

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GONAL-f 75 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 5,5 microgrammes de follitropine alfa*, correspondant à 75 UI. Chaque mL de solution reconstituée contient 75 UI.

* 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

Poudre et solvant pour solution injectable.

Aspect de la poudre : pastille de poudre blanche lyophilisée.

Aspect du solvant : solution limpide incolore.

Le pH de la solution reconstituée est de 6,5 à 7,5.

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.

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.

Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)

GONAL-f peut être administré en injections quotidiennes. Chez les femmes réglées, le traitement doit commencer endéans 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.

Patientes 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 choriogonadotropine 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 ; car, 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 patient devra changer de site d'injection tous les jours.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament, voir la rubrique 6.6 et la notice.

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 et 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 à la patiente 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 plus élevé 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 différences dans les 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 grossesse 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 devrait 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 – [voir Annexe V](#).

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 stéroïdogénèse 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, 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

Poudre

Saccharose
Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique dihydraté
Méthionine
Polysorbate 20
Acide phosphorique, concentré (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

À utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution ; à usage unique.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

GONAL-f se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est fournie en flacons de 3 mL (verre type I) munis d'un bouchon en caoutchouc (caoutchouc bromobutyle), et d'un opercule en aluminium détachable. Le solvant pour reconstitution (1 mL) est fourni en seringues préremplies de 1 mL (verre type I) avec bouchon en caoutchouc.

Ce médicament existe en boîtes de 1, 5 ou 10 flacons accompagnés de 1, 5 ou 10 seringues préremplies de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique.

GONAL-f doit être reconstitué avec le solvant avant utilisation (voir la rubrique « Comment préparer et utiliser GONAL-f poudre et solvant pour solution injectable » dans la notice).

GONAL-f peut être reconstitué avec la lutropine alfa et les deux produits peuvent être co-administrés en une seule injection. Dans ce cas, la lutropine alfa doit d'abord être reconstituée, puis utilisée pour reconstituer la poudre de GONAL-f.

Des études ont montré que l'administration concomitante de la lutropine alfa ne modifiait pas de façon significative l'activité, la stabilité ni les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des substances actives.

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

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. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/95/001/025
EU/1/95/001/026
EU/1/95/001/027

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GONAL-f 1050 UI/1,75 mL poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon multidose contient 87 microgrammes de follitropine alfa* (équivalent à 1 200 UI), afin de délivrer 77 microgrammes correspondant à 1 050 UI dans 1,75 mL. Chaque mL de solution reconstituée contient 600 UI.

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

Excipient à effet notoire

La solution reconstituée contient 9,45 mg d'alcool benzylique par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Aspect de la poudre : pastille de poudre blanche lyophilisée.

Aspect du solvant : solution limpide incolore.

Le pH de la solution reconstituée est de 6,5 à 7,5.

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.

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 entre des présentations monodose et multidose de GONAL-f pour une même dose a été démontrée.

Le tableau ci-dessous indique le volume à administrer pour délivrer la dose prescrite :

Dose (UI)	Volume à injecter (mL)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)

GONAL-f peut être administré en injections quotidiennes. Chez les femmes réglées, le traitement doit commencer endéans 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.

Patientes 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 choriogonadotropine 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 ; car, 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 spermatogenèse.

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.

GONAL-f multidose étant destiné à des injections multiples, des instructions claires devront être données aux patients afin d'éviter une mauvaise utilisation de la présentation multidose.

Étant donné la réactivité locale à l'alcool benzylique, il faut éviter d'utiliser le même site d'injection deux jours d'affilée.

Les flacons individuels reconstitués ne peuvent être utilisés que par un seul patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament, voir la rubrique 6.6 et la notice.

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 et 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 à la patiente 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 plus élevé 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 différences dans les 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 ».

Solvant contenant de l'alcool benzylique

Après reconstitution à l'aide du solvant fourni, ce médicament contient 1,23 mg d'alcool benzylique par dose de 75 UI, équivalent à 9,45 mg/mL. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Sensibilité au latex

Le capuchon de la seringue préremplie contenant le solvant pour reconstitution contient du latex (caoutchouc naturel sec), qui peut provoquer des réactions allergiques sévères.

Une présentation sans alcool benzylique ni latex (GONAL-f 75 UI poudre et solvant pour solution injectable) est disponible en cas d'hypersensibilité à ces excipients.

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 devrait 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 – [voir Annexe V](#).

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 stéroïdogénèse 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, que ceux déjà mentionnés dans d'autres rubriques de ce RCP.

Chez le lapin, les formulations reconstituées avec de l'alcool benzylique (0,9 %) et de l'alcool benzylique seul (0,9 %) ont toutes deux provoqué une hémorragie légère et une inflammation subaiguë après injection sous-cutanée unique et des réactions modérées de type inflammatoires ou dégénératives après injection intramusculaire unique.

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

Poudre

Saccharose
Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique dihydraté
Acide phosphorique, concentré (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables
Alcool benzylique

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

La solution reconstituée reste stable pendant 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. À conserver dans le conditionnement primaire d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

GONAL-f se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est fournie en flacons de 3 mL (verre type I) munis d'un bouchon en caoutchouc (caoutchouc bromobutyle), et d'un opercule en aluminium détachable. Le solvant pour reconstitution est fourni en seringues préremplies de 2 mL (verre type I) avec bouchon en caoutchouc. Des seringues en polypropylène avec aiguille sertie en acier inoxydable sont également fournies pour l'administration.

Ce médicament existe en boîte de 1 flacon de poudre accompagné de 1 seringue préremplie de solvant pour reconstitution et de 15 seringues jetables pour l'administration, graduées en unités de FSH.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre de GONAL-f 1050 UI/1,75 mL doit, avant utilisation, être reconstituée avec 2 mL de solvant fourni.

La poudre de GONAL-f 1050 UI/1,75 mL ne doit pas être reconstituée avec d'autres ampoules/flacons de GONAL-f.

La seringue préremplie de solvant fournie ne doit être utilisée que pour la reconstitution ; elle doit ensuite être éliminée conformément à la réglementation en vigueur. Des seringues pour l'administration, graduées en unités de FSH, sont fournies dans la boîte de GONAL-f multidose. L'autre possibilité est d'utiliser une seringue de 1 mL, graduée en mL, avec une aiguille sertie pour administration sous-cutanée (voir la rubrique « Comment préparer et utiliser GONAL-f poudre et solvant pour préparation injectable » dans la notice).

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

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/1/95/001/021

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GONAL-f 450 UI/0,75 mL poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon multidose contient 44 microgrammes de follitropine alfa* (équivalant à 600 UI), afin de délivrer 33 microgrammes correspondant à 450 UI dans 0,75 mL. Chaque mL de solution reconstituée contient 600 UI.

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

Excipient à effet notoire

La solution reconstituée contient 9,45 mg d'alcool benzylique par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Aspect de la poudre : pastille de poudre blanche lyophilisée.

Aspect du solvant : solution limpide incolore.

Le pH de la solution reconstituée est de 6,5 à 7,5.

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.

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 entre des présentations monodose et multidose de GONAL-f pour une même dose a été démontrée.

Le tableau ci-dessous indique le volume à administrer pour délivrer la dose prescrite :

Dose (UI)	Volume à injecter (mL)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)

GONAL-f peut être administré en injections quotidiennes. Chez les femmes réglées, le traitement doit commencer endéans 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.

Patientes 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 choriogonadotropine 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 ; car, 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 spermatogenèse.

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.

GONAL-f multidose étant destiné à des injections multiples, des instructions claires devront être données aux patients afin d'éviter une mauvaise utilisation de la présentation multidose.

Étant donné la réactivité locale à l'alcool benzylique, il faut éviter d'utiliser le même site d'injection deux jours d'affilée.

Les flacons individuels reconstitués ne peuvent être utilisés que par un seul patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament, voir la rubrique 6.6 et la notice.

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 et 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 à la patiente 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 plus élevé 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 différences dans les 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 ».

Solvant contenant de l'alcool benzylique

Après reconstitution à l'aide du solvant fourni, ce médicament contient 1,23 mg d'alcool benzylique par dose de 75 UI, équivalent à 9,45 mg/mL. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Sensibilité au latex

Le capuchon de la seringue préremplie contenant le solvant pour reconstitution contient du latex (caoutchouc naturel sec), qui peut provoquer des réactions allergiques sévères.

Une présentation sans alcool benzylique ni latex (GONAL-f 75 UI poudre et solvant pour solution injectable) est disponible en cas d'hypersensibilité à ces excipients.

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 devrait 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 – [voir Annexe V](#).

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, que ceux déjà mentionnés dans d'autres rubriques de ce RCP.

Chez le lapin, les formulations reconstituées avec de l'alcool benzylique (0,9 %) et de l'alcool benzylique seul (0,9 %) ont toutes deux provoqué une hémorragie légère et une inflammation subaiguë après injection sous-cutanée unique et des réactions modérées de type inflammatoires ou dégénératives après injection intramusculaire unique.

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

Poudre

Saccharose

Phosphate monosodique monohydraté

Phosphate disodique dihydraté

Acide phosphorique, concentré (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables
Alcool benzylique

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

La solution reconstituée reste stable pendant 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. À conserver dans le conditionnement primaire d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

GONAL-f se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est fournie en flacons de 3 mL (verre type I) munis d'un bouchon en caoutchouc (caoutchouc bromobutyle), et d'un opercule en aluminium détachable. Le solvant pour reconstitution est fourni en seringues préremplies de 1 mL (verre type I) avec bouchon en caoutchouc. Des seringues en polypropylène avec aiguille sertie en acier inoxydable sont également fournies pour l'administration.

Ce médicament existe en boîte de 1 flacon de poudre accompagné de 1 seringue préremplie de solvant pour reconstitution et de 6 seringues jetables pour l'administration, graduées en unités de FSH.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre de GONAL-f 450 UI/0,75 mL doit, avant utilisation, être reconstituée avec 1 mL de solvant fourni.

La poudre de GONAL-f 450 UI/0,75 mL ne doit pas être reconstituée avec d'autres ampoules/flacons de GONAL-f.

La seringue préremplie de solvant fournie ne doit être utilisée que pour la reconstitution ; elle doit ensuite être éliminée conformément à la réglementation en vigueur. Des seringues pour l'administration, graduées en unités de FSH, sont fournies dans la boîte de GONAL-f multidose. L'autre possibilité est d'utiliser une seringue de 1 mL, graduée en mL, avec une aiguille sertie pour administration sous-cutanée (voir la rubrique « Comment préparer et utiliser GONAL-f poudre et solvant pour préparation injectable » dans la notice).

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

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/1/95/001/031

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GONAL-f 150 UI/0,24 mL solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli multidose contient 150 UI (équivalent à 11 microgrammes) de follitropine alfa* dans 0,24 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.

Patientes 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 choriogonadotropine 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 spermatogenèse.

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 grossesse 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 – [voir Annexe V](#).

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 stéroïdogénèse 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. Le patient doit inscrire la date de la première utilisation sur le stylo prérempli de GONAL-f.

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

0,24 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 4 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 150 UI/0,24 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/1/95/001/036

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

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

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.

Patientes 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 choriogonadotropine 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 spermatogenèse.

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 grossesse 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 – [voir Annexe V](#).

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 stéroïdogénèse 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. Le patient doit inscrire la date de la première utilisation sur le stylo prérempli de GONAL-f.

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GONAL-f 450 UI/0,72 mL solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli multidose contient 450 UI (équivalent à 33 microgrammes) de follitropine alfa* dans 0,72 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.

Patientes 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 choriogonadotropine 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 spermatogenèse.

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 grossesse 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 – [voir Annexe V](#).

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 stéroïdogénèse 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. Le patient doit inscrire la date de la première utilisation sur le stylo prérempli de GONAL-f.

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

0,72 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 12 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 450 UI/0,72 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/1/95/001/034

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GONAL-f 900 UI/1,44 mL solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli multidose contient 900 UI (équivalent à 66 microgrammes) de follitropine alfa* dans 1,44 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.

Patientes 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 choriogonadotropine 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 spermatogenèse.

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 grossesse 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$).

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 – [voir Annexe V](#).

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 stéroïdogénèse 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. Le patient doit inscrire la date de la première utilisation sur le stylo prérempli de GONAL-f.

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

1,44 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 20 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 900 UI/1,44 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/1/95/001/035

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

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Suisse

Ou

Merck S.L.
C/Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
Espagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

GONAL-f 75 UI, BOÎTE DE 1, 5, 10 FLACON(S) ET 1, 5, 10 SERINGUE(S) PRÉREMPLIE(S)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GONAL-f 75 UI poudre et solvant pour solution injectable
follitropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 5,5 microgrammes de follitropine alfa, correspondant à 75 UI. Chaque mL de solution reconstituée contient 75 UI.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, méthionine, polysorbate 20, acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Solvant pour solution injectable : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable
1 seringue préremplie de 1 mL de solvant

5 flacons de poudre pour solution injectable
5 seringues préremplies de 1 mL de solvant

10 flacons de poudre pour solution injectable
10 seringues préremplies de 1 mL de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter toute solution inutilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/95/001/025 1 flacon de poudre pour solution injectable
1 seringue préremplie de solvant

EU/1/95/001/026 5 flacons de poudre pour solution injectable
5 seringues préremplies de solvant

EU/1/95/001/027 10 flacons de poudre pour solution injectable
10 seringues préremplies de solvant

13. NUMÉRO DU LOT

Lot
Lot du solvant

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

gonal-f 75 ui

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

codes-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 75 UI, ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GONAL-f 75 UI poudre pour solution injectable
follitropine alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

75 UI

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 75 UI, ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour poudre pour solution injectable de GONAL-f
eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL/seringue préremplie

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, BOÎTE DE 1 FLACON ET 1 SERINGUE PRÉREMPLIE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GONAL-f 1050 UI/1,75 mL poudre et solvant pour solution injectable
follitropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon multidose contient 87 microgrammes de follitropine alfa, équivalant à 1 200 UI.
Chaque mL de solution reconstituée contient 600 UI.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).
Solvant pour solution injectable : eau pour préparations injectables, alcool benzylique 0,9 %.
Le capuchon de la seringue préremplie contient du latex.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable
1 seringue préremplie de 2 mL de solvant
15 seringues jetables pour l'administration, graduées en unités de FSH

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour injections multiples uniquement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

La seringue préremplie de solvant fournie ne doit être utilisée que pour la reconstitution.
Le flacon reconstitué doit être utilisé par un seul patient.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. À conserver dans le conditionnement primaire d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter toute solution inutilisée après 28 jours.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/95/001/021 1 flacon de poudre pour solution injectable
1 seringue préremplie de solvant
15 seringues jetables

13. NUMÉRO DU LOT

Lot
Lot du solvant

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

gonal-f 1050 ui

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

codes-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GONAL-f 1050 UI/1,75 mL poudre pour solution injectable
follitropine alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. DATE DE RECONSTITUTION

Date :

5. NUMÉRO DU LOT

Lot

6. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1200 UI/flacon

7. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour utilisation avec GONAL-f 1050 UI/1,75 mL
eau pour préparations injectables, alcool benzylique 0,9 %

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mL/seringue préremplie

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**GONAL-f 450 UI/0,75 ML, BOÎTE DE 1 FLACON ET 1 SERINGUE PRÉREMPLIE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GONAL-f 450 UI/0,75 mL poudre et solvant pour solution injectable
follitropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon multidose contient 44 microgrammes de follitropine alfa, équivalant à 600 UI. Chaque mL de solution reconstituée contient 600 UI.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).
Solvant pour solution injectable : eau pour préparations injectables, alcool benzylique 0,9 %.
Le capuchon de la seringue préremplie contient du latex.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable.
1 seringue préremplie de 1 mL de solvant.
6 seringues jetables pour l'administration, graduées en unités de FSH.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour injections multiples uniquement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

La seringue préremplie de solvant fournie ne doit être utilisée que pour la reconstitution.
Le flacon reconstitué doit être utilisé par un seul patient.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. À conserver dans le conditionnement primaire d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter toute solution inutilisée après 28 jours.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/95/001/031 1 flacon de poudre pour solution injectable
1 seringue préremplie de solvant
6 seringues jetables

13. NUMÉRO DU LOT

Lot
Lot du solvant

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

gonal-f 450 ui

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

codes-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 450 UI/0,75 ML, ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GONAL-f 450 UI/0,75 mL poudre pour solution injectable
follitropine alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. DATE DE RECONSTITUTION

Date :

5. NUMÉRO DU LOT

Lot

6. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

600 UI/flacon

7. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 450 UI/0,75 ML, ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour utilisation avec GONAL-f 450 UI/0,75 mL
eau pour préparations injectables, alcool benzylique 0,9 %

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL/seringue préremplie

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

GONAL-f 150 UI/0,24 ML STYLO, BOÎTE DE 1 STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GONAL-f 150 UI/0,24 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli multidose contient 150 UI (équivalent à 11 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,24 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli
1 stylo prérempli multidose
4 aiguilles pour injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

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. Passé ce délai, il doit être jeté.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/95/001/036 solution injectable en stylo prérempli
4 aiguilles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

gonal-f 150 ui/0,24 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

codes-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

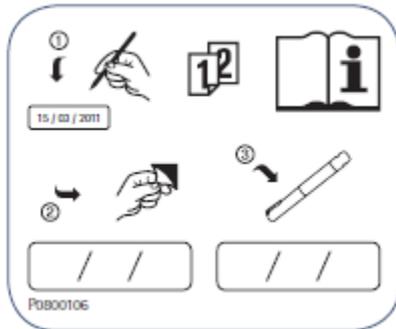
18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE STYLO

GONAL-f 150 UI/0,24 ML STYLO, ÉTIQUETTE

Une étiquette sera collée pour permettre au patient d'indiquer la date de 1^{ère} utilisation.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 150 UI/0,24 ML STYLO, ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GONAL-f 150 UI/0,24 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après première utilisation : 28 jours.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

150 UI/0,24 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**GONAL-f 300 UI/0,48 ML STYLO, BOÎTE DE 1 STYLO PRÉREMPLI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli
1 stylo prérempli multidose
8 aiguilles pour injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Laisser le capuchon en place sur le stylo, afin de maintenir le stylo à l'abri de la lumière.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/95/001/033 solution injectable en stylo prérempli
8 aiguilles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

gonal-f 300 ui/0,48 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

codes-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

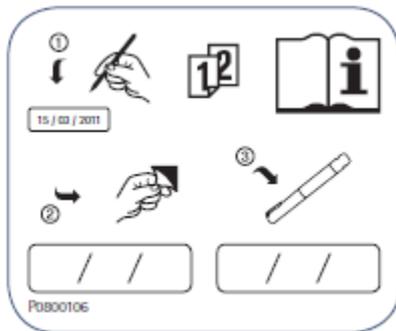
18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE STYLO

GONAL-f 300 UI/0,48 ML STYLO, ÉTIQUETTE

Une étiquette sera collée pour permettre au patient d'indiquer la date de 1^{ère} utilisation.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 300 UI/0,48 ML STYLO, ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GONAL-f 300 UI/0,48 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après première utilisation : 28 jours.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

300 UI/0,48 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**GONAL-f 450 UI/0,72 ML, BOÎTE DE 1 STYLO PRÉREMPLI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GONAL-f 450 UI/0,72 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli multidose contient 450 UI (équivalent à 33 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,72 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli
1 stylo prérempli multidose
12 aiguilles pour injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Laisser le capuchon en place sur le stylo, afin de maintenir le stylo à l'abri de la lumière.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/95/001/034 solution injectable en stylo prérempli
12 aiguilles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

gonal-f 450 ui/0,72 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

codes-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

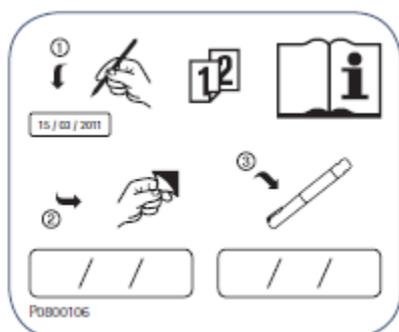
18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE STYLO

GONAL-f 450 UI/0,72 ML STYLO, ÉTIQUETTE

Une étiquette sera collée pour permettre au patient d'indiquer la date de 1^{ère} utilisation.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 450 UI/0,72 ML STYLO, ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GONAL-f 450 UI/0,72 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après première utilisation : 28 jours.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

450 UI/0,72 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**GONAL-f 900 UI/1,44 ML STYLO, BOÎTE DE 1 STYLO PRÉREMPLI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GONAL-f 900 UI/1,44 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli multidose contient 900 UI (équivalent à 66 microgrammes) de follitropine alfa dans 1,44 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli
1 stylo prérempli multidose
20 aiguilles pour injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Laisser le capuchon en place sur le stylo, afin de maintenir le stylo à l'abri de la lumière.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/95/001/035 solution injectable en stylo prérempli
20 aiguilles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

gonal-f 900 ui/1,44 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

codes-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

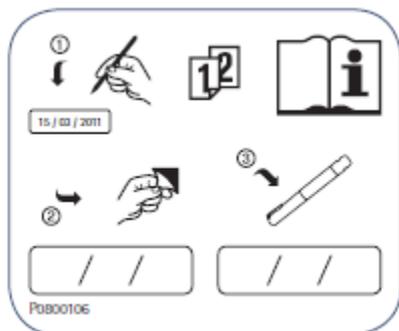
18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE STYLO

GONAL-f 900 UI/1,44 ML STYLO, ÉTIQUETTE

Une étiquette sera collée pour permettre au patient d'indiquer la date de 1^{ère} utilisation.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

GONAL-f 900 UI/1,44 ML STYLO, ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GONAL-f 900 UI/1,44 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après première utilisation : 28 jours.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

900 UI/1,44 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

GONAL-f 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable follitropine alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f
3. Comment utiliser GONAL-f
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver GONAL-f
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Comment préparer et utiliser GONAL-f poudre et solvant pour solution injectable

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que GONAL-f

GONAL-f contient un médicament appelé « follitropine alfa ». La follitropine alfa est une « hormone folliculo-stimulante » (FSH) qui appartient à la famille des hormones appelées « gonadotrophines ». Les gonadotrophines sont impliquées dans la reproduction et la fécondité.

