

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 octobre 2014

**GONAL-f 75 UI (5,5 microgrammes), poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 357 792 9 8)

**GONAL-f 300 UI/0,5 ml (22 microgrammes/0,5 ml), solution injectable en stylo pré-rempli**

Boîte de 1 cartouche + 8 aiguilles (CIP : 34009 363 479 7 7)

**GONAL-f 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 357 798 7 8)

**GONAL-f 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml), solution injectable en stylo pré-rempli**

Boîte de 1 cartouche + 12 aiguilles (CIP : 34009 363 480 5 9)



**GONAL-f 900 UI/1,5 ml (66 microgrammes/1,5 ml), solution injectable en stylo pré-rempli**


Boîte de 1 cartouche + 20 aiguilles (CIP : 34009 363 481 1 0)

**GONAL-f 1 050 UI/1,75 ml (77 microgrammes/1,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable en flacon**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 357 801 8 8)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	Follitropine alfa
Code ATC (2013)	G03GA05 (gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« <u>Chez les femmes adultes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.</li> <li> 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 <i>in-vitro</i> (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.</li> </ul>

 GONAL-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l.

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). »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : GONAL-f 75 UI : 20 octobre 1995 GONAL-f 300 UI/0,5 ml : 23 février 2004 GONAL-f 450 UI/0,75 ml : 7 juin 2002 (flacon) GONAL-f 450 UI/0,75 ml : 23 février 2004 (stylo pré-rempli) GONAL-f 900 UI/1,5 ml : 23 février 2004 GONAL-f 1 050 UI/1,75 ml : 29 janvier 2001 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme ou en urologie.
Classement ATC	2013 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03G Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation G03GA Gonadotrophines G03GA05 Follitropine alfa

## 02 CONTEXTE




Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 9 janvier 2010 (JO du 31 mars 2010).

Lors du dernier renouvellement d'inscription, la Commission avait estimé que le service médical rendu de GONAL-f restait important dans les indications de l'AMM (Avis du 23 septembre 2009).

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 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 recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l.

### 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). »

## 03.2 Posologie

### ☆ « Patientes anovulatoires (y compris SOPK)

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

Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté de préférence de 37,5 ou 75 UI, à 7 ou de préférence à 14 jours d'intervalle, si nécessaire, afin d'obtenir une réponse adéquate mais non excessive. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et/ou la sécrétion estrogénique.

La dose quotidienne maximale de FSH ne doit, en général, pas dépasser 225 UI. Si une patiente n'a pas de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et, après une évaluation supplémentaire, la patiente pourra recommencer un traitement avec une dose initiale plus élevée que dans le cycle abandonné.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes d'hCG 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 (IIU) peut être pratiquée.

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 inférieure à celle du cycle abandonné.

### ☆ « Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une FIV ou une autre technique d'AMP

Le schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de GONAL-f par jour, en commençant le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux plasmatiques d'estrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours).

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.

La désensibilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH. Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de GONAL-f environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera après 2 semaines de traitement par l'agoniste, 150 à 225 UI de GONAL-f durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne. L'expérience de la FIV montre qu'en général les taux de succès du traitement restent stables au cours des 4 premières tentatives et diminuent graduellement par la suite.

### ☆ « Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH (hypogonadisme hypogonadotrophique), l'objectif du traitement par GONAL-f en association avec la lutropine alfa est de développer un seul follicule de de Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de hCG.

GONAL-f doit être administré en injections quotidiennes, en même temps que la lutropine alfa. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant 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 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 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 IIU peut être pratiquée.

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.

#### ☆ 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. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité.

#### 4.1.1 Dans la stérilité de la femme

La méta-analyse de Gerli et al (2013)<sup>1</sup> n'a pas mis en évidence de différence significative entre la follitropine alfa (GONAL-f) et l'urofollitropine (FOSTIMON<sup>2</sup>) en termes de taux de naissance vivante (OR = 0,84 IC95% [0,63-1,11] p=0,219) et de taux de grossesse clinique par femme (OR = 0,85 IC95% [0,68-1,07] p=0,162) (Critères de jugement principaux) dans le cadre de fécondation in vitro avec ou sans injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde.

Une étude<sup>3</sup> (Gholami et al, 2010) prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée n'a pas mis en évidence de différence significative entre GONAL-f et FOSTIMON<sup>2</sup> en termes de taux d'implantation (urofollitropine : 27,3%, follitropine alfa 29,1%), de taux de grossesses clinique (urofollitropine : 38,7%, follitropine alfa 39,6%) et de taux d'avortement spontané (urofollitropine : 12,5%, follitropine alfa 9,5%) (Critères de jugement principaux). L'étude a inclus 115 femmes dans le cadre de fécondation in vitro avec transfert d'embryon.

La méta-analyse de Al-Inany et al (2009)<sup>4</sup> n'a pas montré de différence significative entre hMG-HP (MENOPUR) et la follitropine alfa (GONAL-f) sur le taux de grossesse en cours /taux de naissance vivante (HP-hMG : 25,0% versus rFSH 21,9%, OR=1,19, IC95% [0,98-1,44] p=0,08) dans le cadre de fécondation in vitro avec ou sans injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde.

