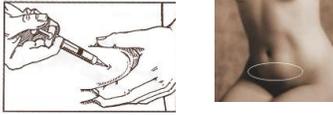
3. Changement d'aiguille



- En tenant la seringue vers le haut, remettez la capuchon de l'aiguille et enlevez la grosse aiguille en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Remplacez-la par la petite aiguille sous-cutanée en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue.
- Tenez la seringue bien droite. Tirez légèrement sur le piston et tapotez sur la seringue, afin que les bulles, s'il y en a, remontent vers le haut. Pressez doucement sur le piston jusqu'à ce que tout l'air sorte de la seringue et que des gouttelettes de solution se forment en haut de l'aiguille.
- Tapotez sur la seringue pour enlever la gouttelette de solution qui se trouve en haut de l'aiguille.
- Remettez avec précautions le capuchon sur l'aiguille pour qu'elle reste stérile.
- La solution de Menopur est à présent prête pour l'injection.

Si une aiguille non couverte par son capuchon venait **PAR HASARD** en contact avec quoi que ce soit, mis à part Menopur ou le diluant stérile, ne vous injectez pas le produit. Enlevez immédiatement l'aiguille et remplacez-la avec une nouvelle aiguille stérile.

4. Injection du médicament



Menopur devrait être injecté dans un repli cutané de votre abdomen quelques pouces sous votre nombril, vers la gauche ou vers la droite.

Chaque jour, alternez de côté pour éviter l'endolorissement.

- Nettoyez soigneusement le site d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool et laissez l'endroit sécher à l'air.
- Enlevez le capuchon de l'aiguille de la seringue.
- Tenez la seringue dans une main. Utilisez votre autre main pour saisir avec douceur un repli cutané dans la zone du site d'injection entre votre pouce et votre index.
- Tenez la seringue à la verticale (à angle droit) de la peau, comme une fléchette et insérez rapidement l'aiguille en entier dans le repli cutané.
- Pressez le piston de la seringue à l'aide d'un mouvement régulier, jusqu'à ce que tout le liquide ait été injecté sous la peau.
- Relâchez le repli cutané et retirez l'aiguille en la tenant bien droite. Recouvrez l'aiguille avec son capuchon et jetez la seringue et l'aiguille dans le contenant spécial. Si un saignement survenait, il suffirait de placer un petit morceau de gaze ou de coton sur le site d'injection et d'appuyer avec douceur pour arrêter le saignement.
- Si le site d'injection devenait douloureux, il suffirait d'appliquer de la glace pendant de courts intervalles pour essayer d'obtenir un soulagement.

5. Jetez la seringue et les aiguilles



Jetez en toute sécurité toutes les seringues et les aiguilles usagées dans un contenant spécial muni d'un couvercle. Toute portion de diluant stérile non utilisée devrait être jetée. Après avoir terminé votre traitement, demandez à votre fournisseur de soins de santé comment vous débarrasser du contenant d'aiguilles.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAUT-IL FAIRE

Les inducteurs d'ovulation sont sûrs lorsqu'on est suivie étroitement par son médecin. Comme c'est le cas avec tous les médicaments, il peut y avoir des effets secondaires. Certaines patientes qui suivent un traitement par gonadotrophines ont une sensibilité des seins au toucher, des ballonnements, des bouffées vasomotrices, des vomissements, des nausées et de la diarrhée. Ces effets sont temporaires et disparaissent une fois que le traitement est arrêté. D'autres réactions indésirables peuvent comprendre une sensibilité d'origine allergique, comme une éruption cutanée ou un gonflement local au site d'injection.

Ce qui préoccupe le plus votre médecin, c'est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO). Pour éviter l'apparition du SHSO, votre médecin surveillera étroitement votre réponse à Menopur. En effet, un grossissement ovarien, parfois accompagné d'un ballonnement abdominal et de douleur, peut se produire chez environ 20 % des femmes qui prennent des gonadotrophines. En général, ces cas sont inversés lors de l'arrêt du traitement, et les cas mettant la vie en danger sont rares.

Aucun rapport de cause à effet n'a été établi entre le traitement par inducteur d'ovulation et le cancer de l'ovaire.

Si vous avez des symptômes inhabituels ou des effets secondaires, vous devriez les signaler immédiatement à votre médecin. Il est aussi recommandé de discuter

des possibilités d'effets secondaires avec votre médecin avant de commencer le traitement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, À QUELLE FRÉQUENCE SURVIENNENT-ILS ET QUE FAUT-IL FAIRE

Symptômes / Effets		Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien		Téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si graves	Dans tous les cas	
Communs	Léger SHSO		✓	✓
Peu communs	SHSO grave		✓	✓

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires. Si vous avez des effets inattendus après avoir reçu Menopur, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada rassemble des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous pensez avoir eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez avertir Santé Canada de la façon suivante :

numéro de téléphone sans frais : 866-234-2345
 numéro de télécopieur sans frais : 866-678-6789
 Par courriel : cadrmpp@hc-sc.gc.ca

Par courrier ordinaire :
 National AR Centre
 Marketed Health Products Safety and Effectiveness
 Information Division
 Marketed Health Products Directorate
 Tunney's Pasture, AL 0701C
 Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document, plus la monographie complète, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, **Ferring Inc.**, au : **1-866-373-1333**.

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.

Dernière révision : 04 juin 2018