Dans quel cas GONAL-f est-il utilisé

Chez les femmes adultes, GONAL-f est utilisé :

- pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes qui ne peuvent pas ovuler et qui n'ont pas répondu au traitement par un médicament appelé le « citrate de clomifène ».
- en association avec un autre médicament appelé « lutropine alfa » (« hormone lutéinisante » ou LH) pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes dont l'organisme produit très peu de gonadotrophines (FSH et LH).
- pour favoriser la croissance de plusieurs follicules (chacun contenant un ovule) chez les femmes ayant recours à une Assistance Médicale à la Procréation (techniques visant à aider à obtenir une grossesse) telle que la « fécondation *in vitro* », le « transfert intratubaire de gamètes » ou le « transfert intratubaire de zygotes ».

Chez les hommes adultes, GONAL-f est utilisé :

- en association avec un autre médicament, appelé « choriogonadotropine humaine » (hCG), pour favoriser la production de sperme chez les hommes qui sont infertiles en raison d'un déficit de certaines hormones.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialiste des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais GONAL-f

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (situés tous deux dans le cerveau)
- si vous êtes **une femme** et que :
 - vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue
 - vous avez des saignements vaginaux inexplicables
 - vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
 - vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une insuffisance ovarienne (ménopause précoce) ou une malformation des organes de reproduction
- si vous êtes **un homme** et que:
 - vous avez une atteinte des testicules qui ne se soigne pas

N'utilisez jamais GONAL-f si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser GONAL-f.

Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier les peaux qui ont été fréquemment exposées au soleil, et/ou
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Si vous êtes une femme, ce médicament accroît le risque de développer un SHO. On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO est moins probable. GONAL-f déclenche rarement un SHO sévère, à moins que le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) n'ait été administré. Si vous développez un SHO, les recommandations de votre médecin pourront être les suivantes : ne pas prendre de hCG pendant ce cycle de traitement et ne pas avoir de rapport sexuel ou utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.

Grossesse multiple

Sous traitement par GONAL-f, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de GONAL-f. En cas de recours à une Assistance Médicale à la Procréation, le risque de grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre d'ovules fécondés ou d'embryons qui sont transférés dans votre utérus.

Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une Assistance Médicale à la Procréation ou à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovules, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)

Si vous avez des antécédents anciens ou récents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, ou si cela est arrivé à un membre de votre famille, vous pouvez présenter un risque plus important que ce type de problèmes ne survienne ou ne s'aggrave avec le traitement par GONAL-f.

Hommes présentant un taux sanguin de FSH trop élevé

Si vous êtes un homme, un taux élevé de FSH peut être un signe d'une atteinte des testicules. Le traitement par GONAL-f ne fonctionne généralement pas si vous avez un tel problème.

Si votre médecin décide de tenter le traitement par GONAL-f, il pourra vous être demandé, 4 à 6 mois après le début du traitement, de recueillir votre sperme pour l'analyser afin d'évaluer votre réponse au traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de GONAL-f n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et GONAL-f

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Si vous utilisez GONAL-f avec d'autres médicaments favorisant l'ovulation (tels que l'hCG ou le citrate de clomifène), cela peut augmenter la réponse de vos follicules.
- Si vous utilisez GONAL-f en même temps qu'un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) (ces médicaments réduisent vos taux d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation), vous pourriez avoir besoin d'utiliser une dose plus élevée de GONAL-f pour produire des follicules.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas GONAL-f si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

GONAL-f contient du sodium

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

3. Comment utiliser GONAL-f

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- GONAL-f doit être administré par injection juste sous la peau (voie sous-cutanée).
- La première injection de GONAL-f devra être faite sous la supervision de votre médecin
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment injecter GONAL-f avant que vous fassiez vous-même l'injection.
- Si vous vous auto-administrez GONAL-f, veuillez lire attentivement et suivre scrupuleusement les instructions que vous trouverez à la fin de cette notice et qui sont intitulées « Comment préparer et utiliser GONAL-f poudre et solvant pour solution injectable ».

Quelle dose utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de médicament et la fréquence à laquelle vous devrez le prendre. Les doses décrites ci-dessous sont exprimées en Unités Internationales (UI).

Femmes

Si vous n'ovulez pas et n'avez pas de règles ou des règles irrégulières

- GONAL-f est, en général, injecté chaque jour.
- Si vous avez des règles irrégulières, commencez à utiliser GONAL-f dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Si vous n'avez pas de règles, vous pouvez commencer à utiliser le médicament le jour qui vous convient.
- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle.
- La dose quotidienne de GONAL-f ne doit pas dépasser 225 UI.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée, la poursuite du cycle de traitement par GONAL-f doit être évaluée et gérée conformément à la pratique clinique standard.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si on vous a diagnostiqué des taux très faibles d'hormones FSH et LH

- La dose initiale habituelle de GONAL-f est de 75 à 150 UI en association avec 75 UI de lutropine alfa.
- Vous utiliserez ces deux médicaments chaque jour pendant une durée allant jusqu'à cinq semaines.
- Votre dose de GONAL-f pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après vos dernières injections de GONAL-f et de lutropine alfa. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut également être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 5 semaines, ce cycle de traitement par GONAL-f doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de GONAL-f plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement par GONAL-f sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si vous devez produire plusieurs ovules à recueillir avant une intervention d'Assistance Médicale à la Procréation

- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle, sans dépasser 450 UI/jour.
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que vos ovules aient atteint le stade voulu. Votre médecin réalisera des analyses de sang et/ou des examens échographiques pour vérifier l'évolution.
- Lorsque vos ovules seront prêts, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Vos ovules seront alors prêts à être ponctionnés.

Hommes

- La dose habituelle de GONAL-f est de 150 UI en association avec l'hCG.
- Vous utiliserez ces deux médicaments trois fois par semaine pendant au moins 4 mois.
- Si vous n'avez pas répondu au traitement après 4 mois, votre médecin pourra vous proposer de poursuivre l'utilisation de ces deux médicaments pendant au moins 18 mois.

Si vous avez utilisé plus de GONAL-f que vous n'auriez dû

Les effets de l'administration d'une quantité excessive de GONAL-f ne sont pas connus. Néanmoins, chez la femme, on peut s'attendre à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), qui est décrit dans la rubrique 4. Le SHO ne peut toutefois se produire que si l'hCG est également administrée (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser GONAL-f

Si vous avez oublié de prendre GONAL-f, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin dès que vous vous apercevez que vous avez oublié une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves chez la femme

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cela peut indiquer que les ovaires ont réagi de manière excessive au traitement et que des kystes ovariens volumineux se sont développés (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, une gêne respiratoire et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent survenir dans de rares cas (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- Des complications graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) parfois indépendantes d'un SHO ont été observées dans de très rares cas (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine »).

Effets indésirables graves chez l'homme et la femme

- Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser GONAL-f.

Autres effets indésirables chez la femme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- Maux de tête
- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales et ballonnements

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves
- Votre asthme peut s'aggraver

Autres effets indésirables chez l'homme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gonflement des veines situées au-dessus et à l'arrière des testicules (varicocèle)
- Développement des seins, acné ou prise de poids

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver GONAL-f

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas GONAL-f si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit, si le liquide contient des particules en suspension ou s'il n'est pas limpide.

Le médicament doit être administré immédiatement après préparation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

GONAL-f ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans la même injection, à l'exception de la lutropine alfa. Les études ont montré que ces deux médicaments pouvaient être mélangés et injectés ensemble sans que cela n'ait d'effet négatif sur l'un ou l'autre des produits.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient GONAL-f

- La substance active est la follitropine alfa.
- Chaque flacon contient 5,5 microgrammes de follitropine alfa.
- Après préparation de la solution injectable finale, chaque millilitre de solution contient 75 UI (5,5 microgrammes) de follitropine alfa.
- Les autres composants sont : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, méthionine, polysorbate 20, ainsi qu'acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.
- Le solvant est de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente GONAL-f et contenu de l'emballage extérieur

- GONAL-f se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant qui servent à préparer une solution injectable.
- La poudre est une pastille de poudre blanche dans un flacon en verre.
- Le solvant est un liquide incolore limpide dans des seringues préremplies, contenant 1 mL.
- GONAL-f existe en boîte de 1, 5 et 10 flacon(s) de poudre accompagné(s) du nombre correspondant de seringues préremplies de solvant. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

COMMENT PRÉPARER ET UTILISER GONAL-f POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE

- Cette rubrique explique comment préparer et utiliser la poudre et le solvant GONAL-f.
- Avant de commencer la préparation, lisez les instructions suivantes jusqu'au bout.
- L'injection doit être effectuée à la même heure chaque jour.

1. Lavez-vous les mains et trouvez une surface propre.

- Il est important que vos mains et que les accessoires que vous utilisez soient aussi propres que possible.
- Une table ou un plan de travail propre sont des surfaces appropriées.

2. Rassemblez tout le matériel dont vous avez besoin et disposez-le sur la surface choisie :

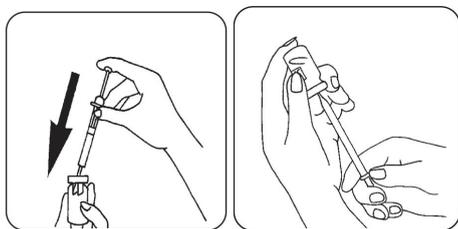
- 1 seringue préremplie contenant le solvant (le liquide transparent)
- 1 flacon contenant GONAL-f (la poudre blanche)
- 1 aiguille pour la préparation
- 1 aiguille fine pour l'injection sous la peau

Non fourni dans la boîte :

- 2 cotons imbibés d'alcool
- 1 récipient à aiguilles

3. Préparation de la solution

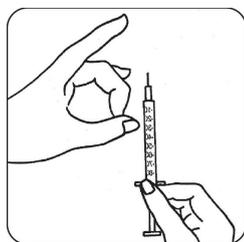
- Enlevez les capuchons protecteurs du flacon de poudre et de la seringue préremplie.
- Montez l'aiguille pour la préparation sur la seringue préremplie, introduisez-la dans le flacon de poudre et injectez-y doucement tout le solvant. Remuez très doucement, sans enlever la seringue. Ne pas agiter.
- Vérifiez que la solution obtenue est limpide et qu'elle ne contient pas de particule.
- Retournez le flacon la tête en bas et aspirez doucement la solution obtenue dans la seringue en tirant sur le piston.
- Retirez la seringue du flacon et déposez-la précautionneusement. Ne touchez pas l'aiguille et assurez-vous que l'aiguille n'entre en contact avec aucune surface.



(Si votre médecin vous a prescrit plusieurs flacons de GONAL-f, réinjectez lentement la solution dans un nouveau flacon de poudre, autant de fois que nécessaire pour atteindre le nombre prescrit de flacons de poudre dissous dans la solution. Si on vous a prescrit de la lutropine alfa en plus de GONAL-f, vous avez la possibilité de mélanger les deux médicaments dans la même injection plutôt que de les injecter séparément. Dans ce cas, après avoir dissous la poudre de lutropine alfa, aspirez dans la seringue la solution comme ci-dessus et réinjectez-la dans le flacon de poudre de GONAL-f. Après dissolution de la poudre, aspirez la solution dans la seringue. Comme précédemment, vérifiez que la solution ne contient pas de particules et ne l'injectez pas si elle n'est pas limpide. Vous pouvez dissoudre jusqu'à 3 flacons de poudre dans 1 mL de solvant.)

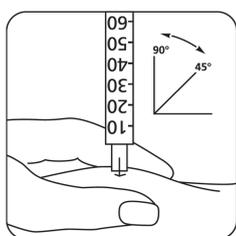
4. Préparation de la seringue pour l'injection

- Retirez l'aiguille utilisée pour la préparation et remplacez-la par l'aiguille fine pour injection.
- Éliminez les éventuelles bulles d'air : si vous voyez des bulles d'air dans la seringue, tenez-la verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, puis tapotez-la doucement de façon à ce que les bulles remontent. Poussez sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu.



5. Injection de la dose

- Injectez la solution immédiatement : votre médecin ou votre infirmier/ère vous aura déjà indiqué les zones d'injection (par exemple : le ventre, le devant des cuisses). Afin de limiter le risque d'irritation cutanée, choisissez chaque jour un site d'injection différent.
- Nettoyez la zone de peau choisie avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.
- Pincez fermement la peau entre deux doigts et enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45° à 90° , comme si vous lanciez une fléchette.
- Injectez le produit sous la peau en poussant doucement le piston, comme on vous l'a appris. N'injectez jamais le produit directement dans une veine. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution.
- Retirez immédiatement l'aiguille et nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.



6. Après l'injection

Jetez tous les accessoires utilisés : lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement les aiguilles, flacons et seringues vides dans un récipient prévu à cet effet. Toute solution inutilisée doit être jetée.

Notice : Information de l'utilisateur

GONAL-f 1050 UI/1,75 mL, poudre et solvant pour solution injectable follitropine alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f
3. Comment utiliser GONAL-f
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver GONAL-f
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Comment préparer et utiliser GONAL-f poudre et solvant pour solution injectable

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que GONAL-f

GONAL-f contient un médicament appelé « follitropine alfa ». La follitropine alfa est une « hormone folliculo-stimulante » (FSH) qui appartient à la famille des hormones appelées « gonadotrophines ». Les gonadotrophines sont impliquées dans la reproduction et la fécondité.

Dans quel cas GONAL-f est-il utilisé

Chez les femmes adultes, GONAL-f est utilisé :

- pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes qui ne peuvent pas ovuler et qui n'ont pas répondu au traitement par un médicament appelé le « citrate de clomifène ».
- en association avec un autre médicament appelé « lutropine alfa » (« hormone lutéinisante » ou LH) pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes dont l'organisme produit très peu de gonadotrophines (FSH et LH).
- pour favoriser la croissance de plusieurs follicules (chacun contenant un ovule) chez les femmes ayant recours à une Assistance Médicale à la Procréation (techniques visant à aider à obtenir une grossesse) telle que la « fécondation *in vitro* », le « transfert intratubaire de gamètes » ou le « transfert intratubaire de zygotes ».

Chez les hommes adultes, GONAL-f est utilisé :

- en association avec un autre médicament, appelé « choriogonadotropine humaine » (hCG), pour favoriser la production de sperme chez les hommes qui sont infertiles en raison d'un déficit de certaines hormones.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialiste des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais GONAL-f

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (situés tous deux dans le cerveau)
- si vous êtes **une femme** et que :
 - vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue
 - vous avez des saignements vaginaux inexplicables
 - vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
 - vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une insuffisance ovarienne (ménopause précoce) ou une malformation des organes de reproduction
- si vous êtes **un homme** et que:
 - vous avez une atteinte des testicules qui ne se soigne pas

N'utilisez jamais GONAL-f si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser GONAL-f.

Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier les peaux qui ont été fréquemment exposées au soleil, et/ou
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Si vous êtes une femme, ce médicament accroît le risque de développer un SHO. On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO est moins probable. GONAL-f déclenche rarement un SHO sévère, à moins que le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) n'ait été administré. Si vous développez un SHO, les recommandations de votre médecin pourront être les suivantes : ne pas prendre de hCG pendant ce cycle de traitement et ne pas avoir de rapport sexuel ou utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.

Grossesse multiple

Sous traitement par GONAL-f, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de GONAL-f. En cas de recours à une Assistance Médicale à la Procréation, le risque de grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre d'ovules fécondés ou d'embryons qui sont transférés dans votre utérus.

Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une Assistance Médicale à la Procréation ou à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovules, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)

Si vous avez des antécédents anciens ou récents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, ou si cela est arrivé à un membre de votre famille, vous pouvez présenter un risque plus important que ce type de problèmes ne survienne ou ne s'aggrave avec le traitement par GONAL-f.

Hommes présentant un taux sanguin de FSH trop élevé

Si vous êtes un homme, un taux élevé de FSH peut être un signe d'une atteinte des testicules. Le traitement par GONAL-f ne fonctionne généralement pas si vous avez un tel problème.

Si votre médecin décide de tenter le traitement par GONAL-f, il pourra vous être demandé, 4 à 6 mois après le début du traitement, de recueillir votre sperme pour l'analyser afin d'évaluer votre réponse au traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de GONAL-f n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et GONAL-f

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Si vous utilisez GONAL-f avec d'autres médicaments favorisant l'ovulation (tels que l'hCG ou le citrate de clomifène), cela peut augmenter la réponse de vos follicules.
- Si vous utilisez GONAL-f en même temps qu'un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) (ces médicaments réduisent vos taux d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation), vous pourriez avoir besoin d'utiliser une dose plus élevée de GONAL-f pour produire des follicules.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas GONAL-f si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

GONAL-f contient du sodium, de l'alcool benzylique et du latex

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

Une fois préparé à l'aide du solvant fourni, ce médicament contient 1,23 mg d'alcool benzylique par dose de 75 UI, équivalent à 9,45 mg/mL. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Le capuchon de la seringue préremplie contenant le solvant pour reconstitution contient du latex (caoutchouc naturel sec), qui peut provoquer des réactions allergiques sévères.

Une présentation sans alcool benzylique ni latex (GONAL-f 75 UI poudre et solvant pour solution injectable) est disponible si vous êtes allergique à ces ingrédients.

3. Comment utiliser GONAL-f

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- GONAL-f doit être administré par injection juste sous la peau (voie sous-cutanée). La solution préparée peut être utilisée pour plusieurs injections.
- La première injection de GONAL-f devra être faite sous la supervision de votre médecin
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment injecter GONAL-f avant que vous fassiez vous-même l'injection.
- Si vous vous auto-administrez GONAL-f, veuillez lire attentivement et suivre scrupuleusement les instructions que vous trouverez à la fin de cette notice et qui sont intitulées « Comment préparer et utiliser GONAL-f poudre et solvant pour solution injectable ».

Quelle dose utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de médicament et la fréquence à laquelle vous devrez le prendre. Les doses décrites ci-dessous sont exprimées en Unités Internationales (UI), ce qui correspond aux graduations de la seringue fournie dans l'emballage.

Si vous utilisez une autre seringue, graduée en millilitres (mL) au lieu des UI, vous pouvez déterminer le volume à injecter en mL d'après le tableau suivant :

Dose à injecter (UI)	Volume à injecter (mL)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Femmes

Si vous n'ovulez pas et n'avez pas de règles ou des règles irrégulières

- GONAL-f est, en général, injecté chaque jour.
- Si vous avez des règles irrégulières, commencez à utiliser GONAL-f dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Si vous n'avez pas de règles, vous pouvez commencer à utiliser le médicament le jour qui vous convient.
- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle.
- La dose quotidienne de GONAL-f ne doit pas dépasser 225 UI.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée, la poursuite du cycle de traitement par GONAL-f doit être évaluée et gérée conformément à la pratique clinique standard.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si on vous a diagnostiqué des taux très faibles d'hormones FSH et LH

- La dose initiale habituelle de GONAL-f est de 75 à 150 UI en association avec 75 UI de lutropine alfa.
- Vous utiliserez ces deux médicaments chaque jour pendant une durée allant jusqu'à cinq semaines.
- Votre dose de GONAL-f pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après vos dernières injections de GONAL-f et de lutropine alfa. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut également être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 5 semaines, ce cycle de traitement par GONAL-f doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de GONAL-f plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement par GONAL-f sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si vous devez produire plusieurs ovules à recueillir avant une intervention d'Assistance Médicale à la Procréation

- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle, sans dépasser 450 UI/jour.
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que vos ovules aient atteint le stade voulu. Votre médecin réalisera des analyses de sang et/ou des examens échographiques pour vérifier l'évolution.
- Lorsque vos ovules seront prêts, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Vos ovules seront alors prêts à être ponctionnés.

Hommes

- La dose habituelle de GONAL-f est de 150 UI en association avec l'hCG.
- Vous utiliserez ces deux médicaments trois fois par semaine pendant au moins 4 mois.
- Si vous n'avez pas répondu au traitement après 4 mois, votre médecin pourra vous proposer de poursuivre l'utilisation de ces deux médicaments pendant au moins 18 mois.

Si vous avez utilisé plus de GONAL-f que vous n'auriez dû

Les effets de l'administration d'une quantité excessive de GONAL-f ne sont pas connus. Néanmoins, chez la femme, on peut s'attendre à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), qui est décrit dans la rubrique 4. Le SHO ne peut toutefois se produire que si l'hCG est également administrée (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser GONAL-f

Si vous avez oublié de prendre GONAL-f, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin dès que vous vous apercevez que vous avez oublié une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves chez la femme

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cela peut indiquer que les ovaires ont réagi de manière excessive au traitement et que des kystes ovariens volumineux se sont développés (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, une gêne respiratoire et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent survenir dans de rares cas (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).

- Des complications graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) parfois indépendantes d'un SHO ont été observées dans de très rares cas (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine »).

Effets indésirables graves chez l'homme et la femme

- Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser GONAL-f.

Autres effets indésirables chez la femme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- Maux de tête
- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales et ballonnements

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves
- Votre asthme peut s'aggraver

Autres effets indésirables chez l'homme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gonflement des veines situées au-dessus et à l'arrière des testicules (varicocèle)
- Développement des seins, acné ou prise de poids

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver GONAL-f

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon ou sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas GONAL-f si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit, si le liquide contient des particules en suspension ou s'il n'est pas limpide.

Une fois que la solution a été préparée, elle peut être conservée pendant 28 jours au maximum.

- Veuillez noter sur le flacon de GONAL-f la date à laquelle vous avez préparé la solution.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
- À conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas la solution de GONAL-f restante dans le flacon au-delà de 28 jours.

À la fin du traitement, toute solution non utilisée doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

La poudre de GONAL-f 1050 UI/1,75 mL ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments dans la même injection.

La poudre de GONAL-f 1050 UI/1,75 mL ne doit pas être mélangée avec d'autres ampoules/flacons de GONAL-f dans le même flacon ou la même seringue.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient GONAL-f

- La substance active est la follitropine alfa.
- Chaque flacon contient 1 200 UI de follitropine alfa.
- Après reconstitution, on obtient 1,75 mL de solution contenant 1 050 UI (77 microgrammes) de follitropine alfa, soit 600 UI (44 microgrammes) dans chaque millilitre de solution.
- Les autres composants sont : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, ainsi qu'acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.
- Le solvant contient de l'eau pour préparations injectables et de l'alcool benzylique.