La méta-analyse de Lehert et al (2010)<sup>5</sup> a mis en évidence l'obtention d'un nombre significativement moins élevé d'ovocytes chez les patientes recevant un traitement par hMG-HP par rapport à celles recevant un traitement par la follitropine recombinante (Différence moyenne - 1,54, IC95% [-2,53, -0,56] p<0,0001) (Critère de jugement principal).

Une étude (Sagnella et al, 2011) prospective randomisée, ouverte<sup>6</sup> a montré la non-infériorité de la hMG-HP (MENOPUR) par rapport à la follitropine alfa (GONAL-f) sur le critère principal du taux de grossesse clinique (MENOPUR 19,7% IC95% [15,3-25,1] versus GONAL-f 21,4% IC95% [16,9-26,8], différence -1,7% IC95% [-8,6%-5,2%]), sur 550 femmes dans le cadre d'inséminations intra-utérines associées à une stimulation ovarienne.

<sup>1</sup> Gerli S, Bini V, Favilli A et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of HP-human FSH (Fostimon) versus rFSH (GONAL-f) in IVF-ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (6): 520-9.

<sup>2</sup> FOSTIMON est désormais dénommé FOSTIMONKIT.

<sup>3</sup> Gholami H, Vicari E, Molis M et al. Pregnancy outcome following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in women aged < 37, undergoing ovulation induction with human FSH compared with recombinant FSH: a randomised controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sc.* 2010; 14 (2): 97-102.

<sup>4</sup> Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA et al. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2009 ; 25 (6): 372-8.

<sup>5</sup> Lehert P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010 Sep 16;8:112.

<sup>6</sup> Sagnella F1, Moro F, Lanzzone A et al. A prospective randomized noninferiority study comparing recombinant FSH and highly purified menotropin in intrauterine insemination cycles in couples with unexplained infertility and/or mild-moderate male factor. *Fertil Steril* 2011; 95 (2): 689-94.

### 4.1.2 Dans la stérilité masculine

Une étude (Matsumoto et al, 2009) de phase III, multicentrique, non comparative, réalisée en ouvert<sup>7</sup> a évalué l'efficacité et la tolérance de GONAL-f administré en association avec l'hCG dans le cadre de la stimulation de la spermatogenèse chez des hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique. En raison de sa méthodologie (étude ouverte, non comparative), ses résultats ne sont pas pris en compte.

En conclusion, les données d'efficacité versées au dossier ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (6 PSUR couvrant la période d'octobre 2008 à octobre 2012 et le Periodic Benefit-Risk Evaluation Report couvrant la période du 20 octobre 2012 au 19 octobre 2013).

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) approuvé en 2010 a été modifié en décembre 2013. Ce PGR identifie les risques importants (syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), événements thromboemboliques généralement associés au SHO, réactions d'hypersensibilité incluant les réactions anaphylactiques, exacerbation ou aggravation de l'asthme, grossesse multiple, gynécomastie chez les hommes) ainsi que les risques potentiels (cancer du sein, cancer des organes de la reproduction, grossesse ectopique, anomalies congénitales) et une information manquante (femmes âgées de plus de 40 ans). Ce PGR conclut qu'il n'y a pas nécessité de mettre en place des actions de minimisation des risques, les actions de pharmacovigilance de routine étant jugées suffisantes.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf tableau en annexe).

Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données du panel IMS, en cumul mobile annuel Printemps 2014, GONAL-f (sous toutes ses formes) a fait l'objet de 54 074 prescriptions se répartissant en 27 103 (49,5%) prescriptions avec la forme flacon et 27 601 (51,5%) avec la forme stylo pré-rempli.

Les principaux motifs de prescriptions de GONAL-f étaient dans le cadre de la prise en charge de la stérilité de la femme sans précision (72,2%), de la stérilité associée à une anovulation (7,8%), des techniques d'insémination artificielle (5,4%) et de la fécondation in vitro (7,3%).

Le dossier du laboratoire fait état d'une étude observationnelle prospective<sup>8</sup> dont les résultats ne peuvent être pris en compte en raison de sa méthodologie. En effet, l'objectif de cette étude menée dans 43 centres de FIV en Allemagne entre avril 2004 et décembre 2005, sur 5 328 patientes était d'évaluer l'acceptation et la préférence des patientes sur le dispositif délivrant le traitement par follitropine recombinante : follitropine alfa recombinante (GONAL-f) en stylo pré-rempli par rapport aux autres techniques d'injections (stylo de follitropine beta recombinante

<sup>7</sup> Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S et al. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2009; 92 (3): 979-90.

<sup>8</sup> Welcker JT, Nawroth F, Bilger W. Patient evaluation of the use of follitropin alfa in a prefilled ready-to-use injection pen in assisted reproductive technology: an observational study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:111.

(PUREGON) à cartouches rechargeables, flacons avec seringue), sur la base d'un questionnaire à choix multiples rempli par les femmes.

Une étude observationnelle, longitudinale, multicentrique, nationale a été mise en place par Merck Serono en France et est actuellement en cours dans le cadre de la prise en charge des patientes avec un syndrome des ovaires polykystiques par induction d'ovulation ou insémination intra-utérine. L'objectif principal de cette étude est la description du taux de déclenchement conduisant à une ovulation chez ces patientes auxquelles il a été prescrit de la follitropine alfa recombinante lors d'une 2<sup>ème</sup> tentative de stimulation par gonadotrophines. Les patientes sont actuellement en cours de recrutement (à ce jour, 54 centres sont actifs et 194 patientes sont recrutées). Les résultats sont attendus pour mi-2015.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement de la stérilité chez la femme<sup>9,10,11</sup> et le traitement de la stérilité chez l'homme<sup>12</sup> ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 23 septembre 2009, la place de GONAL-f dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 septembre 2009 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu :

#### **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.**

Les situations concernées par les spécialités GONAL-f entraînent une perturbation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention dans le traitement de l'anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique) chez les femmes ne répondant pas au citrate de clomifène.



**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GONAL-f reste important dans cette indication.**

<sup>9</sup> CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge du couple infertile. 2010.

<sup>10</sup> NICE. Clinical guideline 156. Assessment and treatment for people with fertility problems. 2013.

<sup>11</sup> AFSSAPS. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines. Recommandations. Actualisation 2007.

<sup>12</sup> Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update. European Urology 2012; 62 : 324 - 32.

  **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.**

Les situations concernées par les spécialités GONAL-f entraînent une perturbation de la qualité de vie.



Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GONAL-f reste important dans cette indication.**

  **GONAL-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l.**

Les situations concernées par les spécialités GONAL-f entraînent une perturbation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GONAL-f reste important dans cette indication.**

  **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).**

Les situations concernées par les spécialités GONAL-f entraînent une perturbation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GONAL-f reste important dans cette indication.**