Comment se présente GONAL-f et contenu de l'emballage extérieur

- GONAL-f se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant qui servent à préparer une solution injectable.
- La poudre est une pastille de poudre blanche dans un flacon multidose en verre.
- Le solvant est un liquide incolore limpide dans une seringue préremplie, contenant 2 mL.
- GONAL-f existe en boîte de 1 flacon de poudre accompagné de 1 seringue préremplie de solvant et de 15 seringues jetables pour l'administration, graduées en Unités Internationales (UI) de FSH.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

COMMENT PRÉPARER ET UTILISER GONAL-f POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE

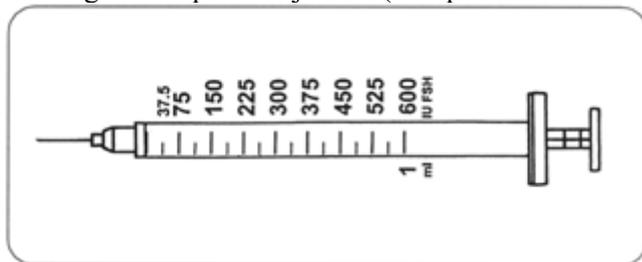
- Cette rubrique explique comment préparer et utiliser la poudre et le solvant GONAL-f.
- Avant de commencer la préparation, lisez les instructions suivantes jusqu'au bout.
- L'injection doit être effectuée à la même heure chaque jour.

1. Lavez-vous les mains et trouvez une surface propre.

- Il est important que vos mains et que les accessoires que vous utilisez soient aussi propres que possible.
- Une table ou un plan de travail propre sont des surfaces appropriées.

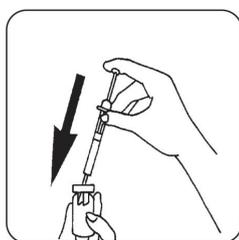
2. Regroupez tout le matériel dont vous avez besoin et disposez-le sur la surface choisie :

- 2 cotons imbibés d'alcool
- la seringue préremplie contenant le solvant (le liquide transparent)
- le flacon contenant GONAL-f (la poudre blanche)
- 1 seringue vide pour l'injection (se reporter à l'illustration ci-dessous)



3. Préparation de la solution

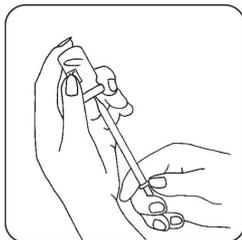
- Enlevez les capuchons protecteurs du flacon de poudre et de la seringue préremplie.
- Prenez votre seringue préremplie, introduisez l'aiguille dans le flacon de poudre et injectez doucement tout le solvant.
- Retirez la seringue du flacon et jetez-la (remettez le capuchon protecteur en place pour éviter de vous blesser).
- Ce flacon contient plusieurs doses de GONAL-f. Vous devrez le conserver plusieurs jours et prélever chaque jour uniquement la dose prescrite.



4. Préparation de la seringue pour l'injection

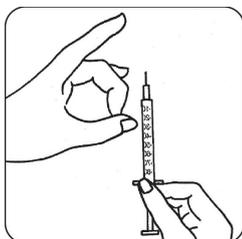
- Remuez doucement le flacon de GONAL-f préparé à l'étape 3 sans l'agiter. Assurez-vous que la solution est limpide et qu'elle ne contient pas de particule.
- Prenez la seringue pour l'injection et remplissez-la d'air en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant à la dose prescrite, exprimée en unités internationales (UI) de FSH.

- Introduisez la seringue dans le flacon, retournez le flacon la tête en bas et injectez l'air dans le flacon.
- Aspirez la dose prescrite de GONAL-f dans la seringue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant à la dose voulue, exprimée en UI de FSH.



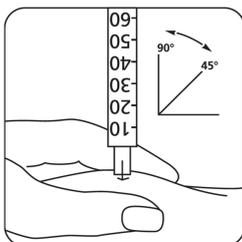
5. Élimination des bulles d'air

- Si vous voyez des bulles d'air dans la seringue, tenez la seringue verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, puis tapotez doucement la seringue de façon que les bulles remontent. Poussez sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu.



6. Injection de la dose

- Injectez la solution immédiatement : votre médecin ou votre infirmier/ère vous aura déjà indiqué les zones d'injection (par exemple : le ventre, le devant des cuisses). Afin de limiter le risque d'irritation cutanée, choisissez chaque jour un site d'injection différent.
- Nettoyez la zone de peau choisie avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.
- Pincez fermement la peau entre deux doigts et enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45° à 90°, comme si vous lanciez une fléchette.
- Injectez le produit sous la peau en poussant doucement le piston, comme on vous l'a appris. N'injectez jamais le produit directement dans une veine. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution.
- Retirez immédiatement l'aiguille et nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.



7. Après l'injection

- Lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement les seringues usagées, de préférence dans un récipient prévu à cet effet.
- Placez en lieu sûr le flacon en verre contenant la solution préparée. Vous pouvez être amené à le réutiliser. La solution préparée est destinée à votre usage personnel ; elle ne doit pas être administrée à d'autres patients.
- Pour les injections suivantes de solution GONAL-f déjà préparée, répétez les étapes 4 à 7.

Notice : Information de l'utilisateur

GONAL-f 450 UI/0,75 mL, poudre et solvant pour solution injectable follitropine alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f
3. Comment utiliser GONAL-f
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver GONAL-f
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Comment préparer et utiliser GONAL-f poudre et solvant pour solution injectable

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que GONAL-f

GONAL-f contient un médicament appelé « follitropine alfa ». La follitropine alfa est une « hormone folliculo-stimulante » (FSH) qui appartient à la famille des hormones appelées « gonadotrophines ». Les gonadotrophines sont impliquées dans la reproduction et la fécondité.

Dans quel cas GONAL-f est-il utilisé

Chez les femmes adultes, GONAL-f est utilisé :

- pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes qui ne peuvent pas ovuler et qui n'ont pas répondu au traitement par un médicament appelé le « citrate de clomifène ».
- en association avec un autre médicament appelé « lutropine alfa » (« hormone lutéinisante » ou LH) pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes dont l'organisme produit très peu de gonadotrophines (FSH et LH).
- pour favoriser la croissance de plusieurs follicules (chacun contenant un ovule) chez les femmes ayant recours à une Assistance Médicale à la Procréation (techniques visant à aider à obtenir une grossesse) telle que la « fécondation *in vitro* », le « transfert intratubaire de gamètes » ou le « transfert intratubaire de zygotes ».

Chez les hommes adultes, GONAL-f est utilisé :

- en association avec un autre médicament, appelé « choriogonadotropine humaine » (hCG), pour favoriser la production de sperme chez les hommes qui sont infertiles en raison d'un déficit de certaines hormones.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialiste des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais GONAL-f

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (situés tous deux dans le cerveau)
- si vous êtes **une femme** et que :
 - vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue
 - vous avez des saignements vaginaux inexplicables
 - vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
 - vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une insuffisance ovarienne (ménopause précoce) ou une malformation des organes de reproduction
- si vous êtes **un homme** et que:
 - vous avez une atteinte des testicules qui ne se soigne pas

N'utilisez jamais GONAL-f si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser GONAL-f.

Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier les peaux qui ont été fréquemment exposées au soleil, et/ou
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Si vous êtes une femme, ce médicament accroît le risque de développer un SHO. On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO est moins probable. GONAL-f déclenche rarement un SHO sévère, à moins que le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) n'ait été administré. Si vous développez un SHO, les recommandations de votre médecin pourront être les suivantes : ne pas prendre de hCG pendant ce cycle de traitement et ne pas avoir de rapport sexuel ou utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.

Grossesse multiple

Sous traitement par GONAL-f, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de GONAL-f. En cas de recours à une Assistance Médicale à la Procréation, le risque de grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre d'ovules fécondés ou d'embryons qui sont transférés dans votre utérus.

Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une Assistance Médicale à la Procréation ou à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovules, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)

Si vous avez des antécédents anciens ou récents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, ou si cela est arrivé à un membre de votre famille, vous pouvez présenter un risque plus important que ce type de problèmes ne survienne ou ne s'aggrave avec le traitement par GONAL-f.

Hommes présentant un taux sanguin de FSH trop élevé

Si vous êtes un homme, un taux élevé de FSH peut être un signe d'une atteinte des testicules. Le traitement par GONAL-f ne fonctionne généralement pas si vous avez un tel problème.

Si votre médecin décide de tenter le traitement par GONAL-f, il pourra vous être demandé, 4 à 6 mois après le début du traitement, de recueillir votre sperme pour l'analyser afin d'évaluer votre réponse au traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de GONAL-f n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et GONAL-f

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Si vous utilisez GONAL-f avec d'autres médicaments favorisant l'ovulation (tels que l'hCG ou le citrate de clomifène), cela peut augmenter la réponse de vos follicules.
- Si vous utilisez GONAL-f en même temps qu'un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) (ces médicaments réduisent vos taux d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation), vous pourriez avoir besoin d'utiliser une dose plus élevée de GONAL-f pour produire des follicules.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas GONAL-f si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

GONAL-f contient du sodium, de l'alcool benzylique et du latex

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

Une fois préparé à l'aide du solvant fourni, ce médicament contient 1,23 mg d'alcool benzylique par dose de 75 UI, équivalent à 9,45 mg/mL. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Le capuchon de la seringue préremplie contenant le solvant pour reconstitution contient du latex (caoutchouc naturel sec), qui peut provoquer des réactions allergiques sévères.

Une présentation sans alcool benzylique ni latex (GONAL-f 75 UI poudre et solvant pour solution injectable) est disponible si vous êtes allergique à ces ingrédients.

3. Comment utiliser GONAL-f

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- GONAL-f doit être administré par injection juste sous la peau (voie sous-cutanée). La solution préparée peut être utilisée pour plusieurs injections.
- La première injection de GONAL-f devra être faite sous la supervision de votre médecin
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment injecter GONAL-f avant que vous fassiez vous-même l'injection.
- Si vous vous auto-administrez GONAL-f, veuillez lire attentivement et suivre scrupuleusement les instructions que vous trouverez à la fin de cette notice et qui sont intitulées « Comment préparer et utiliser GONAL-f poudre et solvant pour solution injectable ».

Quelle dose utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de médicament et la fréquence à laquelle vous devrez le prendre. Les doses décrites ci-dessous sont exprimées en Unités Internationales (UI), ce qui correspond aux graduations de la seringue fournie dans l'emballage.

Si vous utilisez une autre seringue, graduée en millilitres (mL) au lieu des UI, vous pouvez déterminer le volume à injecter en mL d'après le tableau suivant :

Dose à injecter (UI)	Volume à injecter (mL)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Femmes

Si vous n'ovulez pas et n'avez pas de règles ou des règles irrégulières

- GONAL-f est, en général, injecté chaque jour.
- Si vous avez des règles irrégulières, commencez à utiliser GONAL-f dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Si vous n'avez pas de règles, vous pouvez commencer à utiliser le médicament le jour qui vous convient.
- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle.
- La dose quotidienne de GONAL-f ne doit pas dépasser 225 UI.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée, la poursuite du cycle de traitement par GONAL-f doit être évaluée et gérée conformément à la pratique clinique standard.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si on vous a diagnostiqué des taux très faibles d'hormones FSH et LH

- La dose initiale habituelle de GONAL-f est de 75 à 150 UI en association avec 75 UI de lutropine alfa.
- Vous utiliserez ces deux médicaments chaque jour pendant une durée allant jusqu'à cinq semaines.
- Votre dose de GONAL-f pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après vos dernières injections de GONAL-f et de lutropine alfa. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut également être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 5 semaines, ce cycle de traitement par GONAL-f doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de GONAL-f plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement par GONAL-f sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si vous devez produire plusieurs ovules à recueillir avant une intervention d'Assistance Médicale à la Procréation

- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle, sans dépasser 450 UI/jour.
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que vos ovules aient atteint le stade voulu. Votre médecin réalisera des analyses de sang et/ou des examens échographiques pour vérifier l'évolution.
- Lorsque vos ovules seront prêts, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Vos ovules seront alors prêts à être ponctionnés.

Hommes

- La dose habituelle de GONAL-f est de 150 UI en association avec l'hCG.
- Vous utiliserez ces deux médicaments trois fois par semaine pendant au moins 4 mois.
- Si vous n'avez pas répondu au traitement après 4 mois, votre médecin pourra vous proposer de poursuivre l'utilisation de ces deux médicaments pendant au moins 18 mois.

Si vous avez utilisé plus de GONAL-f que vous n'auriez dû

Les effets de l'administration d'une quantité excessive de GONAL-f ne sont pas connus. Néanmoins, chez la femme, on peut s'attendre à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), qui est décrit dans la rubrique 4. Le SHO ne peut toutefois se produire que si l'hCG est également administrée (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser GONAL-f

Si vous avez oublié de prendre GONAL-f, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin dès que vous vous apercevez que vous avez oublié une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves chez la femme

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cela peut indiquer que les ovaires ont réagi de manière excessive au traitement et que des kystes ovariens volumineux se sont développés (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, une gêne respiratoire et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent survenir dans de rares cas (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).

- Des complications graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) parfois indépendantes d'un SHO ont été observées dans de très rares cas (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine »).

Effets indésirables graves chez l'homme et la femme

- Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser GONAL-f.

Autres effets indésirables chez la femme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- Maux de tête
- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales et ballonnements

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves
- Votre asthme peut s'aggraver

Autres effets indésirables chez l'homme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gonflement des veines situées au-dessus et à l'arrière des testicules (varicocèle)
- Développement des seins, acné ou prise de poids

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver GONAL-f

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon ou sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas GONAL-f si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit, si le liquide contient des particules en suspension ou s'il n'est pas limpide.

Une fois que la solution a été préparée, elle peut être conservée pendant 28 jours au maximum.

- Veuillez noter sur le flacon de GONAL-f la date à laquelle vous avez préparé la solution.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
- À conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas la solution de GONAL-f restante dans le flacon au-delà de 28 jours.

À la fin du traitement, toute solution non utilisée doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

La poudre de GONAL-f 450 UI/0,75 mL ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments dans la même injection.

La poudre de GONAL-f 450 UI/0,75 mL ne doit pas être mélangée avec d'autres ampoules/flacons de GONAL-f dans le même flacon ou la même seringue.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient GONAL-f

- La substance active est la follitropine alfa.
- Chaque flacon contient 600 UI de follitropine alfa.
- Après reconstitution, on obtient 0,75 mL de solution contenant 450 UI (33 microgrammes) de follitropine alfa, soit 600 UI (44 microgrammes) dans chaque millilitre de solution.
- Les autres composants sont : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, ainsi qu'acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.
- Le solvant contient de l'eau pour préparations injectables et de l'alcool benzylique.

Comment se présente GONAL-f et contenu de l'emballage extérieur

- GONAL-f se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant qui servent à préparer une solution injectable.
- La poudre est une pastille de poudre blanche dans un flacon multidose en verre.
- Le solvant est un liquide incolore limpide dans une seringue préremplie, contenant 1 mL.
- GONAL-f existe en boîte de 1 flacon de poudre accompagné de 1 seringue préremplie de solvant et de 6 seringues jetables pour l'administration, graduées en Unités Internationales (UI) de FSH.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

COMMENT PRÉPARER ET UTILISER GONAL-f POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE

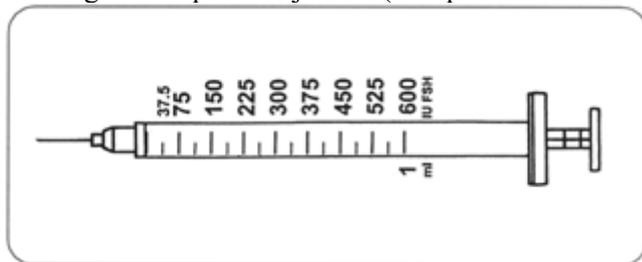
- Cette rubrique explique comment préparer et utiliser la poudre et le solvant GONAL-f.
- Avant de commencer la préparation, lisez les instructions suivantes jusqu'au bout.
- L'injection doit être effectuée à la même heure chaque jour.

1. Lavez-vous les mains et trouvez une surface propre.

- Il est important que vos mains et que les accessoires que vous utilisez soient aussi propres que possible.
- Une table ou un plan de travail propre sont des surfaces appropriées.

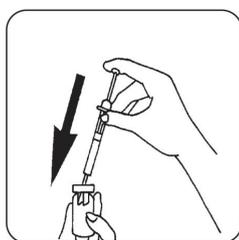
2. Regroupez tout le matériel dont vous avez besoin et disposez-le sur la surface choisie :

- 2 cotons imbibés d'alcool
- la seringue préremplie contenant le solvant (le liquide transparent)
- le flacon contenant GONAL-f (la poudre blanche)
- 1 seringue vide pour l'injection (se reporter à l'illustration ci-dessous)



3. Préparation de la solution

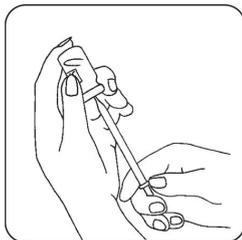
- Enlevez les capuchons protecteurs du flacon de poudre et de la seringue préremplie.
- Prenez votre seringue préremplie, introduisez l'aiguille dans le flacon de poudre et injectez doucement tout le solvant.
- Retirez la seringue du flacon et jetez-la (remettez le capuchon protecteur en place pour éviter de vous blesser).
- Ce flacon contient plusieurs doses de GONAL-f. Vous devrez le conserver plusieurs jours et prélever chaque jour uniquement la dose prescrite.



4. Préparation de la seringue pour l'injection

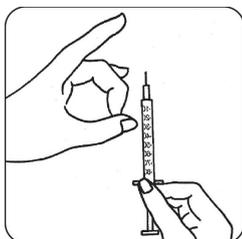
- Remuez doucement le flacon de GONAL-f préparé à l'étape 3 sans l'agiter. Assurez-vous que la solution est limpide et qu'elle ne contient pas de particule.
- Prenez la seringue pour l'injection et remplissez-la d'air en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant à la dose prescrite, exprimée en unités internationales (UI) de FSH.

- Introduisez la seringue dans le flacon, retournez le flacon la tête en bas et injectez l'air dans le flacon.
- Aspirez la dose prescrite de GONAL-f dans la seringue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant à la dose voulue, exprimée en UI de FSH.



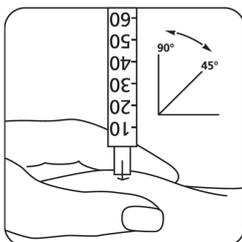
5. Élimination des bulles d'air

- Si vous voyez des bulles d'air dans la seringue, tenez la seringue verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, puis tapotez doucement la seringue de façon que les bulles remontent. Poussez sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu.



6. Injection de la dose

- Injectez la solution immédiatement : votre médecin ou votre infirmier/ère vous aura déjà indiqué les zones d'injection (par exemple : le ventre, le devant des cuisses). Afin de limiter le risque d'irritation cutanée, choisissez chaque jour un site d'injection différent.
- Nettoyez la zone de peau choisie avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.
- Pincez fermement la peau entre deux doigts et enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45° à 90°, comme si vous lanciez une fléchette.
- Injectez le produit sous la peau en poussant doucement le piston, comme on vous l'a appris. N'injectez jamais le produit directement dans une veine. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution.
- Retirez immédiatement l'aiguille et nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.



7. Après l'injection

- Lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement les seringues usagées, de préférence dans un récipient prévu à cet effet.
- Placez en lieu sûr le flacon en verre contenant la solution préparée. Vous pouvez être amené à le réutiliser. La solution préparée est destinée à votre usage personnel ; elle ne doit pas être administrée à d'autres patients.
- Pour les injections suivantes de solution GONAL-f déjà préparée, répétez les étapes 4 à 7.

Notice : Information de l'utilisateur

GONAL-f 150 UI/0,24 mL, solution injectable en stylo prérempli follitropine alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f
3. Comment utiliser GONAL-f
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver GONAL-f
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que GONAL-f

GONAL-f contient un médicament appelé « follitropine alfa ». La follitropine alfa est une « hormone folliculo-stimulante » (FSH) qui appartient à la famille des hormones appelées « gonadotrophines ». Les gonadotrophines sont impliquées dans la reproduction et la fécondité.

Dans quel cas GONAL-f est-il utilisé

Chez les femmes adultes, GONAL-f est utilisé :

- pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes qui ne peuvent pas ovuler et qui n'ont pas répondu au traitement par un médicament appelé le « citrate de clomifène ».
- en association avec un autre médicament appelé « lutropine alfa » (« hormone lutéinisante » ou LH) pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes dont l'organisme produit très peu de gonadotrophines (FSH et LH).
- pour favoriser la croissance de plusieurs follicules (chacun contenant un ovule) chez les femmes ayant recours à une Assistance Médicale à la Procréation (techniques visant à aider à obtenir une grossesse) telle que la « fécondation *in vitro* », le « transfert intratubaire de gamètes » ou le « transfert intratubaire de zygotes ».

Chez les hommes adultes, GONAL-f est utilisé :

- en association avec un autre médicament, appelé « choriogonadotropine humaine » (hCG), pour favoriser la production de sperme chez les hommes qui sont infertiles en raison d'un déficit de certaines hormones.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialiste des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais GONAL-f

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (situés tous deux dans le cerveau)
- si vous êtes **une femme** et que :
 - vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue
 - vous avez des saignements vaginaux inexplicables
 - vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
 - vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une insuffisance ovarienne (ménopause précoce) ou une malformation des organes de reproduction
- si vous êtes **un homme** et que:
 - vous avez une atteinte des testicules qui ne se soigne pas

N'utilisez jamais GONAL-f si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser GONAL-f.

Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier les peaux qui ont été fréquemment exposées au soleil, et/ou
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Si vous êtes une femme, ce médicament accroît le risque de développer un SHO. On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO est moins probable. GONAL-f déclenche rarement un SHO sévère, à moins que le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) n'ait été administré. Si vous développez un SHO, les recommandations de votre médecin pourront être les suivantes : ne pas prendre de hCG pendant ce cycle de traitement et ne pas avoir de rapport sexuel ou utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.

Grossesse multiple

Sous traitement par GONAL-f, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de GONAL-f. En cas de recours à une Assistance Médicale à la Procréation, le risque de grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre d'ovules fécondés ou d'embryons qui sont transférés dans votre utérus.

Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une Assistance Médicale à la Procréation ou à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovules, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)

Si vous avez des antécédents anciens ou récents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, ou si cela est arrivé à un membre de votre famille, vous pouvez présenter un risque plus important que ce type de problèmes ne survienne ou ne s'aggrave avec le traitement par GONAL-f.

Hommes présentant un taux sanguin de FSH trop élevé

Si vous êtes un homme, un taux élevé de FSH peut être un signe d'une atteinte des testicules. Le traitement par GONAL-f ne fonctionne généralement pas si vous avez un tel problème.

Si votre médecin décide de tenter le traitement par GONAL-f, il pourra vous être demandé, 4 à 6 mois après le début du traitement, de recueillir votre sperme pour l'analyser afin d'évaluer votre réponse au traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de GONAL-f n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et GONAL-f

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Si vous utilisez GONAL-f avec d'autres médicaments favorisant l'ovulation (tels que l'hCG ou le citrate de clomifène), cela peut augmenter la réponse de vos follicules.
- Si vous utilisez GONAL-f en même temps qu'un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) (ces médicaments réduisent vos taux d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation), vous pourriez avoir besoin d'utiliser une dose plus élevée de GONAL-f pour produire des follicules.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas GONAL-f si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

GONAL-f contient du sodium

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

3. Comment utiliser GONAL-f

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- GONAL-f doit être administré par injection juste sous la peau (voie sous-cutanée). Le stylo prérempli peut être utilisé pour plusieurs injections.
- La première injection de GONAL-f devra être faite sous la supervision de votre médecin.
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli de GONAL-f pour injecter le médicament.
- Si vous vous auto-administrez GONAL-f, veuillez lire attentivement et suivre scrupuleusement les « Instructions d'utilisation ».

Quelle dose utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de médicament et la fréquence à laquelle vous devrez le prendre. Les doses décrites ci-dessous sont exprimées en Unités Internationales (UI).

Femmes

Si vous n'ovulez pas et n'avez pas de règles ou des règles irrégulières

- GONAL-f est, en général, injecté chaque jour.
- Si vous avez des règles irrégulières, commencez à utiliser GONAL-f dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Si vous n'avez pas de règles, vous pouvez commencer à utiliser le médicament le jour qui vous convient.
- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle.
- La dose quotidienne de GONAL-f ne doit pas dépasser 225 UI.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée, la poursuite du cycle de traitement par GONAL-f doit être évaluée et gérée conformément à la pratique clinique standard.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si on vous a diagnostiqué des taux très faibles d'hormones FSH et LH

- La dose initiale habituelle de GONAL-f est de 75 à 150 UI en association avec 75 UI de lutropine alfa.
- Vous utiliserez ces deux médicaments chaque jour pendant une durée allant jusqu'à cinq semaines.
- Votre dose de GONAL-f pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après vos dernières injections de GONAL-f et de lutropine alfa. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut également être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 5 semaines, ce cycle de traitement par GONAL-f doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de GONAL-f plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement par GONAL-f sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si vous devez produire plusieurs ovules à recueillir avant une intervention d'Assistance Médicale à la Procréation

- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle, sans dépasser 450 UI/jour.
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que vos ovules aient atteint le stade voulu. Votre médecin réalisera des analyses de sang et/ou des examens échographiques pour vérifier l'évolution.
- Lorsque vos ovules seront prêts, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Vos ovules seront alors prêts à être ponctionnés.

Hommes

- La dose habituelle de GONAL-f est de 150 UI en association avec l'hCG.
- Vous utiliserez ces deux médicaments trois fois par semaine pendant au moins 4 mois.
- Si vous n'avez pas répondu au traitement après 4 mois, votre médecin pourra vous proposer de poursuivre l'utilisation de ces deux médicaments pendant au moins 18 mois.

Si vous avez utilisé plus de GONAL-f que vous n'auriez dû

Les effets de l'administration d'une quantité excessive de GONAL-f ne sont pas connus. Néanmoins, chez la femme, on peut s'attendre à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), dont les symptômes sont décrits en détail dans la rubrique 4. Le SHO ne peut toutefois se produire que si l'hCG est également administrée (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser GONAL-f

Si vous avez oublié de prendre GONAL-f, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin dès que vous vous apercevez que vous avez oublié une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves chez la femme

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cela peut indiquer que les ovaires ont réagi de manière excessive au traitement et que des kystes ovariens volumineux se sont développés (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, une gêne respiratoire et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent survenir dans de rares cas (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- Des complications graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) parfois indépendantes d'un SHO ont été observées dans de très rares cas (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine »).

Effets indésirables graves chez l'homme et la femme

- Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser GONAL-f.

Autres effets indésirables chez la femme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- Maux de tête
- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales et ballonnements

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

Autres effets indésirables chez l'homme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gonflement des veines situées au-dessus et à l'arrière des testicules (varicocèle)
- Développement des seins, acné ou prise de poids

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver GONAL-f

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo ou sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

N'utilisez pas GONAL-f si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit, si le liquide contient des particules en suspension ou s'il n'est pas limpide.

Veillez noter sur le stylo prérempli GONAL-f la date à laquelle vous l'avez utilisé pour la première fois. Une étiquette est fournie dans ce but avec les « Instructions d'utilisation ».

- Une fois ouvert, le stylo doit être conservé entre 2°C et 25°C pendant un maximum de 28 jours.
- N'utilisez pas le produit restant dans le stylo prérempli au-delà de 28 jours.

À la fin du traitement, toute solution non utilisée doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient GONAL-f

- La substance active est la follitropine alfa.
- Chaque stylo prérempli avec cartouche multidose contient 150 UI (11 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,24 mL de solution.
- Les autres composants sont : poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, métacrésol, ainsi qu'acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Comment se présente GONAL-f et contenu de l'emballage extérieur

- GONAL-f se présente sous la forme d'un liquide injectable incolore et limpide, dans un stylo prérempli.
- Il existe en boîte de 1 stylo prérempli et 4 aiguilles jetables.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Instructions d'utilisation

STYLO PREREMPLI DE GONAL-f 150 UI/0,24 mL

Solution injectable en stylo prérempli
Follitropine alfa

Table des matières

Informations importantes à propos du stylo prérempli de GONAL-f

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de GONAL-f

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de GONAL-f

Étape 1 Rassemblez le matériel

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

Étape 3 Fixez l'aiguille

Étape 4 Réglez la dose

Étape 5 Injectez la dose

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

Étape 7 Après l'injection

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de GONAL-f

Journal de traitement du stylo prérempli de GONAL-f

Informations importantes à propos du stylo prérempli de GONAL-f

- Veuillez lire les instructions d'utilisation et la notice avant d'utiliser votre stylo prérempli de GONAL-f.
- Veillez à toujours suivre toutes les indications fournies dans ces instructions d'utilisation et lors de la formation par votre professionnel de santé car elles peuvent avoir changé par rapport à ce que vous connaissiez avant. Ces informations permettront d'éviter une administration incorrecte ou une infection due à une piqûre d'aiguille ou une blessure due à des bris de verre.
- Le stylo prérempli de GONAL-f est exclusivement prévu pour une injection sous-cutanée.
- Utilisez le stylo prérempli de GONAL-f uniquement si votre professionnel de santé vous a appris à l'utiliser correctement.
- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de stylos préremplis de GONAL-f dont vous avez besoin pour un traitement complet.
- Faites-vous l'injection à la même heure chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspondent au nombre d'unités internationales, ou UI, et indiquent la dose de follitropine alfa. Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre d'UI de follitropine alfa que vous devez vous injecter chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** vous aideront à :

- a. Régler la dose prescrite (figure 1).



Fig. 1

- b. Vérifier que l'injection est terminée (figure 2).



Fig. 2

- c. Voir la dose restant à injecter avec un deuxième stylo (figure 3).



Fig. 3

- Retirez l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles.

Ne partagez pas le stylo et/ou les aiguilles avec une autre personne.

N'utilisez pas le stylo prérempli de GONAL-f s'il est tombé ou s'il est fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de GONAL-f

Un journal de traitement figure sur la dernière page. Utilisez le journal de traitement pour consigner la quantité injectée.

L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

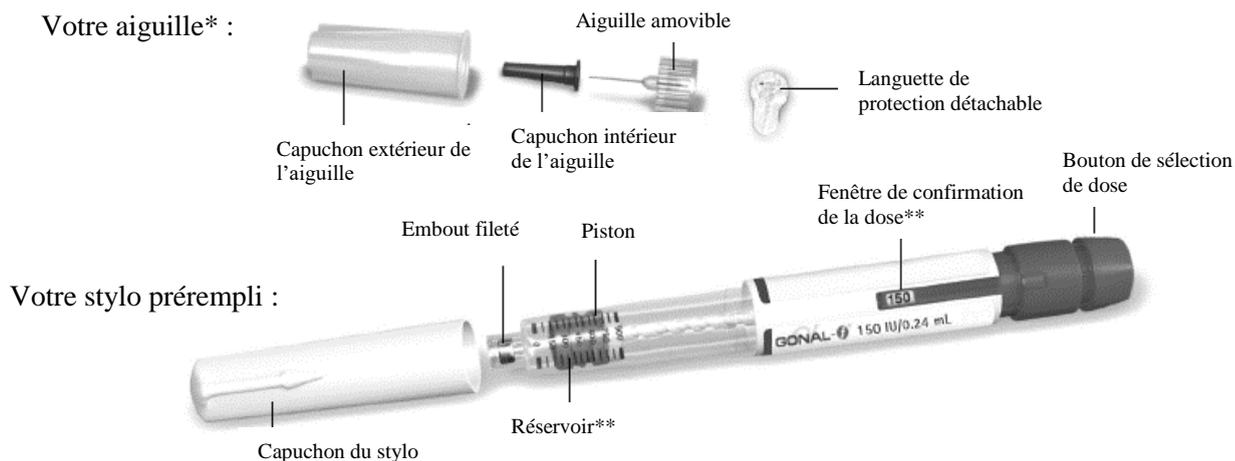
- Notez le numéro du jour de traitement (colonne 1), la date (colonne 2), l'heure de votre injection (colonne 3) et la contenance de votre stylo (colonne 4).
- Notez la dose qui vous a été prescrite (colonne 5).
- Vérifiez que vous avez correctement réglé la dose avant d'effectuer l'injection (colonne 6).
- Après l'injection, lisez la valeur indiquée dans la **fenêtre de confirmation de la dose**.
- Confirmez que vous avez reçu votre injection complète (colonne 7) ou notez la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** si elle n'est pas égale à « 0 » (colonne 8).
- Si nécessaire, poursuivez l'injection avec un deuxième stylo, en réglant la dose restante telle qu'indiquée dans la case « Quantité à régler pour une deuxième injection » (colonne 8).
- Notez cette dose restante dans la case « **Quantité réglée à injecter** » (colonne 6) sur la ligne suivante.

La consignation de vos injections quotidiennes dans votre journal de traitement vous permettra de vous assurer chaque jour que vous avez bien reçu la dose prescrite en totalité.

Exemple d'utilisation du journal de traitement :

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo 	5 Dose prescrite	6 7 8 Fenêtre de confirmation de la dose		
					Quantité réglée à injecter	Quantité à régler pour une deuxième injection	
<i>n° 1</i>	<i>10/06</i>	<i>7h00</i>	<i>150 UI</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
<i>n° 2</i>	<i>11/06/</i>	<i>7h00</i>	<i>150 UI</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input checked="" type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantité <i>50</i> ...avec un nouveau stylo
<i>n° 2</i>	<i>11/06</i>	<i>7h00</i>	<i>150 UI</i>	<i>N/A</i>	<i>50</i>	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de GONAL-f



* Image fournie à titre d'illustration uniquement.

** Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** et sur le réservoir correspondent au nombre d'unités internationales (UI) de médicament.

Étape 1 Rassemblez le matériel

1.1 Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant utilisation afin que le médicament revienne à température ambiante.

N'utilisez pas de micro-ondes ou autre système chauffant pour réchauffer le stylo.

1.2 Préparez un endroit propre et une surface plane, comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.

1.3 Vous aurez également besoin des éléments suivants (non fournis dans la boîte) :

- Compresse imbibées d'alcool et collecteur d'aiguilles (figure 4).

1.4 Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les bien (figure 5).

1.5 Sortez le stylo prérempli de GONAL-f de la boîte en utilisant vos mains.

N'utilisez pas d'instruments pour cela car ils pourraient endommager le stylo.

1.6 Vérifiez que le nom indiqué sur le stylo prérempli est bien GONAL-f.

1.7 Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo (figure 6).

N'utilisez pas le stylo prérempli de GONAL-f si la date de péremption est dépassée ou si le nom indiqué sur le stylo prérempli n'est pas GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

2.1 Retirez le capuchon du stylo (figure 7).

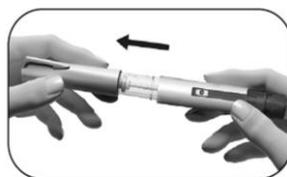


Fig. 7

2.2 Vérifiez que le médicament est limpide, incolore et qu'il ne contient pas de particules.

N'utilisez pas le stylo prérempli si le médicament est trouble ou s'il a une couleur anormale, car cela pourrait provoquer une infection.

2.3 Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 8).

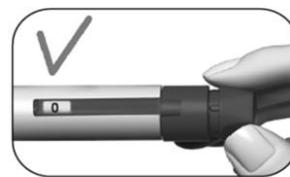


Fig. 8

Choisissez votre site d'injection :

2.4 Votre professionnel de santé vous aura montré les sites d'injection que vous pouvez utiliser au niveau du ventre (figure 9). Afin de limiter au maximum le risque d'irritation de la peau, changez de site d'injection tous les jours.

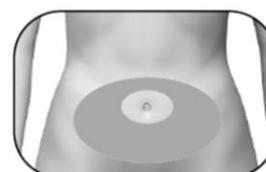


Fig. 9

2.5 Nettoyez la peau au niveau du site d'injection en l'essuyant avec une compresse imbibée d'alcool.

Ne touchez pas la peau nettoyée et ne la recouvrez pas.

Étape 3 Fixez l'aiguille

Important : Veillez à toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection. La réutilisation des aiguilles pourrait provoquer une infection.

3.1 Prenez une aiguille neuve. Utilisez exclusivement les aiguilles « à usage unique » fournies.

3.2 Vérifiez que le capuchon extérieur de l'aiguille n'est pas endommagé.

3.3 Maintenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.

3.4 Vérifiez que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée ni détachée et que la date de péremption n'est pas dépassée (figure 10).



Fig. 10

3.5 Enlevez la languette de protection détachable (figure 11).



Fig. 11

N'utilisez pas l'aiguille si elle est endommagée, périmée ou si le capuchon extérieur de l'aiguille ou la languette de protection détachable sont endommagés ou détachés. L'utilisation d'aiguilles périmées ou dont la languette de protection ou le capuchon extérieur sont endommagés pourrait entraîner une infection. Dans ce cas, jetez-la dans le collecteur d'aiguilles et prenez une nouvelle aiguille.

3.6 Vissez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'embout fileté du stylo prérempli de GONAL-f jusqu'à sentir une légère résistance (figure 12).

Ne serrez pas trop fort car l'aiguille risquerait alors d'être difficile à retirer après l'injection.

3.7 Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement (figure 13).

3.8 Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard (figure 14).

Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille car il permettra d'éviter les piqûres d'aiguille et les infections au moment de détacher l'aiguille du stylo prérempli.

3.9 Tenez le stylo prérempli de GONAL-f avec l'aiguille pointée vers le haut (figure 15).

3.10 Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le (figure 16).

Ne remettez pas le capuchon intérieur vert sur l'aiguille car cela pourrait entraîner une piqûre d'aiguille et une infection.

3.11 Regardez si une (ou plusieurs) minuscule(s) gouttelette(s) de liquide se trouve(nt) à l'extrémité de l'aiguille.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

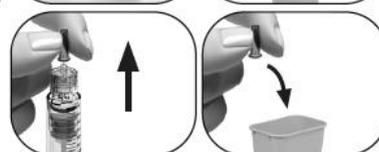


Fig. 15

Fig. 16

Si	Alors
Vous utilisez un nouveau stylo	Vérifiez la présence d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille (figure 17). <ul style="list-style-type: none"> • Si vous voyez une minuscule gouttelette, passez à l'étape 4, Réglez la dose. • Si vous ne voyez pas de minuscule gouttelette à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité, vous devez suivre les étapes indiquées sur la page suivante afin d'éliminer l'air du dispositif.
Vous réutilisez un stylo	Il n'est PAS nécessaire de vérifier la présence d'une gouttelette. Passez directement à l' étape 4, Réglez la dose.

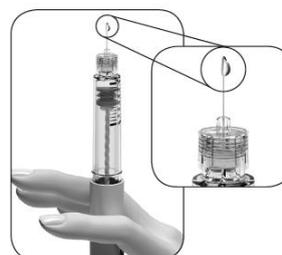


Fig. 17

Si vous ne voyez pas de gouttelette(s) minuscule(s) à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité la première fois que vous utilisez un nouveau stylo :

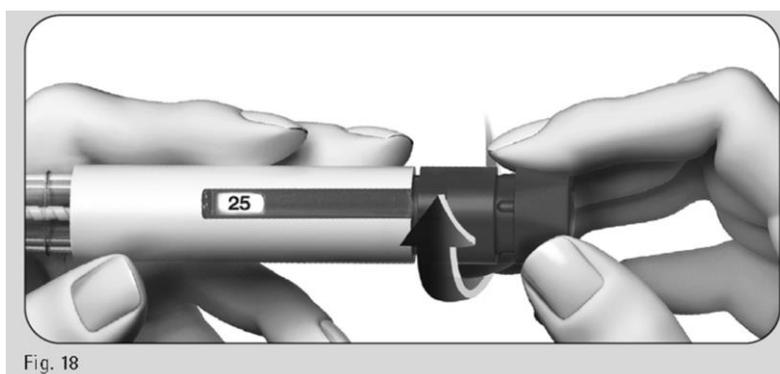
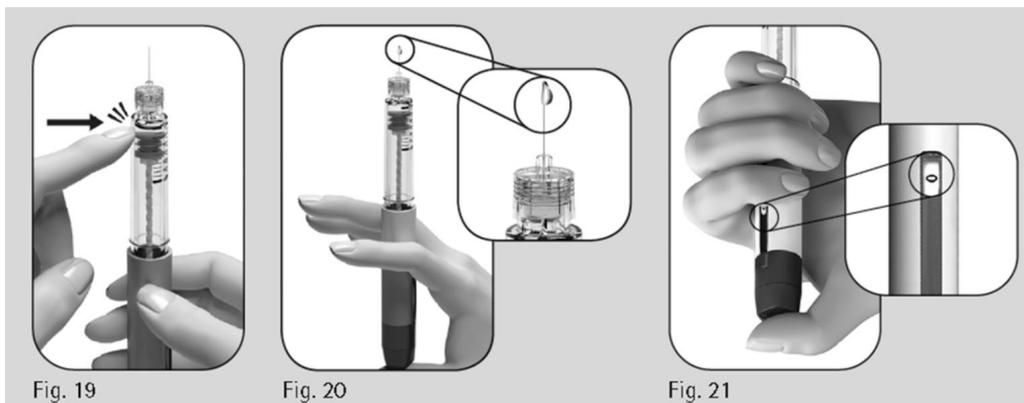


Fig. 18

1. Tournez doucement le bouton de sélection de dose vers l'avant jusqu'à ce que la **marque « 25 »** s'affiche dans la **fenêtre de confirmation de la dose** (figure 18).
 - Vous pouvez tourner le bouton de sélection dans le sens inverse si vous avez dépassé « 25 ».



2. Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
3. Tapotez doucement sur le réservoir (figure 19).
4. Poussez le bouton de sélection de dose **aussi loin que possible**. Une gouttelette minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille (figure 20).
5. Vérifiez que la **fenêtre de confirmation de la dose** affiche bien « 0 » (figure 21).
6. Passez à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si aucune minuscule gouttelette n'apparaît, contactez votre professionnel de santé.

Étape 4 Réglez la dose

Remarque : Le stylo contient 150 UI de follitropine alfa. La dose maximale pouvant être réglée en une fois sur le stylo de 150 UI est de 150 UI. La dose minimale pouvant être réglée en une fois est de 12,5 UI et la dose peut être augmentée par paliers de 12,5 UI.

- 4.1 Tournez le bouton de sélection de dose jusqu'à ce que la dose dont vous avez besoin s'affiche dans la fenêtre de confirmation de la dose.
 - Exemple : si vous avez besoin d'une dose de 150 UI, assurez-vous que la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 150 » (figure 22). L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

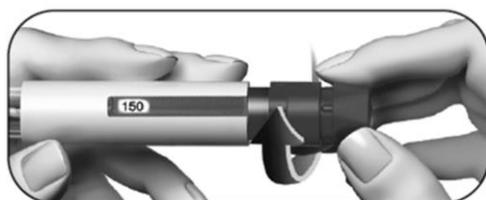


Fig. 22

- Tournez le bouton de sélection **vers l'avant** pour augmenter le réglage (figure 22).

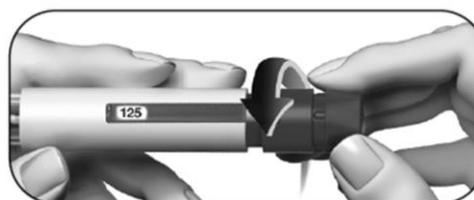


Fig. 23

- Vous pouvez tourner le bouton de sélection **vers l'arrière** si vous avez dépassé la dose prévue (figure 23).

- 4.2. Vérifiez que la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspond bien à la **dose complète qui vous a été prescrite** avant de passer à l'étape suivante.

Étape 5 Injectez la dose

Important : injectez la dose comme vous l'a appris votre professionnel de santé.

5.1 Insérez lentement l'intégralité de l'aiguille dans la peau (figure 24).



Fig. 24

5.2 Placez votre pouce au centre du bouton de sélection de dose. **Lentement, appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose** et maintenez-le enfoncé pour effectuer l'injection complète (figure 25).

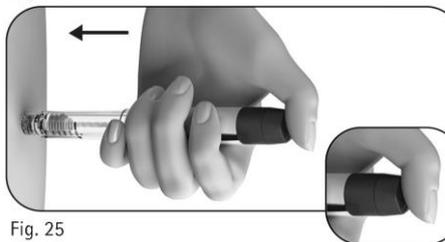


Fig. 25

Remarque : plus la dose est importante, plus il faut de temps pour l'injecter.

5.3 Maintenez le bouton enfoncé pendant un minimum de 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau (figure 26).

- La dose affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** doit alors retourner à « 0 ».
- Après un minimum de 5 secondes, retirez l'aiguille de la peau **tout en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé** (figure 27).
- Une fois l'aiguille sortie de la peau, relâchez le bouton de sélection de dose.