## **05.2** Recommandations de la Commission :

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

**Taux de remboursement proposé : 100 %**

### **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011	
<p><b>Indications thérapeutiques</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.</li> <li>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 <i>In Vitro</i> (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire de zygotes (ZIFT).</li> <li>GONAL-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène &lt; 1,2 UI/L.</li> <li>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).</li> </ul>	<p>☆ <u>Rectificatifs des 27/07/2010 et 23/05/2011</u></p> <p><u>Chez les femmes adultes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, <del>SOPK</del>) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.</li> <li>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 <i>In Vitro</i> (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (<del>GIFT</del>) et le transfert intratubaire de zygotes (<del>ZIFT</del>).</li> <li>GONAL-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène &lt; 1,2 UI/L.</li> </ul> <p><u>Chez les hommes adultes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul>
<p><b>Posologies</b></p>	<p>Tout traitement par GONAL-f doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.</p> <p>GONAL-f s'administre par voie sous-cutanée. La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'utilisation avec le solvant joint. Afin d'éviter l'injection de volumes trop importants, on peut</p>	<p>☆ <u>Rectificatifs des 24/07/09, 27/07/2010 et 23/05/2011</u></p> <p>Tout traitement par GONAL-f doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des <del>problèmes</del> troubles de la fertilité.</p> <p><b>Posologie</b></p> <p><del>GONAL-f s'administre par voie sous-cutanée. La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'utilisation avec le solvant joint. Afin d'éviter l'injection de volumes trop importants, on peut</del></p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
<p>dissoudre jusqu'à 3 ampoules ou flacons de poudre dans 1 ml de solvant.</p> <p>Les doses recommandées pour GONAL-f correspondent à celles utilisées avec la FSH urinaire. L'évaluation clinique de GONAL-f montre que les doses quotidiennes, les schémas thérapeutiques et la surveillance du traitement ne doivent pas être différents de ceux utilisés couramment pour les médicaments contenant de la FSH urinaire. Cependant, lorsque ces doses étaient utilisées dans une étude clinique comparant GONAL-f et la FSH urinaire, GONAL-f s'est révélé plus efficace que la FSH urinaire en termes de dose totale nécessaire plus faible et de durée de traitement plus courte, pour atteindre des conditions pré-ovulatoires. Il est conseillé de se conformer aux doses de départ recommandées, indiquées ci-dessous.</p> <p><u>Patientes anovulatoires (y compris SOPK)</u></p> <p>L'objectif du traitement par GONAL-f est de développer un seul follicule de Graaf mature à partir duquel l'ovule sera libéré après l'administration d'hCG.</p> <p>GONAL-f peut être prescrit en injections quotidiennes. Chez les patientes réglées, le traitement devrait commencer dans les 7</p>	<p><del>dissoudre jusqu'à 3 ampoules ou flacons de poudre dans 1 ml de solvant.</del></p> <p>Les doses recommandées pour GONAL-f correspondent à celles utilisées avec la FSH urinaire. L'évaluation clinique de GONAL-f montre que les doses quotidiennes, les schémas thérapeutiques et la surveillance du traitement ne doivent pas être différents de ceux utilisés couramment pour les médicaments contenant de la FSH urinaire. <del>Cependant, lorsque ces doses étaient utilisées dans une étude clinique comparant GONAL-f et la FSH urinaire, GONAL-f s'est révélé plus efficace que la FSH urinaire en termes de dose totale nécessaire plus faible et de durée de traitement plus courte, pour atteindre des conditions pré-ovulatoires.</del> Il est conseillé de se conformer aux doses de départ <u>initiales</u> recommandées, indiquées ci-dessous.</p> <p>Des études cliniques comparatives ont montré qu'en moyenne, avec GONAL-f, les patients ont besoin d'une dose totale inférieure et d'une durée de traitement plus courte qu'avec la FSH urinaire. Par conséquent, il est recommandé d'administrer une dose totale de GONAL-f inférieure à celle généralement utilisée avec la FSH urinaire, afin non seulement d'optimiser le développement folliculaire mais aussi de limiter au maximum le risque de survenue d'une hyperstimulation ovarienne. Voir rubrique 5.1.</p> <p><u>Patientes anovulatoires (y compris SOPK-syndrome des ovaires polykystiques)</u></p> <p><del>L'objectif du traitement par GONAL-f est de développer un seul follicule de Graaf mature à partir duquel l'ovule sera libéré après l'administration d'hCG.</del></p> <p>GONAL-f peut être <del>prescrit</del> <u>administré</u> en injections quotidiennes. Chez les <del>patientes</del> <u>femmes</u> réglées, le traitement</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011	
	<p>premiers jours du cycle menstruel.</p> <p>Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et/ou la sécrétion estrogénique. Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est 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</p> <p>La dose quotidienne maximale de FSH ne doit, en général, pas dépasser 225 UI. Si une patiente n'a pas de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et la patiente recommencera un traitement avec une dose de départ plus élevée que dans le cycle abandonné.</p> <p>Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 5000 UI jusqu'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 (IIU) peut être pratiquée.</p> <p>Si une réponse excessive est obtenue, 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.</p>	<p><del>devrait</del> doit commencer <del>dans</del> <del>endéans</del> les 7 premiers jours du cycle menstruel.</p> <p><del>Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et/ou la sécrétion estrogénique. Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est 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. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et/ou la sécrétion estrogénique.</del></p> <p>La dose quotidienne maximale de FSH ne doit, en général, pas dépasser 225 UI. Si une patiente n'a pas de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et, après une évaluation supplémentaire, la patiente recommencera pourra recommencer un traitement avec une dose de départ initiale plus élevée que dans le cycle abandonné.</p> <p>Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de choriogonadotropine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI jusqu'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 (IIU) peut être pratiquée.</p> <p>Si une réponse excessive est obtenue, 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.</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
<p>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.</p> <p>Le schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de GONAL-f par jour, en commençant le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux plasmatiques d'estrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours).</p> <p>Une injection unique de 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.</p> <p>La désensibilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH. Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de GONAL-f environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera après 2 semaines de traitement par agoniste, 150 à 225 UI de GONAL-f durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.</p> <p>L'expérience de la FIV montre qu'en général les taux de succès du traitement restent stables pour les 4 premières tentatives et</p>	<p>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.</p> <p>Le schéma thérapeutique <b>habituel</b> destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de GONAL-f par jour, en commençant le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux plasmatiques d'estrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours).</p> <p>Une injection unique de <b>250 microgrammes de r-hCG</b> ou de <b>5000 UI</b> 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.</p> <p>La désensibilisation avec un agoniste <b>ou un antagoniste</b> de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH. Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de GONAL-f environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera après 2 semaines de traitement par l'agoniste, 150 à 225 UI de GONAL-f durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.</p> <p>L'expérience de la FIV montre qu'en général les taux de succès du traitement restent stables <del>pour les</del> au cours des 4 premières</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
<p>diminuent graduellement par la suite.</p> <p><u>Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH.</u> Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH (hypogonadisme hypogonadotrophique), l'objectif du traitement par GONAL-f en association avec la lutropine alfa est de développer un seul follicule de Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de choriogonadotrophine humaine (hCG). GONAL-f doit être administré en injections quotidiennes, en même temps que la lutropine alfa. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.</p> <p>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. Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa par jour, avec 75 à 150 UI de FSH.</p> <p>Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.</p> <p>Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 5000 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.</p>	<p>tentatives et diminuent graduellement par la suite.</p> <p><u>Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH.</u> Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH (hypogonadisme hypogonadotrophique), l'objectif du traitement par GONAL-f en association avec la lutropine alfa est de développer un seul follicule de Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de choriogonadotrophine humaine (hCG). GONAL-f doit être administré en injections quotidiennes, en même temps que la lutropine alfa. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.</p> <p><del>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.</del> 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.</p> <p>Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.</p> <p>Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5000 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</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
	<p>Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique</u> 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 montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogenèse.</p> <p><u>Populations particulières</u></p> <p><u>Population âgée</u> Il n'y a 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.</p> <p><u>Insuffisance rénale ou hépatique</u> 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.</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
	<p><u>Population pédiatrique</u> Il n'y a pas d'utilisation justifiée de GONAL-f dans la population pédiatrique.</p> <p><u>Mode d'administration</u> GONAL-f doit être administré par voie sous-cutanée. 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.</p> <p>Le patient devra changer de site d'injection tous les jours.</p> <p>Pour les instructions concernant la reconstitution et l'administration du médicament, voir la rubrique 6.6 et la notice.</p>
<p><b>Contre-indications</b></p>	<p>☆ <u>Rectificatifs des 27/07/2010 et 23/05/2011</u></p> <p><del>GONAL-f ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>• hypersensibilité à la substance active, la follitropine alfa, à la FSH ou à l'un des excipients</del></li> <li><del>• tumeur hypothalamique ou hypophysaire</del></li> </ul> <p><del>et chez les femmes :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>• hypertrophie ou kystes de l'ovaire non imputable à un syndrome des ovaires polykystiques</del></li> <li><del>• saignements gynécologiques d'étiologie inconnue</del></li> <li><del>• carcinome ovarien, utérin ou mammaire</del></li> </ul> <p>GONAL-f ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypersensibilité à la substance active, la follitropine alfa, à la FSH au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1</li> <li>• tumeur hypothalamique ou hypophysaire</li> </ul> <p>et chez les femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypertrophie de l'ovaire ou kyste de l'ovaire ovarien non imputable dû à un syndrome des ovaires polykystiques</li> <li>• saignements gynécologiques d'étiologie inconnue</li> <li>• carcinome ovarien, utérin ou mammaire</li> </ul>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