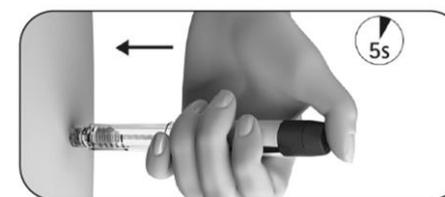


Fig. 26

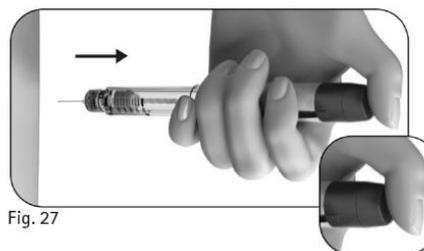


Fig. 27

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

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

6.1 Placez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plane.

6.2 Tenez fermement le stylo prérempli de GONAL-f d'une main et faites glisser l'aiguille dans le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 28).



Fig. 28

6.3 Pressez ensuite l'aiguille encapuchonnée contre une surface plane jusqu'à entendre un clic (figure 29).



Fig. 29

6.4 Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille en tournant dans le sens inverse (figure 30).



Fig. 30

6.5 Jetez l'aiguille usagée dans un collecteur d'aiguilles selon les précautions d'usage (figure 31). Manipulez l'aiguille avec précaution afin d'éviter de vous blesser.

Fig. 31

Assurez-vous de **ne pas** réutiliser ni partager les aiguilles usagées.

Étape 7 Après l'injection

7.1 Vérifiez que vous avez bien injecté la dose complètement :

- Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 32).

Si la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 0 », vous avez reçu la dose complète.

Si un chiffre **supérieur à « 0 »** est affiché dans la fenêtre de confirmation de la dose, cela indique que le stylo prérempli de GONAL-f est vide. Vous n'avez pas reçu la totalité de la dose prescrite et vous devez suivre l'étape 7.2 ci-dessous.



Fig. 32

7.2 Terminez une injection incomplète (uniquement si nécessaire) :

- La valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** indique la quantité manquante que vous devez injecter à l'aide d'un nouveau stylo. Dans l'exemple montré ici, la quantité manquante est de 50 UI (figure 33).

Pour terminer l'injection de la dose avec un deuxième stylo, répétez les étapes 1 à 8.



Fig. 33

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de GONAL-f

8.1 Remettez le capuchon du stylo en place sur le stylo afin d'éviter une infection (figure 34).

8.2 Rangez le stylo en lieu sûr, avec le capuchon en place, comme indiqué dans la notice.

8.3 Lorsque le stylo est vide, demandez à votre professionnel de santé comment le jeter.

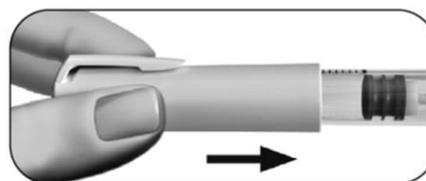


Fig. 34

Ne rangez pas le stylo en laissant l'aiguille fixée dessus car cela pourrait entraîner une infection. **Ne réutilisez pas** le stylo prérempli de GONAL-f s'il est tombé, fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Journal de traitement du stylo prérempli de GONAL-f

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo [150 UI/0,24 mL]	5 Dose prescrite	6 7 8 Fenêtre de confirmation de la dose	
					Quantité réglée à injecter	Quantité à régler pour une deuxième injection 
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est : {MM/AAAA}.

Notice : Information de l'utilisateur

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

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f
3. Comment utiliser GONAL-f
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver GONAL-f
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que GONAL-f

GONAL-f contient un médicament appelé « follitropine alfa ». La follitropine alfa est une « hormone folliculo-stimulante » (FSH) qui appartient à la famille des hormones appelées « gonadotrophines ». Les gonadotrophines sont impliquées dans la reproduction et la fécondité.

Dans quel cas GONAL-f est-il utilisé

Chez les femmes adultes, GONAL-f est utilisé :

- pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes qui ne peuvent pas ovuler et qui n'ont pas répondu au traitement par un médicament appelé le « citrate de clomifène ».
- en association avec un autre médicament appelé « lutropine alfa » (« hormone lutéinisante » ou LH) pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes dont l'organisme produit très peu de gonadotrophines (FSH et LH).
- pour favoriser la croissance de plusieurs follicules (chacun contenant un ovule) chez les femmes ayant recours à une Assistance Médicale à la Procréation (techniques visant à aider à obtenir une grossesse) telle que la « fécondation *in vitro* », le « transfert intratubaire de gamètes » ou le « transfert intratubaire de zygotes ».

Chez les hommes adultes, GONAL-f est utilisé :

- en association avec un autre médicament, appelé « choriogonadotropine humaine » (hCG), pour favoriser la production de sperme chez les hommes qui sont infertiles en raison d'un déficit de certaines hormones.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialiste des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais GONAL-f

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (situés tous deux dans le cerveau)
- si vous êtes **une femme** et que :
 - vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue
 - vous avez des saignements vaginaux inexplicables
 - vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
 - vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une insuffisance ovarienne (ménopause précoce) ou une malformation des organes de reproduction
- si vous êtes **un homme** et que:
 - vous avez une atteinte des testicules qui ne se soigne pas

N'utilisez jamais GONAL-f si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser GONAL-f.

Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier les peaux qui ont été fréquemment exposées au soleil, et/ou
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Si vous êtes une femme, ce médicament accroît le risque de développer un SHO. On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO est moins probable. GONAL-f déclenche rarement un SHO sévère, à moins que le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) n'ait été administré. Si vous développez un SHO, les recommandations de votre médecin pourront être les suivantes : ne pas prendre de hCG pendant ce cycle de traitement et ne pas avoir de rapport sexuel ou utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.

Grossesse multiple

Sous traitement par GONAL-f, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de GONAL-f. En cas de recours à une Assistance Médicale à la Procréation, le risque de grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre d'ovules fécondés ou d'embryons qui sont transférés dans votre utérus.

Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une Assistance Médicale à la Procréation ou à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovules, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)

Si vous avez des antécédents anciens ou récents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, ou si cela est arrivé à un membre de votre famille, vous pouvez présenter un risque plus important que ce type de problèmes ne survienne ou ne s'aggrave avec le traitement par GONAL-f.

Hommes présentant un taux sanguin de FSH trop élevé

Si vous êtes un homme, un taux élevé de FSH peut être un signe d'une atteinte des testicules. Le traitement par GONAL-f ne fonctionne généralement pas si vous avez un tel problème.

Si votre médecin décide de tenter le traitement par GONAL-f, il pourra vous être demandé, 4 à 6 mois après le début du traitement, de recueillir votre sperme pour l'analyser afin d'évaluer votre réponse au traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de GONAL-f n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et GONAL-f

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Si vous utilisez GONAL-f avec d'autres médicaments favorisant l'ovulation (tels que l'hCG ou le citrate de clomifène), cela peut augmenter la réponse de vos follicules.
- Si vous utilisez GONAL-f en même temps qu'un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) (ces médicaments réduisent vos taux d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation), vous pourriez avoir besoin d'utiliser une dose plus élevée de GONAL-f pour produire des follicules.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas GONAL-f si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

GONAL-f contient du sodium

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

3. Comment utiliser GONAL-f

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- GONAL-f doit être administré par injection juste sous la peau (voie sous-cutanée). Le stylo prérempli peut être utilisé pour plusieurs injections.
- La première injection de GONAL-f devra être faite sous la supervision de votre médecin.
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli de GONAL-f pour injecter le médicament.
- Si vous vous auto-administrez GONAL-f, veuillez lire attentivement et suivre scrupuleusement les « Instructions d'utilisation ».

Quelle dose utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de médicament et la fréquence à laquelle vous devrez le prendre. Les doses décrites ci-dessous sont exprimées en Unités Internationales (UI).

Femmes

Si vous n'ovulez pas et n'avez pas de règles ou des règles irrégulières

- GONAL-f est, en général, injecté chaque jour.
- Si vous avez des règles irrégulières, commencez à utiliser GONAL-f dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Si vous n'avez pas de règles, vous pouvez commencer à utiliser le médicament le jour qui vous convient.
- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle.
- La dose quotidienne de GONAL-f ne doit pas dépasser 225 UI.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée, la poursuite du cycle de traitement par GONAL-f doit être évaluée et gérée conformément à la pratique clinique standard.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si on vous a diagnostiqué des taux très faibles d'hormones FSH et LH

- La dose initiale habituelle de GONAL-f est de 75 à 150 UI en association avec 75 UI de lutropine alfa.
- Vous utiliserez ces deux médicaments chaque jour pendant une durée allant jusqu'à cinq semaines.
- Votre dose de GONAL-f pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après vos dernières injections de GONAL-f et de lutropine alfa. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut également être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 5 semaines, ce cycle de traitement par GONAL-f doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de GONAL-f plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement par GONAL-f sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si vous devez produire plusieurs ovules à recueillir avant une intervention d'Assistance Médicale à la Procréation

- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle, sans dépasser 450 UI/jour.
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que vos ovules aient atteint le stade voulu. Votre médecin réalisera des analyses de sang et/ou des examens échographiques pour vérifier l'évolution.
- Lorsque vos ovules seront prêts, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Vos ovules seront alors prêts à être ponctionnés.

Hommes

- La dose habituelle de GONAL-f est de 150 UI en association avec l'hCG.
- Vous utiliserez ces deux médicaments trois fois par semaine pendant au moins 4 mois.
- Si vous n'avez pas répondu au traitement après 4 mois, votre médecin pourra vous proposer de poursuivre l'utilisation de ces deux médicaments pendant au moins 18 mois.

Si vous avez utilisé plus de GONAL-f que vous n'auriez dû

Les effets de l'administration d'une quantité excessive de GONAL-f ne sont pas connus. Néanmoins, chez la femme, on peut s'attendre à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), dont les symptômes sont décrits en détail dans la rubrique 4. Le SHO ne peut toutefois se produire que si l'hCG est également administrée (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser GONAL-f

Si vous avez oublié de prendre GONAL-f, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin dès que vous vous apercevez que vous avez oublié une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves chez la femme

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cela peut indiquer que les ovaires ont réagi de manière excessive au traitement et que des kystes ovariens volumineux se sont développés (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, une gêne respiratoire et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent survenir dans de rares cas (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- Des complications graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) parfois indépendantes d'un SHO ont été observées dans de très rares cas (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine »).

Effets indésirables graves chez l'homme et la femme

- Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser GONAL-f.

Autres effets indésirables chez la femme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- Maux de tête
- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales et ballonnements

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

Autres effets indésirables chez l'homme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gonflement des veines situées au-dessus et à l'arrière des testicules (varicocèle)
- Développement des seins, acné ou prise de poids

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver GONAL-f

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo ou sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

N'utilisez pas GONAL-f si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit, si le liquide contient des particules en suspension ou s'il n'est pas limpide.

Veillez noter sur le stylo prérempli GONAL-f la date à laquelle vous l'avez utilisé pour la première fois. Une étiquette est fournie dans ce but avec les « Instructions d'utilisation ».

- Une fois ouvert, le stylo doit être conservé entre 2°C et 25°C pendant un maximum de 28 jours.
- N'utilisez pas le produit restant dans le stylo prérempli au-delà de 28 jours.

À la fin du traitement, toute solution non utilisée doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient GONAL-f

- La substance active est la follitropine alfa.
- Chaque stylo prérempli avec cartouche multidose contient 300 UI (22 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,48 mL de solution.
- Les autres composants sont : poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, métacrésol, ainsi qu'acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Comment se présente GONAL-f et contenu de l'emballage extérieur

- GONAL-f se présente sous la forme d'un liquide injectable incolore et limpide, dans un stylo prérempli.
- Il existe en boîte de 1 stylo prérempli et 8 aiguilles jetables.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Instructions d'utilisation

STYLO PREREMPLI DE GONAL-f 300 UI/0,48 mL

Solution injectable en stylo prérempli
Follitropine alfa

Table des matières

Informations importantes à propos du stylo prérempli de GONAL-f

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de GONAL-f

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de GONAL-f

Étape 1 Rassemblez le matériel

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

Étape 3 Fixez l'aiguille

Étape 4 Réglez la dose

Étape 5 Injectez la dose

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

Étape 7 Après l'injection

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de GONAL-f

Journal de traitement du stylo prérempli de GONAL-f

Informations importantes à propos du stylo prérempli de GONAL-f

- Veuillez lire les instructions d'utilisation et la notice avant d'utiliser votre stylo prérempli de GONAL-f.
- Veillez à toujours suivre toutes les indications fournies dans ces instructions d'utilisation et lors de la formation par votre professionnel de santé car elles peuvent avoir changé par rapport à ce que vous connaissiez avant. Ces informations permettront d'éviter une administration incorrecte ou une infection due à une piqûre d'aiguille ou une blessure due à des bris de verre.
- Le stylo prérempli de GONAL-f est exclusivement prévu pour une injection sous-cutanée.
- Utilisez le stylo prérempli de GONAL-f uniquement si votre professionnel de santé vous a appris à l'utiliser correctement.
- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de stylos préremplis de GONAL-f dont vous avez besoin pour un traitement complet.
- Faites-vous l'injection à la même heure chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspondent au nombre d'unités internationales, ou UI, et indiquent la dose de follitropine alfa. Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre d'UI de follitropine alfa que vous devez vous injecter chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** vous aideront à :

- a. Régler la dose prescrite (figure 1).



Fig. 1

- b. Vérifier que l'injection est terminée (figure 2).



Fig. 2

- c. Voir la dose restant à injecter avec un deuxième stylo (figure 3).



Fig. 3

- Retirez l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles.

Ne partagez pas le stylo et/ou les aiguilles avec une autre personne.

N'utilisez pas le stylo prérempli de GONAL-f s'il est tombé ou s'il est fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de GONAL-f

Un journal de traitement figure sur la dernière page. Utilisez le journal de traitement pour consigner la quantité injectée.

L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

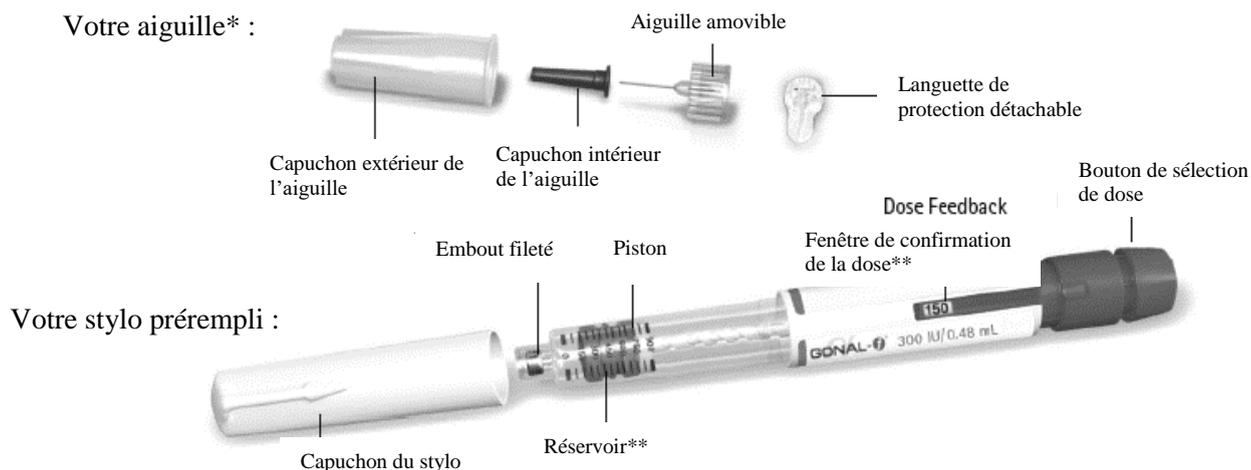
- Notez le numéro du jour de traitement (colonne 1), la date (colonne 2), l'heure de votre injection (colonne 3) et la contenance de votre stylo (colonne 4).
- Notez la dose qui vous a été prescrite (colonne 5).
- Vérifiez que vous avez correctement réglé la dose avant d'effectuer l'injection (colonne 6).
- Après l'injection, lisez la valeur indiquée dans la **fenêtre de confirmation de la dose**.
- Confirmez que vous avez reçu votre injection complète (colonne 7) ou notez la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** si elle n'est pas égale à « 0 » (colonne 8).
- Si nécessaire, poursuivez l'injection avec un deuxième stylo, en réglant la dose restante telle qu'indiquée dans la case « Quantité à régler pour une deuxième injection » (colonne 8).
- Notez cette dose restante dans la case « **Quantité réglée à injecter** » (colonne 6) sur la ligne suivante.

La consignation de vos injections quotidiennes dans votre journal de traitement vous permettra de vous assurer chaque jour que vous avez bien reçu la dose prescrite en totalité.

Exemple d'utilisation du journal de traitement :

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo 	5 Dose prescrite	6 7 8 Fenêtre de confirmation de la dose		
					Quantité réglée à injecter	Quantité à régler pour une deuxième injection 	
<i>n° 1</i>	<i>10/06</i>	<i>7h00</i>	<i>300 UI</i>	<i>125</i>	<i>125</i>	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
<i>n° 2</i>	<i>11/06</i>	<i>7h00</i>	<i>300 UI</i>	<i>125</i>	<i>125</i>	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
<i>n° 3</i>	<i>12/06/</i>	<i>7h00</i>	<i>300 UI</i>	<i>125</i>	<i>125</i>	<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input checked="" type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantité 75 ..avec un nouveau stylo
<i>n° 3</i>	<i>12/06</i>	<i>7h00</i>	<i>300 UI</i>	<i>N/A</i>	75	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de GONAL-f



* Image fournie à titre d'illustration uniquement.

** Les valeurs affichées dans la **fenêtré de confirmation de la dose** et sur le réservoir correspondent au nombre d'unités internationales (UI) de médicament.

Étape 1 Rassemblez le matériel

1.1 Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant utilisation afin que le médicament revienne à température ambiante.

N'utilisez pas de micro-ondes ou autre système chauffant pour réchauffer le stylo.

1.2 Préparez un endroit propre et une surface plane, comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.

1.3 Vous aurez également besoin des éléments suivants (non fournis dans la boîte) :

- Compresses imbibées d'alcool et collecteur d'aiguilles (figure 4).

1.4 Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les bien (figure 5).

1.5 Sortez le stylo prérempli de GONAL-f de la boîte en utilisant vos mains.

N'utilisez pas d'instruments pour cela car ils pourraient endommager le stylo.

1.6 Vérifiez que le nom indiqué sur le stylo prérempli est bien GONAL-f.

1.7 Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo (figure 6).

N'utilisez pas le stylo prérempli de GONAL-f si la date de péremption est dépassée ou si le nom indiqué sur le stylo prérempli n'est pas GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

2.1 Retirez le capuchon du stylo (figure 7).

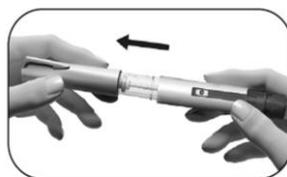


Fig. 7

2.2 Vérifiez que le médicament est limpide, incolore et qu'il ne contient pas de particules.

N'utilisez pas le stylo prérempli si le médicament est trouble ou s'il a une couleur anormale, car cela pourrait provoquer une infection.

2.3 Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 8).

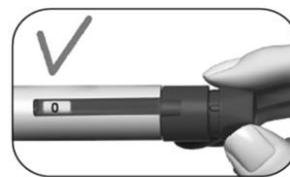


Fig. 8

Choisissez votre site d'injection :

2.4 Votre professionnel de santé vous aura montré les sites d'injection que vous pouvez utiliser au niveau du ventre (figure 9). Afin de limiter au maximum le risque d'irritation de la peau, changez de site d'injection tous les jours.

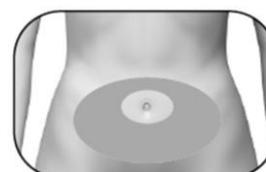


Fig. 9

2.5 Nettoyez la peau au niveau du site d'injection en l'essuyant avec une compresse imbibée d'alcool.

Ne touchez pas la peau nettoyée et ne la recouvrez pas.

Étape 3 Fixez l'aiguille

Important : Veillez à toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection. La réutilisation des aiguilles pourrait provoquer une infection.

3.1 Prenez une aiguille neuve. Utilisez exclusivement les aiguilles « à usage unique » fournies.

3.2 Vérifiez que le capuchon extérieur de l'aiguille n'est pas endommagé.

3.3 Maintenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.

3.4 Vérifiez que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée ni détachée et que la date de péremption n'est pas dépassée (figure 10).



Fig. 10

3.5 Enlevez la languette de protection détachable (figure 11).



Fig. 11

N'utilisez pas l'aiguille si elle est endommagée, périmée ou si le capuchon extérieur de l'aiguille ou la languette de protection détachable sont endommagés ou détachés. L'utilisation d'aiguilles périmées ou dont la languette de protection ou le capuchon extérieur sont endommagés pourrait entraîner une infection. Dans ce cas, jetez-la dans le collecteur d'aiguilles et prenez une nouvelle aiguille.

3.6 Vissez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'embout fileté du stylo prérempli de GONAL-f jusqu'à sentir une légère résistance (figure 12).

Ne serrez pas trop fort car l'aiguille risquerait alors d'être difficile à retirer après l'injection.

3.7 Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement (figure 13).

3.8 Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard (figure 14).

Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille car il permettra d'éviter les piqûres d'aiguille et les infections au moment de détacher l'aiguille du stylo prérempli.

3.9 Tenez le stylo prérempli de GONAL-f avec l'aiguille pointée vers le haut (figure 15).

3.10 Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le (figure 16).

Ne remettez pas le capuchon intérieur vert sur l'aiguille car cela pourrait entraîner une piqûre d'aiguille et une infection.

3.11 Regardez si une (ou plusieurs) minuscule(s) gouttelette(s) de liquide se trouve(nt) à l'extrémité de l'aiguille.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

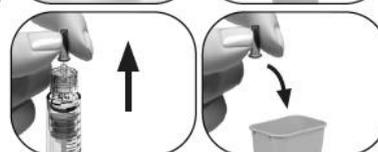


Fig. 15

Fig. 16

Si	Alors
Vous utilisez un nouveau stylo	Vérifiez la présence d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille (figure 17). <ul style="list-style-type: none"> • Si vous voyez une minuscule gouttelette, passez à l'étape 4, Réglez la dose. • Si vous ne voyez pas de minuscule gouttelette à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité, vous devez suivre les étapes indiquées sur la page suivante afin d'éliminer l'air du dispositif.
Vous réutilisez un stylo	Il n'est PAS nécessaire de vérifier la présence d'une gouttelette. Passez directement à l' étape 4, Réglez la dose.