	<p>Il est recommandé de ne pas utiliser GONAL-f lorsqu'une réponse efficace ne pourra pas obtenue, par exemple :</p> <p>chez les femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuffisance ovarienne primaire</li> <li>• malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse</li> <li>• fibrome utérin incompatible avec une grossesse</li> </ul> <p>chez les hommes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuffisance testiculaire primaire</li> </ul>
<p><b>Mise en garde et précautions particulières d'emploi</b></p>	<p><del>Il est recommandé de ne pas utiliser GONAL-f ne peut pas être utilisé si lorsqu'une réponse efficace ne pourra pas peut être obtenue, par exemple :</del></p> <p><del>chez les femmes :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuffisance ovarienne primaire</li> <li>• malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse</li> <li>• fibrome utérin incompatible avec une grossesse</li> </ul> <p><del>chez les hommes :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuffisance testiculaire primaire</li> </ul> <p>☆ <u>Rectificatifs des 27/07/2010 et 23/05/2011</u></p> <p>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.</p> <p>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'œstradiol. La réponse à l'administration de FSH pouvant varier d'un patient à l'autre, certains patients peuvent présenter une réponse faible. En fonction de l'objectif du traitement (chez les hommes et chez les femmes), la dose efficace la plus faible devra être utilisée.</p> <p>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.</p> <p>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'œstradiol. La réponse à l'administration de FSH <del>pouvant peut</del> varier d'un patient à l'autre, certains patients <del>peuvent pouvant</del> présenter une réponse faible <del>et d'autres une réponse excessive</del>. En fonction de l'objectif du traitement (chez les hommes et chez les femmes), la dose efficace la plus faible devra être utilisée.</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
<p>L'auto-injection de GONAL-f ne devra être réalisée que par des patients motivés, formés et pouvant disposer de conseils avisés.</p> <p>La première injection de GONAL-f devra être faite sous surveillance médicale directe.</p> <p>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.</p> <p>GONAL-f contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose et peut donc être considéré comme dépourvu de sodium.</p> <p><u>Traitement chez les femmes</u> Avant de commencer le traitement, les couples infertiles devront subir des examens et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie et l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperprolactinémie et les tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.</p> <p>Les patientes traitées pour stimuler la croissance folliculaire, dans le cadre d'un traitement d'infertilité anovulatoire ou en vue de techniques d'AMP, peuvent présenter une hypertrophie ou 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. L'interprétation précise des indices de développement et de maturation folliculaires requiert un médecin expérimenté dans l'interprétation des résultats des</p>	<p><del>L'auto-injection de GONAL-f ne devra être réalisée que par des patients motivés, formés et pouvant disposer de conseils avisés.</del></p> <p><del>La première injection de GONAL-f devra être faite sous surveillance médicale directe.</del></p> <p><u>Porphyrie</u> 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.</p> <p><del>GONAL-f contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose et peut donc être considéré comme dépourvu de sodium.</del></p> <p><u>Traitement chez les femmes</u> Avant de commencer le traitement, <del>les couples infertiles</del> l'infertilité du couple <del>devront subir des examens</del> <del>devra être évaluée</del> et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie, <del>et</del> l'insuffisance corticosurrénalienne, <del>et</del> l'hyperprolactinémie et <del>les tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.</del></p> <p>Les patientes traitées pour stimuler la croissance folliculaire, <del>dans le cadre d'un</del> <del>pour</del> le traitement d'une infertilité anovulatoire ou en vue de techniques d'AMP, peuvent présenter une hypertrophie ou <del>développer</del> 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. <del>Pour une</del> L'interprétation précise des indices de développement et de maturation folliculaires <del>requiert un, le</del></p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
<p>examens effectués.</p> <p>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 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI.</p> <p>Aucun essai clinique prospectif Aucune étude comparant 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 pouvant être obtenu avec les hMG.</p> <p><u>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)</u> Le SHO est un état différent de l'hypertrophie ovarienne simple. Ce syndrome peut se manifester à divers degrés de sévérité.</p> <p>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.</p>	<p>médecin doit être expérimenté dans l'interprétation des résultats des examens effectués.</p> <p>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 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI.</p> <p><del>Aucun essai clinique prospectif</del> Aucune étude comparant directement l'association GONAL-f/LH avec 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 pouvant être obtenu avec les hMG.</p> <p><u>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)</u> <del>Le SHO est un état différent de l'hypertrophie ovarienne simple. Ce syndrome peut se manifester à divers degrés de sévérité.</del> 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.</p> <p>À la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est un état qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité.</p> <p>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.</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
<p>La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, ballonnement abdominal, hypertrophie ovarienne marquée, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux tels que nausée, vomissement et diarrhée. Un bilan clinique peut révéler : hypovolémie, hémococoncentration, déséquilibres électrolytiques, ascite, hémopéritoine, épanchement pleural, hydrothorax, détresse respiratoire aiguë et événements thromboemboliques. Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications telles que embolie pulmonaire, lésion ischémique ou infarctus du myocarde.</p> <p>Une réponse ovarienne excessive au traitement par gonadotrophines provoque rarement un SHO en dehors des cas où l'hCG est administrée pour déclencher l'ovulation. Il est par conséquent prudent, en cas d'hyperstimulation ovarienne, de supprimer l'administration 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 (24 heures à plusieurs jours) vers un état potentiellement grave ; aussi, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.</p> <p>Afin de limiter les risques de SHO ou de grossesse multiple, il est recommandé de pratiquer des examens échographiques et de mesurer les taux d'estradiol. Chez les patientes anovulatoires, le risque de SHO et de grossesse multiple est accru pour un taux plasmatique d'estradiol &gt; 900 pg/ml (3.300 pmol/l) et plus de 3 follicules de diamètre supérieur ou égal à 14 mm. Avec les techniques d'AMP, le risque d'hyperstimulation ovarienne est accru pour un taux plasmatique d'estradiol &gt; 3.000 pg/ml (11.000 pmol/l) et 20 follicules ou plus de diamètre</p>	<p>La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, <del>ballonnement abdominal</del> 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 <del>et événements thromboemboliques</del>. Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, <del>lésion</del> un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.</p> <p><del>Une réponse ovarienne excessive au traitement par gonadotrophines provoque rarement un SHO en dehors des cas où l'hCG est administrée pour déclencher l'ovulation. Il est par conséquent prudent, en cas d'hyperstimulation ovarienne, de supprimer l'administration 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 (24 heures à plusieurs jours) vers un état potentiellement grave ; aussi, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.</del></p> <p><del>Afin de limiter les risques de SHO ou de grossesse multiple, il est recommandé de pratiquer des examens échographiques et de mesurer les taux d'estradiol. Chez les patientes anovulatoires, le risque de SHO et de grossesse multiple est accru pour un taux plasmatique d'estradiol &gt; 900 pg/ml (3.300 pmol/l) et plus de 3 follicules de diamètre supérieur ou égal à 14 mm. Avec les techniques d'AMP, le risque d'hyperstimulation ovarienne est accru pour un taux plasmatique d'estradiol &gt; 3.000 pg/ml (11.000 pmol/l) et 20 follicules ou plus de diamètre</del></p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011	
	<p>supérieur ou égal à 12 mm. Lorsque le taux d'œstradiol est supérieur à 5.500 pg/ml (20.200 pmol/l) et/ou qu'il y a un total de 40 follicules ou plus, il est recommandé de ne pas administrer l'hCG.</p> <p>Le risque d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple sera minimisé si l'on se conforme à la posologie recommandée de GONAL-f, au schéma thérapeutique et si le traitement est étroitement surveillé (voir rubriques 4.2 et 4.8).</p>	<p><del>supérieur ou égal à 12 mm. Lorsque le taux d'œstradiol est supérieur à 5.500 pg/ml (20.200 pmol/l) et/ou qu'il y a un total de 40 follicules ou plus, il est recommandé de ne pas administrer l'hCG.</del></p> <p><del>Le risque d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple sera minimisé si l'on se conforme à la posologie recommandée de GONAL-f, au schéma thérapeutique et si le traitement est étroitement surveillé (voir rubriques 4.2 et 4.8).</del></p> <p>Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO incluent un syndrome des ovaires polykystiques, un taux sérique d'œstradiol absolu élevé ou en augmentation rapide (par exemple, &gt; 900 pg/mL ou &gt; 3 300 pmol/L en cas d'anovulation ; &gt; 3 000 pg/mL ou &gt; 11 000 pmol/L dans le cadre d'une AMP), un nombre important de follicules ovariens en développement (par exemple, &gt; 3 follicules d'un diamètre ≥ 14 mm en cas d'anovulation ; ≥ 20 follicules d'un diamètre ≥ 12 mm dans le cadre d'une AMP).</p> <p>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'œstradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.</p> <p>Il existe des 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, tels qu'un taux sérique d'œstradiol &gt; 5 500 pg/mL ou &gt; 20 200 pmol/L et/ou ≥ 40 follicules au total, 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</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
	<p>Dans les techniques d'AMP, la ponction de tous les follicules, avant l'ovulation, peut diminuer le risque de survenue d'une hyperstimulation.</p> <p>Un SHO peut être plus sévère et durer plus longtemps en cas de grossesse. Le plus souvent, le SHO survient après l'arrêt du traitement hormonal et atteint son maximum entre le 7ème et le 10ème jour suivant le traitement. En général, le SHO régresse spontanément avec la survenue des menstruations.</p> <p>En cas de SHO sévère, on arrêtera le traitement par gonadotrophines encore en cours, la patiente sera hospitalisée et un traitement spécifique du SHO sera débuté.</p> <p>L'incidence de ce syndrome est plus élevée chez les patientes présentant une maladie des ovaires polykystiques.</p> <p><b>Grossesse multiple</b> Les grossesses multiples, particulièrement de haut rang,</p>
<p>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.</p> <p>Dans les techniques d'AMP, la ponction de tous les follicules, avant l'ovulation, peut diminuer le risque de survenue d'une hyperstimulation.</p> <p><del>Un SHO peut être plus sévère et durer plus longtemps en cas de grossesse. Le plus souvent, le SHO survient après l'arrêt du traitement hormonal et atteint son maximum entre le 7ème et le 10ème jour suivant le traitement. En général, le SHO régresse spontanément avec la survenue des menstruations.</del></p> <p>Généralement, un SHO léger à modéré régresse spontanément.</p> <p>En cas de SHO sévère, <del>on arrêtera</del> il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines <del>encore</del> s'il est encore en cours, d'hospitaliser la patiente <del>sera hospitalisée</del> et de débuter un traitement spécifique du SHO sera débuté.</p> <p><del>L'incidence de ce syndrome est plus élevée chez les patientes présentant une maladie des ovaires polykystiques.</del></p> <p><b>Grossesse multiple</b></p>	

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
<p>représentent un risque important de complications maternelles et périnatales. Comparé à une conception naturelle, le risque de grossesse multiple est plus élevé chez les patientes entreprenant une induction de l'ovulation avec GONAL-f. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires.</p> <p>Afin de minimiser 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.</p> <p><b>Fausse-couche</b> Le risque de fausse-couche spontanée est plus élevé chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire pour induire l'ovulation ou dans le cadre des techniques d'AMP que dans la population générale.</p> <p><b>Grossesse ectopique</b> 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. Le taux de prévalence rapporté de grossesse ectopique après FIV est de 2 à 5 % contre 1 à 1,5 % dans la population générale.</p>	<p>Comparé à une conception naturelle, le risque de grossesse multiple est plus élevé chez les patientes entreprenant une induction de l'ovulation avec GONAL-f. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, <del>particulièrement</del> et plus spécifiquement celle de haut rang, <del>représentent</del> est associée à un risque important plus élevé de complications maternelles et périnatales médicales pour la mère et pour les bébés.</p> <p>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.</p> <p><b>Fausse-couche</b> Le risque de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevé chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire pour induire l'ovulation ou dans le cadre d'une induction de l'ovulation ou dans le cadre des techniques d'AMP que dans la population générale le cas d'une conception naturelle.</p> <p><b>Grossesse ectopique</b> 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. <del>Le taux de</del> La prévalence rapportée de grossesse ectopique rapportée après FIV-AMP est de 2 à 5 % contre 1 à 1,5 % plus élevée que dans la population générale.</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
	<p><b>Tumeur de l'appareil génital</b> Des cas de tumeurs des ovaires ou de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant reçu des associations de médicaments pour traiter l'infertilité. Il n'est pas encore établi si le traitement par gonadotrophines influence le risque initial de ces tumeurs chez les patientes infertiles.</p> <p><b>Malformation congénitale</b> 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 un taux de grossesses multiples différents en AMP.</p> <p><b>Accident thromboembolique</b> Chez les femmes présentant des facteurs de risque d'accident thromboembolique généralement admis, comme des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut en accroître le risque de survenue. Chez ces femmes, il est nécessaire de mesurer le bénéfice de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. On doit cependant noter que la grossesse par elle-même entraîne un risque accru d'accident thromboembolique.</p> <p><b>Traitement chez les hommes</b></p>
<p><b>Tumeur de l'appareil génital</b> <del>Des cas de tumeurs des ovaires ou de l'appareil génital, bénignes et malignes.</del> Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant <del>reçu des associations de médicaments</del> eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il <del>n'est pas</del> n'a pas encore été établi si <del>le</del> un traitement par gonadotrophines <del>influence</del> augmente ou non le risque initial de survenue de ces tumeurs chez les <del>patientes</del> femmes infertiles.</p> <p><b>Malformation congénitale</b> La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des <del>caractéristiques parentales</del> différences dans les caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et <del>un taux de</del> aux grossesses multiples <del>différents en AMP.</del></p> <p><b>Accidents thromboemboliques</b> Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente ou présentant des facteurs de risque généralement <del>admis</del> reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut <del>en</del> accroître le risque <del>d'aggravation ou de survenue de tels accidents.</del> Chez ces femmes, <del>il est nécessaire de mesurer le bénéfice de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques le rapport bénéfices/risques d'un traitement par gonadotrophines doit être évalué.</del> On doit cependant noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.</p> <p><b>Traitement chez les hommes</b></p>	