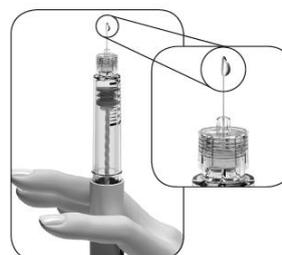


Fig. 17

Si vous ne voyez pas de gouttelette(s) minuscule(s) à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité la première fois que vous utilisez un nouveau stylo :

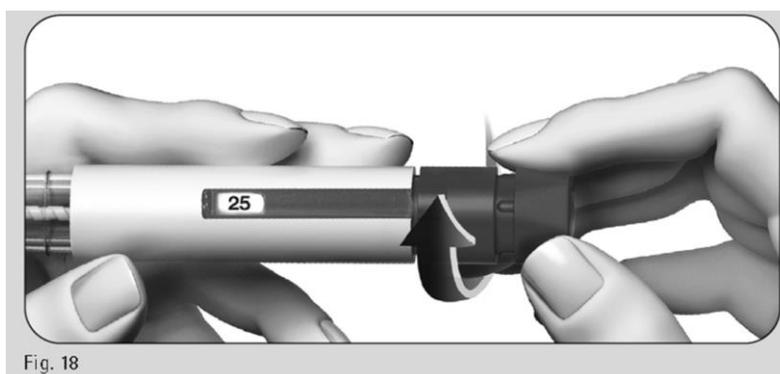
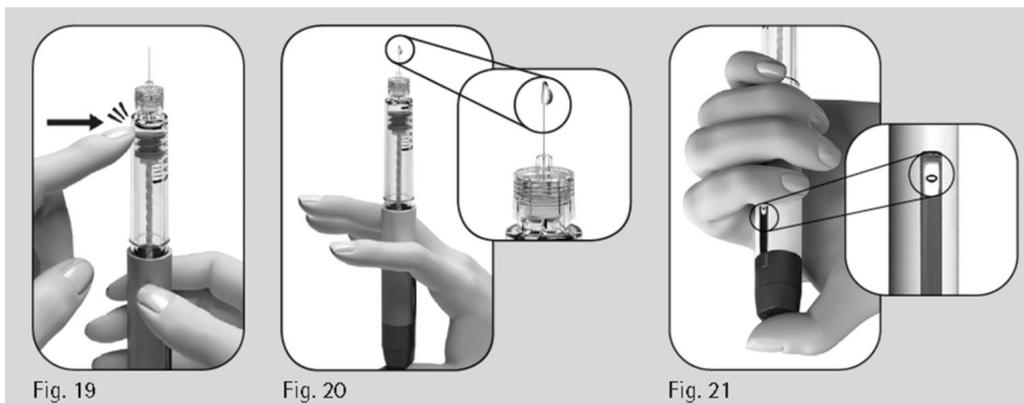


Fig. 18

1. Tournez doucement le bouton de sélection de dose vers l'avant jusqu'à ce que la **marque « 25 »** s'affiche dans la **fenêtre de confirmation de la dose** (figure 18).
 - Vous pouvez tourner le bouton de sélection dans le sens inverse si vous avez dépassé « 25 ».



2. Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
3. Tapotez doucement sur le réservoir (figure 19).
4. Poussez le bouton de sélection de dose **aussi loin que possible**. Une gouttelette minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille (figure 20).
5. Vérifiez que la **fenêtre de confirmation de la dose** affiche bien « 0 » (figure 21).
6. Passez à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si aucune minuscule gouttelette n'apparaît, contactez votre professionnel de santé.

Étape 4 Réglez la dose

Remarque : Le stylo contient 300 UI de follitropine alfa. La dose maximale pouvant être réglée en une fois sur le stylo de 300 UI est de 300 UI. La dose minimale pouvant être réglée en une fois est de 12,5 UI et la dose peut être augmentée par paliers de 12,5 UI.

- 4.1 Tournez le bouton de sélection de dose jusqu'à ce que la dose dont vous avez besoin s'affiche dans la fenêtre de confirmation de la dose.
 - Exemple : si vous avez besoin d'une dose de 150 UI, assurez-vous que la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 150 » (figure 22). L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

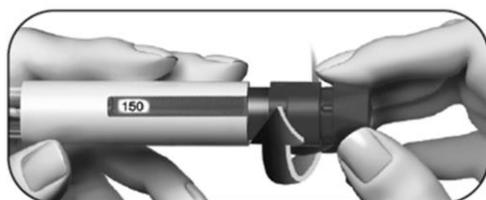


Fig. 22

- Tournez le bouton de sélection **vers l'avant** pour augmenter le réglage (figure 22).

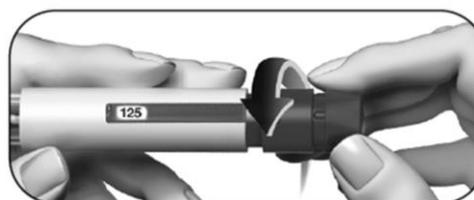


Fig. 23

- Vous pouvez tourner le bouton de sélection **vers l'arrière** si vous avez dépassé la dose prévue (figure 23).

- 4.2. Vérifiez que la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspond bien à la **dose complète qui vous a été prescrite** avant de passer à l'étape suivante.

Étape 5 Injectez la dose

Important : injectez la dose comme vous l'a appris votre professionnel de santé.

5.1 Insérez lentement l'intégralité de l'aiguille dans la peau (figure 24).



Fig. 24

5.2 Placez votre pouce au centre du bouton de sélection de dose. **Lentement, appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose** et maintenez-le enfoncé pour effectuer l'injection complète (figure 25).

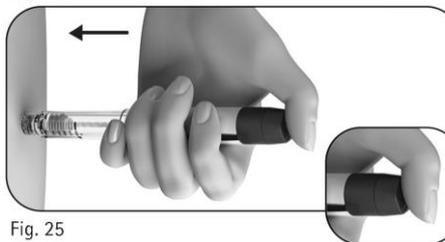


Fig. 25

Remarque : plus la dose est importante, plus il faut de temps pour l'injecter.

5.3 Maintenez le bouton enfoncé pendant un minimum de 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau (figure 26).

- La dose affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** doit alors retourner à « 0 ».
- Après un minimum de 5 secondes, retirez l'aiguille de la peau **tout en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé** (figure 27).
- Une fois l'aiguille sortie de la peau, relâchez le bouton de sélection de dose.

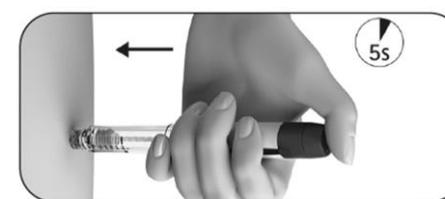


Fig. 26

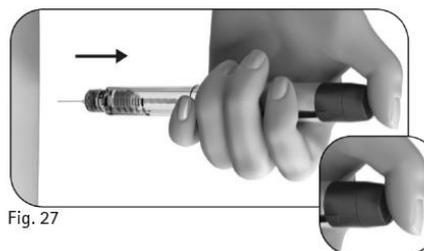


Fig. 27

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

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

6.1 Placez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plane.

6.2 Tenez fermement le stylo prérempli de GONAL-f d'une main et faites glisser l'aiguille dans le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 28).



Fig. 28

6.3 Pressez ensuite l'aiguille encapuchonnée contre une surface plane jusqu'à entendre un clic (figure 29).



Fig. 29

6.4 Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille en tournant dans le sens inverse (figure 30).



Fig. 30

6.5 Jetez l'aiguille usagée dans un collecteur d'aiguilles selon les précautions d'usage (figure 31). Manipulez l'aiguille avec précaution afin d'éviter de vous blesser.

Fig. 31

Assurez-vous de **ne pas** réutiliser ni partager les aiguilles usagées.

Étape 7 Après l'injection

7.1 Vérifiez que vous avez bien injecté la dose complètement :

- Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 32).

Si la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 0 », vous avez reçu la dose complète.

Si un chiffre **supérieur à « 0 »** est affiché dans la fenêtre de confirmation de la dose, cela indique que le stylo prérempli de GONAL-f est vide. Vous n'avez pas reçu la totalité de la dose prescrite et vous devez suivre l'étape 7.2 ci-dessous.



Fig. 32

7.2 Terminez une injection incomplète (uniquement si nécessaire) :

- La valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** indique la quantité manquante que vous devez injecter à l'aide d'un nouveau stylo. Dans l'exemple montré ici, la quantité manquante est de 50 UI (figure 33).

Pour terminer l'injection de la dose avec un deuxième stylo, répétez les étapes 1 à 8.



Fig. 33

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de GONAL-f

8.1 Remettez le capuchon du stylo en place sur le stylo afin d'éviter une infection (figure 34).

8.2 Rangez le stylo en lieu sûr, avec le capuchon en place, comme indiqué dans la notice.

8.3 Lorsque le stylo est vide, demandez à votre professionnel de santé comment le jeter.

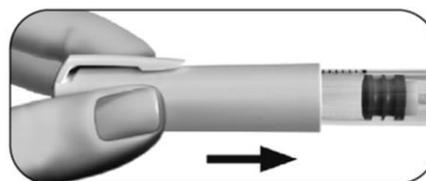


Fig. 34

Ne rangez pas le stylo en laissant l'aiguille fixée dessus car cela pourrait entraîner une infection. **Ne réutilisez pas** le stylo prérempli de GONAL-f s'il est tombé, fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Journal de traitement du stylo prérempli de GONAL-f

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo <small>300 UI/0,48 ml</small>	5 Dose prescrite	6 7 8 Fenêtre de confirmation de la dose	
					Quantité réglée à injecter	Quantité à régler pour une deuxième injection 
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est : {MM/AAAA}.

Notice : Information de l'utilisateur

GONAL-f 450 UI/0,72 mL, solution injectable en stylo prérempli follitropine alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f
3. Comment utiliser GONAL-f
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver GONAL-f
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que GONAL-f

GONAL-f contient un médicament appelé « follitropine alfa ». La follitropine alfa est une « hormone folliculo-stimulante » (FSH) qui appartient à la famille des hormones appelées « gonadotrophines ». Les gonadotrophines sont impliquées dans la reproduction et la fécondité.

Dans quel cas GONAL-f est-il utilisé

Chez les femmes adultes, GONAL-f est utilisé :

- pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes qui ne peuvent pas ovuler et qui n'ont pas répondu au traitement par un médicament appelé le « citrate de clomifène ».
- en association avec un autre médicament appelé « lutropine alfa » (« hormone lutéinisante » ou LH) pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes dont l'organisme produit très peu de gonadotrophines (FSH et LH).
- pour favoriser la croissance de plusieurs follicules (chacun contenant un ovule) chez les femmes ayant recours à une Assistance Médicale à la Procréation (techniques visant à aider à obtenir une grossesse) telle que la « fécondation *in vitro* », le « transfert intratubaire de gamètes » ou le « transfert intratubaire de zygotes ».

Chez les hommes adultes, GONAL-f est utilisé :

- en association avec un autre médicament, appelé « choriogonadotropine humaine » (hCG), pour favoriser la production de sperme chez les hommes qui sont infertiles en raison d'un déficit de certaines hormones.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialiste des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais GONAL-f

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (situés tous deux dans le cerveau)
- si vous êtes **une femme** et que :
 - vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue
 - vous avez des saignements vaginaux inexplicables
 - vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
 - vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une insuffisance ovarienne (ménopause précoce) ou une malformation des organes de reproduction
- si vous êtes **un homme** et que:
 - vous avez une atteinte des testicules qui ne se soigne pas

N'utilisez jamais GONAL-f si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser GONAL-f.

Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier les peaux qui ont été fréquemment exposées au soleil, et/ou
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Si vous êtes une femme, ce médicament accroît le risque de développer un SHO. On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO est moins probable. GONAL-f déclenche rarement un SHO sévère, à moins que le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) n'ait été administré. Si vous développez un SHO, les recommandations de votre médecin pourront être les suivantes : ne pas prendre de hCG pendant ce cycle de traitement et ne pas avoir de rapport sexuel ou utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.

Grossesse multiple

Sous traitement par GONAL-f, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de GONAL-f. En cas de recours à une Assistance Médicale à la Procréation, le risque de grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre d'ovules fécondés ou d'embryons qui sont transférés dans votre utérus.

Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une Assistance Médicale à la Procréation ou à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovules, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)

Si vous avez des antécédents anciens ou récents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, ou si cela est arrivé à un membre de votre famille, vous pouvez présenter un risque plus important que ce type de problèmes ne survienne ou ne s'aggrave avec le traitement par GONAL-f.

Hommes présentant un taux sanguin de FSH trop élevé

Si vous êtes un homme, un taux élevé de FSH peut être un signe d'une atteinte des testicules. Le traitement par GONAL-f ne fonctionne généralement pas si vous avez un tel problème.

Si votre médecin décide de tenter le traitement par GONAL-f, il pourra vous être demandé, 4 à 6 mois après le début du traitement, de recueillir votre sperme pour l'analyser afin d'évaluer votre réponse au traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de GONAL-f n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et GONAL-f

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Si vous utilisez GONAL-f avec d'autres médicaments favorisant l'ovulation (tels que l'hCG ou le citrate de clomifène), cela peut augmenter la réponse de vos follicules.
- Si vous utilisez GONAL-f en même temps qu'un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) (ces médicaments réduisent vos taux d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation), vous pourriez avoir besoin d'utiliser une dose plus élevée de GONAL-f pour produire des follicules.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas GONAL-f si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

GONAL-f contient du sodium

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

3. Comment utiliser GONAL-f

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- GONAL-f doit être administré par injection juste sous la peau (voie sous-cutanée). Le stylo prérempli peut être utilisé pour plusieurs injections.
- La première injection de GONAL-f devra être faite sous la supervision de votre médecin.
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli de GONAL-f pour injecter le médicament.
- Si vous vous auto-administrez GONAL-f, veuillez lire attentivement et suivre scrupuleusement les « Instructions d'utilisation ».

Quelle dose utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de médicament et la fréquence à laquelle vous devrez le prendre. Les doses décrites ci-dessous sont exprimées en Unités Internationales (UI).

Femmes

Si vous n'ovulez pas et n'avez pas de règles ou des règles irrégulières

- GONAL-f est, en général, injecté chaque jour.
- Si vous avez des règles irrégulières, commencez à utiliser GONAL-f dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Si vous n'avez pas de règles, vous pouvez commencer à utiliser le médicament le jour qui vous convient.
- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle.
- La dose quotidienne de GONAL-f ne doit pas dépasser 225 UI.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée, la poursuite du cycle de traitement par GONAL-f doit être évaluée et gérée conformément à la pratique clinique standard.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si on vous a diagnostiqué des taux très faibles d'hormones FSH et LH

- La dose initiale habituelle de GONAL-f est de 75 à 150 UI en association avec 75 UI de lutropine alfa.
- Vous utiliserez ces deux médicaments chaque jour pendant une durée allant jusqu'à cinq semaines.
- Votre dose de GONAL-f pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après vos dernières injections de GONAL-f et de lutropine alfa. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut également être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 5 semaines, ce cycle de traitement par GONAL-f doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de GONAL-f plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement par GONAL-f sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si vous devez produire plusieurs ovules à recueillir avant une intervention d'Assistance Médicale à la Procréation

- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle, sans dépasser 450 UI/jour.
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que vos ovules aient atteint le stade voulu. Votre médecin réalisera des analyses de sang et/ou des examens échographiques pour vérifier l'évolution.
- Lorsque vos ovules seront prêts, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Vos ovules seront alors prêts à être ponctionnés.

Hommes

- La dose habituelle de GONAL-f est de 150 UI en association avec l'hCG.
- Vous utiliserez ces deux médicaments trois fois par semaine pendant au moins 4 mois.
- Si vous n'avez pas répondu au traitement après 4 mois, votre médecin pourra vous proposer de poursuivre l'utilisation de ces deux médicaments pendant au moins 18 mois.

Si vous avez utilisé plus de GONAL-f que vous n'auriez dû

Les effets de l'administration d'une quantité excessive de GONAL-f ne sont pas connus. Néanmoins, chez la femme, on peut s'attendre à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), dont les symptômes sont décrits en détail dans la rubrique 4. Le SHO ne peut toutefois se produire que si l'hCG est également administrée (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser GONAL-f

Si vous avez oublié de prendre GONAL-f, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin dès que vous vous apercevez que vous avez oublié une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves chez la femme

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cela peut indiquer que les ovaires ont réagi de manière excessive au traitement et que des kystes ovariens volumineux se sont développés (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, une gêne respiratoire et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent survenir dans de rares cas (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- Des complications graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) parfois indépendantes d'un SHO ont été observées dans de très rares cas (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine »).

Effets indésirables graves chez l'homme et la femme

- Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser GONAL-f.

Autres effets indésirables chez la femme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- Maux de tête
- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales et ballonnements

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

Autres effets indésirables chez l'homme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gonflement des veines situées au-dessus et à l'arrière des testicules (varicocèle)
- Développement des seins, acné ou prise de poids

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver GONAL-f

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo ou sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

N'utilisez pas GONAL-f si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit, si le liquide contient des particules en suspension ou s'il n'est pas limpide.

Veillez noter sur le stylo prérempli GONAL-f la date à laquelle vous l'avez utilisé pour la première fois. Une étiquette est fournie dans ce but avec les « Instructions d'utilisation ».

- Une fois ouvert, le stylo doit être conservé entre 2°C et 25°C pendant un maximum de 28 jours.
- N'utilisez pas le produit restant dans le stylo prérempli au-delà de 28 jours.

À la fin du traitement, toute solution non utilisée doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient GONAL-f

- La substance active est la follitropine alfa.
- Chaque stylo prérempli avec cartouche multidose contient 450 UI (33 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,72 mL de solution.
- Les autres composants sont : poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, métacrésol, ainsi qu'acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Comment se présente GONAL-f et contenu de l'emballage extérieur

- GONAL-f se présente sous la forme d'un liquide injectable incolore et limpide, dans un stylo prérempli.
- Il existe en boîte de 1 stylo prérempli et 12 aiguilles jetables.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Instructions d'utilisation

STYLO PREREMPLI DE GONAL- f 450 UI/0,72 mL

Solution injectable en stylo prérempli
Follitropine alfa

Table des matières

Informations importantes à propos du stylo prérempli de GONAL-f

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de GONAL-f

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de GONAL-f

Étape 1 Rassemblez le matériel

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

Étape 3 Fixez l'aiguille

Étape 4 Réglez la dose

Étape 5 Injectez la dose

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

Étape 7 Après l'injection

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de GONAL-f

Journal de traitement du stylo prérempli de GONAL-f

Informations importantes à propos du stylo prérempli de GONAL-f

- Veuillez lire les instructions d'utilisation et la notice avant d'utiliser votre stylo prérempli de GONAL-f.
- Veillez à toujours suivre toutes les indications fournies dans ces instructions d'utilisation et lors de la formation par votre professionnel de santé car elles peuvent avoir changé par rapport à ce que vous connaissiez avant. Ces informations permettront d'éviter une administration incorrecte ou une infection due à une piqûre d'aiguille ou une blessure due à des bris de verre.
- Le stylo prérempli de GONAL-f est exclusivement prévu pour une injection sous-cutanée.
- Utilisez le stylo prérempli de GONAL-f uniquement si votre professionnel de santé vous a appris à l'utiliser correctement.
- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de stylos préremplis de GONAL-f dont vous avez besoin pour un traitement complet.
- Faites-vous l'injection à la même heure chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspondent au nombre d'unités internationales, ou UI, et indiquent la dose de follitropine alfa. Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre d'UI de follitropine alfa que vous devez vous injecter chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** vous aideront à :

- a. Régler la dose prescrite (figure 1).



Fig. 1

- b. Vérifier que l'injection est terminée (figure 2).



Fig. 2

- c. Voir la dose restant à injecter avec un deuxième stylo (figure 3).



Fig. 3

- Retirez l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles.

Ne partagez pas le stylo et/ou les aiguilles avec une autre personne.

N'utilisez pas le stylo prérempli de GONAL-f s'il est tombé ou s'il est fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de GONAL-f

Un journal de traitement figure sur la dernière page. Utilisez le journal de traitement pour consigner la quantité injectée.

L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

- Notez le numéro du jour de traitement (colonne 1), la date (colonne 2), l'heure de votre injection (colonne 3) et la contenance de votre stylo (colonne 4).
- Notez la dose qui vous a été prescrite (colonne 5).
- Vérifiez que vous avez correctement réglé la dose avant d'effectuer l'injection (colonne 6).
- Après l'injection, lisez la valeur indiquée dans la **fenêtre de confirmation de la dose**.
- Confirmez que vous avez reçu votre injection complète (colonne 7) ou notez la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** si elle n'est pas égale à « 0 » (colonne 8).
- Si nécessaire, poursuivez l'injection avec un deuxième stylo, en réglant la dose restante telle qu'indiquée dans la case « Quantité à régler pour une deuxième injection » (colonne 8).
- Notez cette dose restante dans la case « **Quantité réglée à injecter** » (colonne 6) sur la ligne suivante.

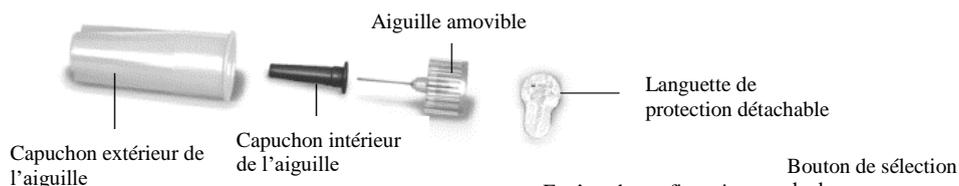
La consignation de vos injections quotidiennes dans votre journal de traitement vous permettra de vous assurer chaque jour que vous avez bien reçu la dose prescrite en totalité.

Exemple d'utilisation du journal de traitement :

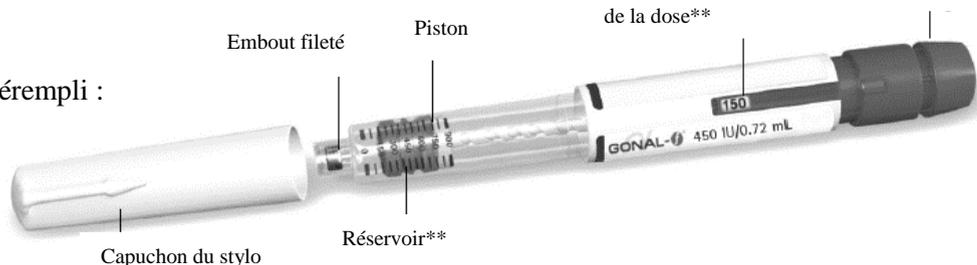
1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo 	5 Dose prescrite	6 7 8 Fenêtre de confirmation de la dose		
					Quantité réglée à injecter	Quantité à régler pour une deuxième injection	
<i>n° 1</i>	<i>10/06</i>	<i>7h00</i>	<i>450 UI</i>	<i>175</i>	<i>175</i>	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
<i>n° 2</i>	<i>11/06</i>	<i>7h00</i>	<i>450 UI</i>	<i>175</i>	<i>175</i>	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
<i>n° 3</i>	<i>12/06/</i>	<i>7h00</i>	<i>450 UI</i>	<i>175</i>	<i>175</i>	<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input checked="" type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantité 75 ..avec un nouveau stylo
<i>n° 3</i>	<i>12/06</i>	<i>7h00</i>	<i>450 UI</i>	<i>N/A</i>	75	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de GONAL-f

Votre aiguille* :



Votre stylo prérempli :



* Image fournie à titre d'illustration uniquement.

** Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** et sur le réservoir correspondent au nombre d'unités internationales (UI) de médicament.

Étape 1 Rassemblez le matériel

1.1 Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant utilisation afin que le médicament revienne à température ambiante.

N'utilisez pas de micro-ondes ou autre système chauffant pour réchauffer le stylo.

1.2 Préparez un endroit propre et une surface plane, comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.

1.3 Vous aurez également besoin des éléments suivants (non fournis dans la boîte) :

- Compresses imbibées d'alcool et collecteur d'aiguilles (figure 4).

1.4 Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les bien (figure 5).

1.5 Sortez le stylo prérempli de GONAL-f de la boîte en utilisant vos mains.

N'utilisez pas d'instruments pour cela car ils pourraient endommager le stylo.

1.6 Vérifiez que le nom indiqué sur le stylo prérempli est bien GONAL-f.

1.7 Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo (figure 6).

N'utilisez pas le stylo prérempli de GONAL-f si la date de péremption est dépassée ou si le nom indiqué sur le stylo prérempli n'est pas GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

2.1 Retirez le capuchon du stylo (figure 7).

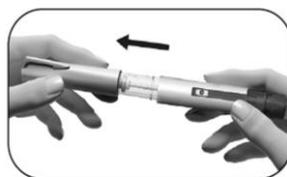


Fig. 7

2.2 Vérifiez que le médicament est limpide, incolore et qu'il ne contient pas de particules.

N'utilisez pas le stylo prérempli si le médicament est trouble ou s'il a une couleur anormale, car cela pourrait provoquer une infection.

2.3 Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 8).

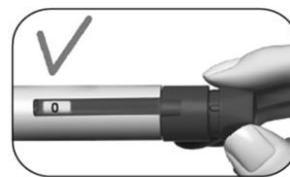


Fig. 8

Choisissez votre site d'injection :

2.4 Votre professionnel de santé vous aura montré les sites d'injection que vous pouvez utiliser au niveau du ventre (figure 9). Afin de limiter au maximum le risque d'irritation de la peau, changez de site d'injection tous les jours.

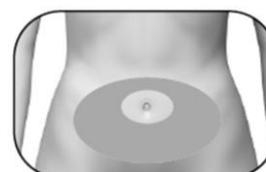


Fig. 9

2.5 Nettoyez la peau au niveau du site d'injection en l'essuyant avec une compresse imbibée d'alcool.

Ne touchez pas la peau nettoyée et ne la recouvrez pas.

Étape 3 Fixez l'aiguille

Important : Veillez à toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection. La réutilisation des aiguilles pourrait provoquer une infection.

3.1 Prenez une aiguille neuve. Utilisez exclusivement les aiguilles « à usage unique » fournies.

3.2 Vérifiez que le capuchon extérieur de l'aiguille n'est pas endommagé.

3.3 Maintenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.

3.4 Vérifiez que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée ni détachée et que la date de péremption n'est pas dépassée (figure 10).



Fig. 10

3.5 Enlevez la languette de protection détachable (figure 11).



Fig. 11

N'utilisez pas l'aiguille si elle est endommagée, périmée ou si le capuchon extérieur de l'aiguille ou la languette de protection détachable sont endommagés ou détachés. L'utilisation d'aiguilles périmées ou dont la languette de protection ou le capuchon extérieur sont endommagés pourrait entraîner une infection. Dans ce cas, jetez-la dans le collecteur d'aiguilles et prenez une nouvelle aiguille.

3.6 Vissez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'embout fileté du stylo prérempli de GONAL-f jusqu'à sentir une légère résistance (figure 12).

Ne serrez pas trop fort car l'aiguille risquerait alors d'être difficile à retirer après l'injection.

3.7 Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement (figure 13).

3.8 Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard (figure 14).

Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille car il permettra d'éviter les piqûres d'aiguille et les infections au moment de détacher l'aiguille du stylo prérempli.

3.9 Tenez le stylo prérempli de GONAL-f avec l'aiguille pointée vers le haut (figure 15).

3.10 Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le (figure 16).

Ne remettez pas le capuchon intérieur vert sur l'aiguille car cela pourrait entraîner une piqûre d'aiguille et une infection.

3.11 Regardez si une (ou plusieurs) minuscule(s) gouttelette(s) de liquide se trouve(nt) à l'extrémité de l'aiguille.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

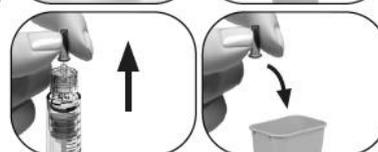
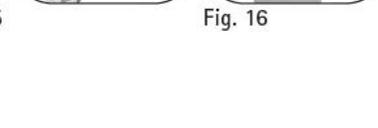


Fig. 15

Fig. 16



Si	Alors
Vous utilisez un nouveau stylo	Vérifiez la présence d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille (figure 17). <ul style="list-style-type: none"> • Si vous voyez une minuscule gouttelette, passez à l'étape 4, Réglez la dose. • Si vous ne voyez pas de minuscule gouttelette à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité, vous devez suivre les étapes indiquées sur la page suivante afin d'éliminer l'air du dispositif.
Vous réutilisez un stylo	Il n'est PAS nécessaire de vérifier la présence d'une gouttelette. Passez directement à l' étape 4, Réglez la dose.

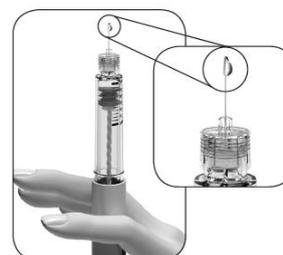


Fig. 17

Si vous ne voyez pas de gouttelette(s) minuscule(s) à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité la première fois que vous utilisez un nouveau stylo :

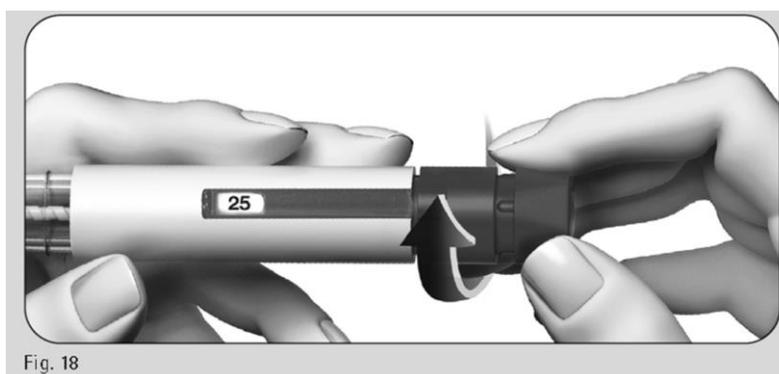
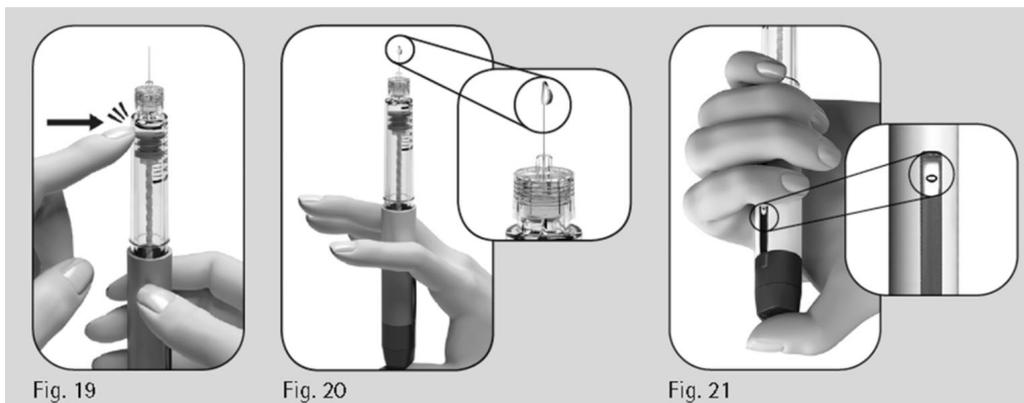


Fig. 18

1. Tournez doucement le bouton de sélection de dose vers l'avant jusqu'à ce que la **marque « 25 »** s'affiche dans la **fenêtre de confirmation de la dose** (figure 18).
 - Vous pouvez tourner le bouton de sélection dans le sens inverse si vous avez dépassé « 25 ».



2. Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
3. Tapotez doucement sur le réservoir (figure 19).
4. Poussez le bouton de sélection de dose **aussi loin que possible**. Une gouttelette minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille (figure 20).
5. Vérifiez que la **fenêtre de confirmation de la dose** affiche bien « 0 » (figure 21).
6. Passez à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si aucune minuscule gouttelette n'apparaît, contactez votre professionnel de santé.

Étape 4 Réglez la dose

Remarque : Le stylo contient 450 UI de follitropine alfa. La dose maximale pouvant être réglée en une fois sur le stylo de 450 UI est de 450 UI. La dose minimale pouvant être réglée en une fois est de 12,5 UI et la dose peut être augmentée par paliers de 12,5 UI.

- 4.1 Tournez le bouton de sélection de dose jusqu'à ce que la dose dont vous avez besoin s'affiche dans la fenêtre de confirmation de la dose.
 - Exemple : si vous avez besoin d'une dose de 150 UI, assurez-vous que la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 150 » (figure 22). L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

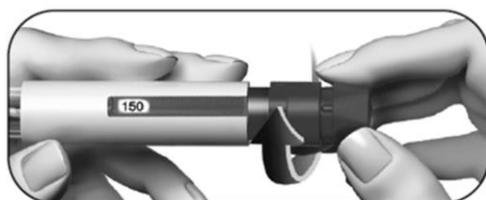


Fig. 22

- Tournez le bouton de sélection **vers l'avant** pour augmenter le réglage (figure 22).

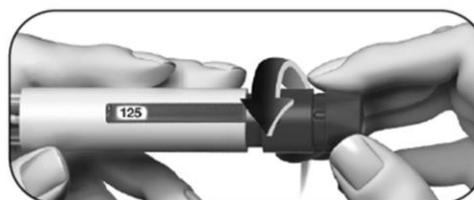


Fig. 23

- Vous pouvez tourner le bouton de sélection **vers l'arrière** si vous avez dépassé la dose prévue (figure 23).

- 4.2. Vérifiez que la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspond bien à la **dose complète qui vous a été prescrite** avant de passer à l'étape suivante.

Étape 5 Injectez la dose

Important : injectez la dose comme vous l'a appris votre professionnel de santé.

5.1 Insérez lentement l'intégralité de l'aiguille dans la peau (figure 24).



Fig. 24

5.2 Placez votre pouce au centre du bouton de sélection de dose. **Lentement, appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose** et maintenez-le enfoncé pour effectuer l'injection complète (figure 25).

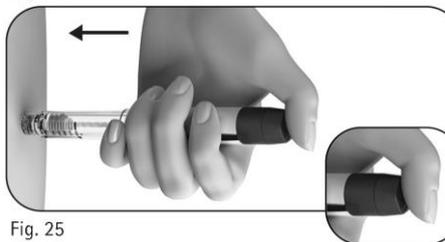


Fig. 25

Remarque : plus la dose est importante, plus il faut de temps pour l'injecter.

5.3 Maintenez le bouton enfoncé pendant un minimum de 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau (figure 26).

- La dose affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** doit alors retourner à « 0 ».
- Après un minimum de 5 secondes, retirez l'aiguille de la peau **tout en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé** (figure 27).
- Une fois l'aiguille sortie de la peau, relâchez le bouton de sélection de dose.

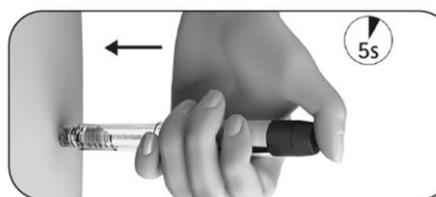


Fig. 26

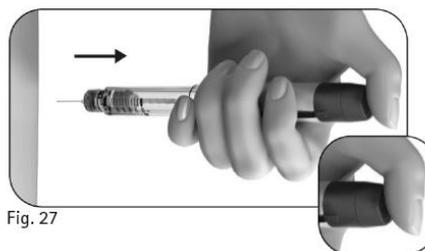


Fig. 27

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

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

6.1 Placez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plane.

6.2 Tenez fermement le stylo prérempli de GONAL-f d'une main et faites glisser l'aiguille dans le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 28).



Fig. 28

6.3 Pressez ensuite l'aiguille encapuchonnée contre une surface plane jusqu'à entendre un clic (figure 29).



Fig. 29

6.4 Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille en tournant dans le sens inverse (figure 30).



Fig. 30

6.5 Jetez l'aiguille usagée dans un collecteur d'aiguilles selon les précautions d'usage (figure 31). Manipulez l'aiguille avec précaution afin d'éviter de vous blesser.

Fig. 31

Assurez-vous de **ne pas** réutiliser ni partager les aiguilles usagées.

Étape 7 Après l'injection

7.1 Vérifiez que vous avez bien injecté la dose complètement :

- Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 32).

Si la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 0 », vous avez reçu la dose complète.

Si un chiffre **supérieur à « 0 »** est affiché dans la fenêtre de confirmation de la dose, cela indique que le stylo prérempli de GONAL-f est vide. Vous n'avez pas reçu la totalité de la dose prescrite et vous devez suivre l'étape 7.2 ci-dessous.



Fig. 32

7.2 Terminez une injection incomplète (uniquement si nécessaire) :

- La valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** indique la quantité manquante que vous devez injecter à l'aide d'un nouveau stylo. Dans l'exemple montré ici, la quantité manquante est de 50 UI (figure 33).

Pour terminer l'injection de la dose avec un deuxième stylo, répétez les étapes 1 à 8.



Fig. 33

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de GONAL-f

8.1 Remettez le capuchon du stylo en place sur le stylo afin d'éviter une infection (figure 34).

8.2 Rangez le stylo en lieu sûr, avec le capuchon en place, comme indiqué dans la notice.

8.3 Lorsque le stylo est vide, demandez à votre professionnel de santé comment le jeter.

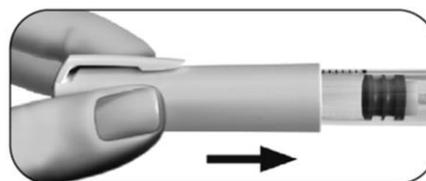


Fig. 34

Ne rangez pas le stylo en laissant l'aiguille fixée dessus car cela pourrait entraîner une infection. **Ne réutilisez pas** le stylo prérempli de GONAL-f s'il est tombé, fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Journal de traitement du stylo prérempli de GONAL-f

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo <small>450 UI/0,72 mL</small>	5 Dose prescrite	6 7 8 Fenêtre de confirmation de la dose	
					Quantité réglée à injecter	Quantité à régler pour une deuxième injection 
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est : {MM/AAAA}.

Notice : Information de l'utilisateur

GONAL-f 900 UI/1,44 mL, solution injectable en stylo prérempli follitropine alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f
3. Comment utiliser GONAL-f
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver GONAL-f
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce que GONAL-f et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que GONAL-f

GONAL-f contient un médicament appelé « follitropine alfa ». La follitropine alfa est une « hormone folliculo-stimulante » (FSH) qui appartient à la famille des hormones appelées « gonadotrophines ». Les gonadotrophines sont impliquées dans la reproduction et la fécondité.

Dans quel cas GONAL-f est-il utilisé

Chez les femmes adultes, GONAL-f est utilisé :

- pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes qui ne peuvent pas ovuler et qui n'ont pas répondu au traitement par un médicament appelé le « citrate de clomifène ».
- en association avec un autre médicament appelé « lutropine alfa » (« hormone lutéinisante » ou LH) pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes dont l'organisme produit très peu de gonadotrophines (FSH et LH).
- pour favoriser la croissance de plusieurs follicules (chacun contenant un ovule) chez les femmes ayant recours à une Assistance Médicale à la Procréation (techniques visant à aider à obtenir une grossesse) telle que la « fécondation *in vitro* », le « transfert intratubaire de gamètes » ou le « transfert intratubaire de zygotes ».

Chez les hommes adultes, GONAL-f est utilisé :

- en association avec un autre médicament, appelé « choriogonadotropine humaine » (hCG), pour favoriser la production de sperme chez les hommes qui sont infertiles en raison d'un déficit de certaines hormones.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GONAL-f

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialiste des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais GONAL-f

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (situés tous deux dans le cerveau)
- si vous êtes **une femme** et que :
 - vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue
 - vous avez des saignements vaginaux inexplicables
 - vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
 - vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une insuffisance ovarienne (ménopause précoce) ou une malformation des organes de reproduction
- si vous êtes **un homme** et que :
 - vous avez une atteinte des testicules qui ne se soigne pas

N'utilisez jamais GONAL-f si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser GONAL-f.

Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier les peaux qui ont été fréquemment exposées au soleil, et/ou
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Si vous êtes une femme, ce médicament accroît le risque de développer un SHO. On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO est moins probable. GONAL-f déclenche rarement un SHO sévère, à moins que le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) n'ait été administré. Si vous développez un SHO, les recommandations de votre médecin pourront être les suivantes : ne pas prendre de hCG pendant ce cycle de traitement et ne pas avoir de rapport sexuel ou utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.

Grossesse multiple

Sous traitement par GONAL-f, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de GONAL-f. En cas de recours à une Assistance Médicale à la Procréation, le risque de grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre d'ovules fécondés ou d'embryons qui sont transférés dans votre utérus.

Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une Assistance Médicale à la Procréation ou à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovules, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)

Si vous avez des antécédents anciens ou récents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, ou si cela est arrivé à un membre de votre famille, vous pouvez présenter un risque plus important que ce type de problèmes ne survienne ou ne s'aggrave avec le traitement par GONAL-f.

Hommes présentant un taux sanguin de FSH trop élevé

Si vous êtes un homme, un taux élevé de FSH peut être un signe d'une atteinte des testicules. Le traitement par GONAL-f ne fonctionne généralement pas si vous avez un tel problème.

Si votre médecin décide de tenter le traitement par GONAL-f, il pourra vous être demandé, 4 à 6 mois après le début du traitement, de recueillir votre sperme pour l'analyser afin d'évaluer votre réponse au traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de GONAL-f n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et GONAL-f

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Si vous utilisez GONAL-f avec d'autres médicaments favorisant l'ovulation (tels que l'hCG ou le citrate de clomifène), cela peut augmenter la réponse de vos follicules.
- Si vous utilisez GONAL-f en même temps qu'un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) (ces médicaments réduisent vos taux d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation), vous pourriez avoir besoin d'utiliser une dose plus élevée de GONAL-f pour produire des follicules.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas GONAL-f si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

GONAL-f contient du sodium

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

3. Comment utiliser GONAL-f

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- GONAL-f doit être administré par injection juste sous la peau (voie sous-cutanée). Le stylo prérempli peut être utilisé pour plusieurs injections.
- La première injection de GONAL-f devra être faite sous la supervision de votre médecin.
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli de GONAL-f pour injecter le médicament.
- Si vous vous auto-administrez GONAL-f, veuillez lire attentivement et suivre scrupuleusement les « Instructions d'utilisation ».

Quelle dose utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de médicament et la fréquence à laquelle vous devrez le prendre. Les doses décrites ci-dessous sont exprimées en Unités Internationales (UI).

Femmes

Si vous n'ovulez pas et n'avez pas de règles ou des règles irrégulières

- GONAL-f est, en général, injecté chaque jour.
- Si vous avez des règles irrégulières, commencez à utiliser GONAL-f dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Si vous n'avez pas de règles, vous pouvez commencer à utiliser le médicament le jour qui vous convient.
- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle.
- La dose quotidienne de GONAL-f ne doit pas dépasser 225 UI.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée, la poursuite du cycle de traitement par GONAL-f doit être évaluée et gérée conformément à la pratique clinique standard.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si on vous a diagnostiqué des taux très faibles d'hormones FSH et LH

- La dose initiale habituelle de GONAL-f est de 75 à 150 UI en association avec 75 UI de lutropine alfa.
- Vous utiliserez ces deux médicaments chaque jour pendant une durée allant jusqu'à cinq semaines.
- Votre dose de GONAL-f pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après vos dernières injections de GONAL-f et de lutropine alfa. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut également être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 5 semaines, ce cycle de traitement par GONAL-f doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de GONAL-f plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement par GONAL-f sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de GONAL-f plus faible que la fois précédente.

Si vous devez produire plusieurs ovules à recueillir avant une intervention d'Assistance Médicale à la Procréation

- La dose initiale de GONAL-f est généralement individualisée et peut être ajustée de manière graduelle, sans dépasser 450 UI/jour.
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que vos ovules aient atteint le stade voulu. Votre médecin réalisera des analyses de sang et/ou des examens échographiques pour vérifier l'évolution.
- Lorsque vos ovules seront prêts, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes de « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de GONAL-f. Vos ovules seront alors prêts à être ponctionnés.

Hommes

- La dose habituelle de GONAL-f est de 150 UI en association avec l'hCG.
- Vous utiliserez ces deux médicaments trois fois par semaine pendant au moins 4 mois.
- Si vous n'avez pas répondu au traitement après 4 mois, votre médecin pourra vous proposer de poursuivre l'utilisation de ces deux médicaments pendant au moins 18 mois.

Si vous avez utilisé plus de GONAL-f que vous n'auriez dû

Les effets de l'administration d'une quantité excessive de GONAL-f ne sont pas connus. Néanmoins, chez la femme, on peut s'attendre à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), dont les symptômes sont décrits en détail dans la rubrique 4. Le SHO ne peut toutefois se produire que si l'hCG est également administrée (voir rubrique 2, « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser GONAL-f

Si vous avez oublié de prendre GONAL-f, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin dès que vous vous apercevez que vous avez oublié une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves chez la femme

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cela peut indiquer que les ovaires ont réagi de manière excessive au traitement et que des kystes ovariens volumineux se sont développés (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, une gêne respiratoire et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent survenir dans de rares cas (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- Des complications graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) parfois indépendantes d'un SHO ont été observées dans de très rares cas (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (se reporter également à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine »).