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011	
	<p>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.</p> <p>Une analyse de sperme est recommandée 4 à 6 mois après le début du traitement afin d'évaluer la réponse au traitement.</p>	<p>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.</p> <p>Une analyse de sperme est recommandée 4 à 6 mois après le début du traitement afin d'évaluer dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.</p> <p><b>Teneur en sodium</b> GONAL-f contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium »</p>
<p><b>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p>L'utilisation concomitante de GONAL-f avec d'autres inducteurs de l'ovulation (par exemple : hCG, citrate de clomifène) peut potentialiser la réponse folliculaire, alors que son utilisation avec un agoniste 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.</p> <p>GONAL-f ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres médicaments, excepté avec la lutropine alfa. Des études ont montré que l'administration simultanée de ces deux médicaments ne modifiait pas significativement l'activité, la stabilité, les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de leurs substances actives.</p>	<p>✦ <u>Rectificatifs des 27/07/2010 et 23/05/2011</u></p> <p>L'utilisation concomitante de GONAL-f avec d'autres inducteurs 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.</p> <p><del>GONAL-f ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres médicaments, excepté avec la lutropine alfa. Des études ont montré que l'administration simultanée de ces deux médicaments ne modifiait pas significativement l'activité, la stabilité, les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de leurs substances actives.</del></p>
<p><b>Grossesse et allaitement</b></p>	<p><u>Utilisation pendant la grossesse</u> Il n'y a pas d'indication de GONAL-f pendant la grossesse.</p>	<p><u>Utilisation pendant la Grossesse</u> Il n'y a pas d'indication de à utiliser GONAL-f pendant la</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
<p>Aucun risque tératogène n'a été rapporté, à la suite d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée, lors de l'utilisation clinique de gonadotrophines.</p> <p>En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la hFSH recombinante. Cependant, à ce jour, aucun effet particulier de malformation n'a été rapporté. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études chez l'animal.</p> <p><u>Utilisation pendant l'allaitement</u> GONAL-f n'est pas indiqué pendant l'allaitement. Pendant l'allaitement, la sécrétion de prolactine peut limiter les chances de succès d'une stimulation ovarienne.</p>	<p>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.</p> <p><del>Aucun risque tératogène n'a été rapporté, à la suite d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée, lors de l'utilisation clinique de gonadotrophines.</del></p> <p>Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).</p> <p>En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la hFSH recombinante GONAL-f. Cependant, à ce jour, aucun effet particulier de malformation n'a été rapporté.</p> <p><u>Utilisation pendant l'Allaitement</u> GONAL-f n'est pas indiqué pendant l'allaitement. <del>Pendant l'allaitement, la sécrétion de prolactine peut limiter les chances de succès d'une stimulation ovarienne.</del></p> <p><u>Fertilité</u> GONAL-f est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).</p>
<p><b>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>	<p>Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.</p> <p>☆ <u>Rectificatifs des 27/07/2010 et 23/05/2011</u></p> <p><del>Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.</del></p> <p>On estime que GONAL-f ne devrait avoir aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>
<p><b>Effets indésirables</b></p>	<p>☆ <u>Rectificatifs des 27/07/2010 et 23/05/2011</u></p> <p><u>Résumé du profil de sécurité d'emploi</u> Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : céphalées, kystes ovariens et réactions locales</p>