Effets indésirables graves chez l'homme et la femme

- Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser GONAL-f.

Autres effets indésirables chez la femme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- Maux de tête
- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales et ballonnements

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

Autres effets indésirables chez l'homme

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gonflement des veines situées au-dessus et à l'arrière des testicules (varicocèle)
- Développement des seins, acné ou prise de poids

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver GONAL-f

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo ou sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

N'utilisez pas GONAL-f si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit, si le liquide contient des particules en suspension ou s'il n'est pas limpide.

Veillez noter sur le stylo prérempli GONAL-f la date à laquelle vous l'avez utilisé pour la première fois. Une étiquette est fournie dans ce but avec les « Instructions d'utilisation ».

- Une fois ouvert, le stylo doit être conservé entre 2°C et 25°C pendant un maximum de 28 jours.
- N'utilisez pas le produit restant dans le stylo prérempli au-delà de 28 jours.

À la fin du traitement, toute solution non utilisée doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient GONAL-f

- La substance active est la follitropine alfa.
- Chaque stylo prérempli avec cartouche multidose contient 900 UI (66 microgrammes) de follitropine alfa dans 1,44 mL de solution.
- Les autres composants sont : poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, métacrésol, ainsi qu'acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Comment se présente GONAL-f et contenu de l'emballage extérieur

- GONAL-f se présente sous la forme d'un liquide injectable incolore et limpide, dans un stylo prérempli.
- Il existe en boîte de 1 stylo prérempli et 20 aiguilles jetables.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Instructions d'utilisation

STYLO PREREMPLI DE GONAL-f 900 UI/1,44 mL

Solution injectable en stylo prérempli
Follitropine alfa

Table des matières

Informations importantes à propos du stylo prérempli de GONAL-f

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de GONAL-f

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de GONAL-f

Étape 1 Rassemblez le matériel

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

Étape 3 Fixez l'aiguille

Étape 4 Réglez la dose

Étape 5 Injectez la dose

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

Étape 7 Après l'injection

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de GONAL-f

Journal de traitement du stylo prérempli de GONAL-f

Informations importantes à propos du stylo prérempli de GONAL-f

- Veuillez lire les instructions d'utilisation et la notice avant d'utiliser votre stylo prérempli de GONAL-f.
- Veillez à toujours suivre toutes les indications fournies dans ces instructions d'utilisation et lors de la formation par votre professionnel de santé car elles peuvent avoir changé par rapport à ce que vous connaissiez avant. Ces informations permettront d'éviter une administration incorrecte ou une infection due à une piqûre d'aiguille ou une blessure due à des bris de verre.
- Le stylo prérempli de GONAL-f est exclusivement prévu pour une injection sous-cutanée.
- Utilisez le stylo prérempli de GONAL-f uniquement si votre professionnel de santé vous a appris à l'utiliser correctement.
- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de stylos préremplis de GONAL-f dont vous avez besoin pour un traitement complet.
- Faites-vous l'injection à la même heure chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspondent au nombre d'unités internationales, ou UI, et indiquent la dose de follitropine alfa. Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre d'UI de follitropine alfa que vous devez vous injecter chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** vous aideront à :

- a. Régler la dose prescrite (figure 1).



Fig. 1

- b. Vérifier que l'injection est terminée (figure 2).



Fig. 2

- c. Voir la dose restant à injecter avec un deuxième stylo (figure 3).



Fig. 3

- Retirez l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles.

Ne partagez pas le stylo et/ou les aiguilles avec une autre personne.

N'utilisez pas le stylo prérempli de GONAL-f s'il est tombé ou s'il est fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de GONAL-f

Un journal de traitement figure sur la dernière page. Utilisez le journal de traitement pour consigner la quantité injectée.

L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

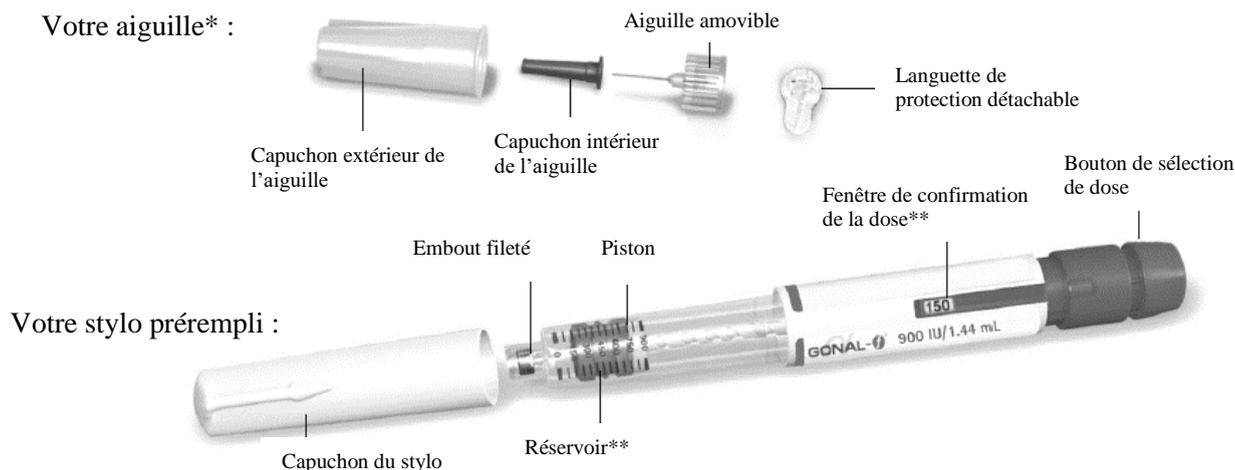
- Notez le numéro du jour de traitement (colonne 1), la date (colonne 2), l'heure de votre injection (colonne 3) et la contenance de votre stylo (colonne 4).
- Notez la dose qui vous a été prescrite (colonne 5).
- Vérifiez que vous avez correctement réglé la dose avant d'effectuer l'injection (colonne 6).
- Après l'injection, lisez la valeur indiquée dans la **fenêtre de confirmation de la dose**.
- Confirmez que vous avez reçu votre injection complète (colonne 7) ou notez la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** si elle n'est pas égale à « 0 » (colonne 8).
- Si nécessaire, poursuivez l'injection avec un deuxième stylo, en réglant la dose restante telle qu'indiquée dans la case « Quantité à régler pour une deuxième injection » (colonne 8).
- Notez cette dose restante dans la case « **Quantité réglée à injecter** » (colonne 6) sur la ligne suivante.

La consignation de vos injections quotidiennes dans votre journal de traitement vous permettra de vous assurer chaque jour que vous avez bien reçu la dose prescrite en totalité.

Exemple d'utilisation du journal de traitement :

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo 	5 Dose prescrite	6 7 8 Fenêtre de confirmation de la dose		
					6 Quantité réglée à injecter	7 8 Quantité à régler pour une deuxième injection	
<i>n° 1</i>	<i>10/06</i>	<i>7h00</i>	<i>900 UI</i>	<i>350</i>	<i>350</i>	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
<i>n° 2</i>	<i>11/06</i>	<i>7h00</i>	<i>900 UI</i>	<i>350</i>	<i>350</i>	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
<i>n° 3</i>	<i>12/06/</i>	<i>7h00</i>	<i>900 UI</i>	<i>350</i>	<i>350</i>	<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input checked="" type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantité 150 avec un nouveau stylo
<i>n° 3</i>	<i>12/06</i>	<i>7h00</i>	<i>900 UI</i>	<i>N/A</i>	150	<input checked="" type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de GONAL-f



* Image fournie à titre d'illustration uniquement.

** Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** et sur le réservoir correspondent au nombre d'unités internationales (UI) de médicament.

Étape 1 Rassemblez le matériel

1.1 Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant utilisation afin que le médicament revienne à température ambiante.

N'utilisez pas de micro-ondes ou autre système chauffant pour réchauffer le stylo.

1.2 Préparez un endroit propre et une surface plane, comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.

1.3 Vous aurez également besoin des éléments suivants (non fournis dans la boîte) :

- Compresses imbibées d'alcool et collecteur d'aiguilles (figure 4).

1.4 Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les bien (figure 5).

1.5 Sortez le stylo prérempli de GONAL-f de la boîte en utilisant vos mains.

N'utilisez pas d'instruments pour cela car ils pourraient endommager le stylo.

1.6 Vérifiez que le nom indiqué sur le stylo prérempli est bien GONAL-f.

1.7 Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo (figure 6).

N'utilisez pas le stylo prérempli de GONAL-f si la date de péremption est dépassée ou si le nom indiqué sur le stylo prérempli n'est pas GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

2.1 Retirez le capuchon du stylo (figure 7).

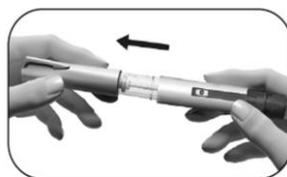


Fig. 7

2.2 Vérifiez que le médicament est limpide, incolore et qu'il ne contient pas de particules.

N'utilisez pas le stylo prérempli si le médicament est trouble ou s'il a une couleur anormale, car cela pourrait provoquer une infection.

2.3 Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 8).

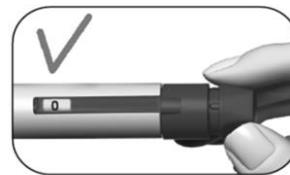


Fig. 8

Choisissez votre site d'injection :

2.4 Votre professionnel de santé vous aura montré les sites d'injection que vous pouvez utiliser au niveau du ventre (figure 9). Afin de limiter au maximum le risque d'irritation de la peau, changez de site d'injection tous les jours.

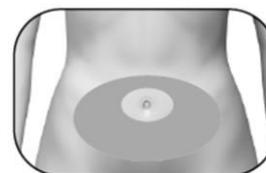


Fig. 9

2.5 Nettoyez la peau au niveau du site d'injection en l'essuyant avec une compresse imbibée d'alcool.

Ne touchez pas la peau nettoyée et ne la recouvrez pas.

Étape 3 Fixez l'aiguille

Important : Veillez à toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection. La réutilisation des aiguilles pourrait provoquer une infection.

3.1 Prenez une aiguille neuve. Utilisez exclusivement les aiguilles « à usage unique » fournies.

3.2 Vérifiez que le capuchon extérieur de l'aiguille n'est pas endommagé.

3.3 Maintenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.

3.4 Vérifiez que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée ni détachée et que la date de péremption n'est pas dépassée (figure 10).



Fig. 10

3.5 Enlevez la languette de protection détachable (figure 11).



Fig. 11

N'utilisez pas l'aiguille si elle est endommagée, périmée ou si le capuchon extérieur de l'aiguille ou la languette de protection détachable sont endommagés ou détachés. L'utilisation d'aiguilles périmées ou dont la languette de protection ou le capuchon extérieur sont endommagés pourrait entraîner une infection. Dans ce cas, jetez-la dans le collecteur d'aiguilles et prenez une nouvelle aiguille.

3.6 Vissez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'embout fileté du stylo prérempli de GONAL-f jusqu'à sentir une légère résistance (figure 12).

Ne serrez pas trop fort car l'aiguille risquerait alors d'être difficile à retirer après l'injection.

3.7 Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement (figure 13).

3.8 Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard (figure 14).

Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille car il permettra d'éviter les piqûres d'aiguille et les infections au moment de détacher l'aiguille du stylo prérempli.

3.9 Tenez le stylo prérempli de GONAL-f avec l'aiguille pointée vers le haut (figure 15).

3.10 Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le (figure 16).

Ne remettez pas le capuchon intérieur vert sur l'aiguille car cela pourrait entraîner une piqûre d'aiguille et une infection.

3.11 Regardez si une (ou plusieurs) minuscule(s) gouttelette(s) de liquide se trouve(nt) à l'extrémité de l'aiguille.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

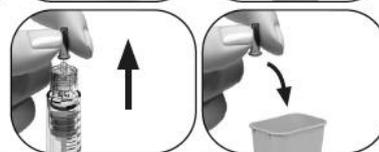


Fig. 15

Fig. 16

Si	Alors
Vous utilisez un nouveau stylo	Vérifiez la présence d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille (figure 17). <ul style="list-style-type: none"> • Si vous voyez une minuscule gouttelette, passez à l'étape 4, Réglez la dose. • Si vous ne voyez pas de minuscule gouttelette à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité, vous devez suivre les étapes indiquées sur la page suivante afin d'éliminer l'air du dispositif.
Vous réutilisez un stylo	Il n'est PAS nécessaire de vérifier la présence d'une gouttelette. Passez directement à l' étape 4, Réglez la dose.

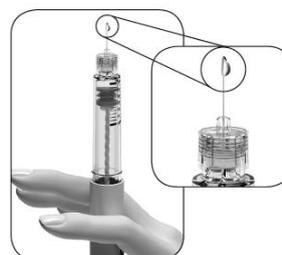


Fig. 17

Si vous ne voyez pas de gouttelette(s) minuscule(s) à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité la première fois que vous utilisez un nouveau stylo :

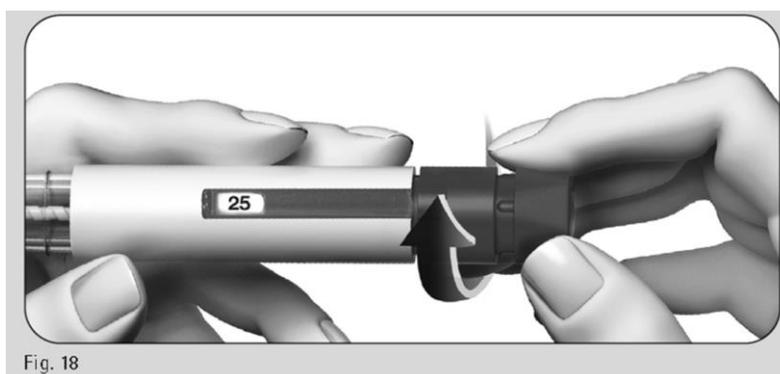
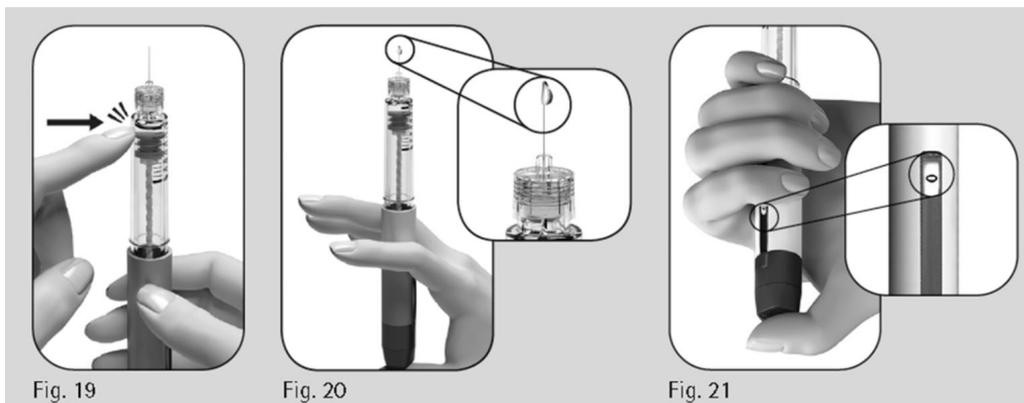


Fig. 18

1. Tournez doucement le bouton de sélection de dose vers l'avant jusqu'à ce que la **marque « 25 »** s'affiche dans la **fenêtre de confirmation de la dose** (figure 18).
 - Vous pouvez tourner le bouton de sélection dans le sens inverse si vous avez dépassé « 25 ».



2. Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
3. Tapotez doucement sur le réservoir (figure 19).
4. Poussez le bouton de sélection de dose **aussi loin que possible**. Une gouttelette minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille (figure 20).
5. Vérifiez que la **fenêtre de confirmation de la dose** affiche bien « 0 » (figure 21).
6. Passez à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si aucune minuscule gouttelette n'apparaît, contactez votre professionnel de santé.

Étape 4 Réglez la dose

Remarque : Le stylo contient 900 UI de follitropine alfa. La dose maximale pouvant être réglée en une fois sur le stylo de 900 UI est de 450 UI. La dose minimale pouvant être réglée en une fois est de 12,5 UI et la dose peut être augmentée par paliers de 12,5 UI.

- 4.1 Tournez le bouton de sélection de dose jusqu'à ce que la dose dont vous avez besoin s'affiche dans la fenêtre de confirmation de la dose.
 - Exemple : si vous avez besoin d'une dose de 150 UI, assurez-vous que la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 150 » (figure 22). L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

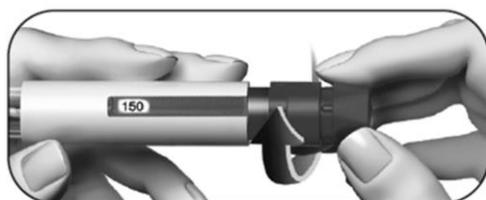


Fig. 22

- Tournez le bouton de sélection **vers l'avant** pour augmenter le réglage (figure 22).

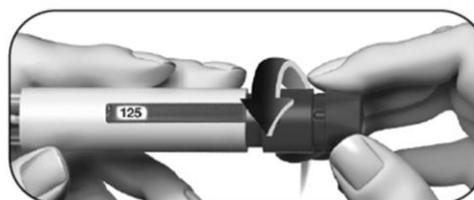


Fig. 23

- Vous pouvez tourner le bouton de sélection **vers l'arrière** si vous avez dépassé la dose prévue (figure 23).

- 4.2. Vérifiez que la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspond bien à la **dose complète qui vous a été prescrite** avant de passer à l'étape suivante.

Étape 5 Injectez la dose

Important : injectez la dose comme vous l'a appris votre professionnel de santé.

5.1 Insérez lentement l'intégralité de l'aiguille dans la peau (figure 24).



Fig. 24

5.2 Placez votre pouce au centre du bouton de sélection de dose. **Lentement, appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose** et maintenez-le enfoncé pour effectuer l'injection complète (figure 25).

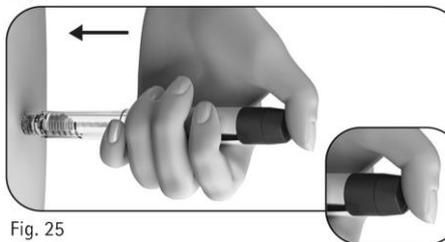


Fig. 25

Remarque : plus la dose est importante, plus il faut de temps pour l'injecter.

5.3 Maintenez le bouton enfoncé pendant un minimum de 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau (figure 26).

- La dose affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** doit alors retourner à « 0 ».
- Après un minimum de 5 secondes, retirez l'aiguille de la peau **tout en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé** (figure 27).
- Une fois l'aiguille sortie de la peau, relâchez le bouton de sélection de dose.

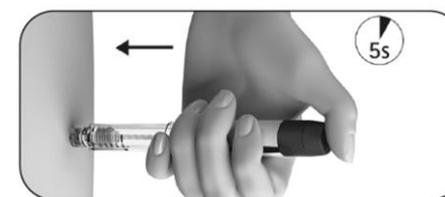


Fig. 26

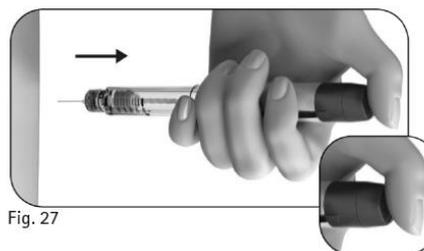


Fig. 27

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

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

6.1 Placez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plane.

6.2 Tenez fermement le stylo prérempli de GONAL-f d'une main et faites glisser l'aiguille dans le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 28).



Fig. 28

6.3 Pressez ensuite l'aiguille encapuchonnée contre une surface plane jusqu'à entendre un clic (figure 29).



Fig. 29

6.4 Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille en tournant dans le sens inverse (figure 30).



Fig. 30

6.5 Jetez l'aiguille usagée dans un collecteur d'aiguilles selon les précautions d'usage (figure 31). Manipulez l'aiguille avec précaution afin d'éviter de vous blesser.

Fig. 31

Assurez-vous de **ne pas** réutiliser ni partager les aiguilles usagées.

Étape 7 Après l'injection

7.1 Vérifiez que vous avez bien injecté la dose complètement :

- Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 32).

Si la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 0 », vous avez reçu la dose complète.

Si un chiffre **supérieur à « 0 »** est affiché dans la fenêtre de confirmation de la dose, cela indique que le stylo prérempli de GONAL-f est vide. Vous n'avez pas reçu la totalité de la dose prescrite et vous devez suivre l'étape 7.2 ci-dessous.



Fig. 32

7.2 Terminez une injection incomplète (uniquement si nécessaire) :

- La valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** indique la quantité manquante que vous devez injecter à l'aide d'un nouveau stylo. Dans l'exemple montré ici, la quantité manquante est de 50 UI (figure 33).

Pour terminer l'injection de la dose avec un deuxième stylo, répétez les étapes 1 à 8.



Fig. 33

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de GONAL-f

8.1 Remettez le capuchon du stylo en place sur le stylo afin d'éviter une infection (figure 34).

8.2 Rangez le stylo en lieu sûr, avec le capuchon en place, comme indiqué dans la notice.

8.3 Lorsque le stylo est vide, demandez à votre professionnel de santé comment le jeter.

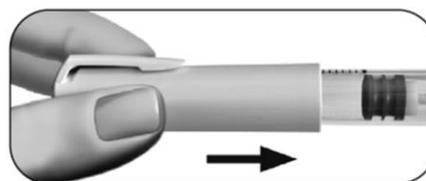


Fig. 34

Ne rangez pas le stylo en laissant l'aiguille fixée dessus car cela pourrait entraîner une infection. **Ne réutilisez pas** le stylo prérempli de GONAL-f s'il est tombé, fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Journal de traitement du stylo prérempli de GONAL-f

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo 900 UI, 44 mL	5 Dose prescrite	6 7 8 Fenêtre de confirmation de la dose	
					Quantité réglée à injecter	Quantité à régler pour une deuxième injection 
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> si « 0 », injection terminée	<input type="checkbox"/> si différent de « 0 », 2 ^e injection requise Injecter cette quantitéavec un nouveau stylo

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est : {MM/AAAA}.