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	<b>Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence</b> <b>Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011</b>							
	<p>Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <table border="1" data-bbox="497 970 1279 1388"> <thead> <tr> <th data-bbox="497 970 763 1027">Traitement chez les femmes</th> <th data-bbox="763 970 1016 1027"></th> <th data-bbox="1016 970 1279 1027"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="497 1027 763 1388">Affections du système immunitaire</td> <td data-bbox="763 1027 1016 1388">Très rare (&lt;1/10.000)</td> <td data-bbox="1016 1027 1279 1388">Légères réactions allergiques systémiques (ex. : érythème d'intensité légère, éruptions cutanées, oedème facial, urticaire, oedème, gêne respiratoire). Des cas graves de réactions allergiques,</td> </tr> </tbody> </table>		Traitement chez les femmes			Affections du système immunitaire	Très rare (<1/10.000)	Légères réactions allergiques systémiques (ex. : érythème d'intensité légère, éruptions cutanées, oedème facial, urticaire, oedème, gêne respiratoire). Des cas graves de réactions allergiques,
Traitement chez les femmes								
Affections du système immunitaire	Très rare (<1/10.000)	Légères réactions allergiques systémiques (ex. : érythème d'intensité légère, éruptions cutanées, oedème facial, urticaire, oedème, gêne respiratoire). Des cas graves de réactions allergiques,						
<p>au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, oedème et/ou irritation au site d'injection).</p> <p>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).</p> <p>Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire, souvent associé à un SHO sévère (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Liste des effets indésirables</u></p> <p><del>Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</del></p> <p>Les termes utilisés ci-après pour exprimer la fréquence des effets indésirables répondent à la définition suivante : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10000</math>).</p> <p><b>Traitement chez les femmes</b></p> <p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <p>Très rare : <del>Légères réactions allergiques systémiques (ex. : érythème d'intensité légère, éruptions cutanées, oedème facial, urticaire, oedème, gêne respiratoire). Des cas graves de réactions allergiques, notamment de type anaphylactique, ont également été rapportés.</del></p> <p>Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques</p> <p><u>Affections du système nerveux</u></p> <p>Très fréquent : <del>Maux de tête</del> Céphalées</p>								

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011		
		notamment de type anaphylactique, ont également été rapportés.	<p><u>Affections vasculaires</u> Très rare : Accident thromboembolique, <del>souvent</del> généralement associé à un SHO sévère (voir rubrique 4.4)</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Très rare : Exacerbation ou aggravation de l'asthme</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : Douleur abdominale, distension abdominale, et troubles gastro-intestinaux, <del>tels que</del> nausées, vomissements, diarrhées, <del>crampe abdominale et ballonnement</del></p> <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> Très fréquent : Kystes ovariens Fréquent : SHO d'intensité légère à modérée (y compris symptomatologie associée) (voir rubrique 4.4) Peu fréquent : SHO d'intensité sévère (y compris symptomatologie associée) (voir rubrique 4.4) Rare : <del>Torsion ovarienne</del>, Complication d'un SHO sévère</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : Réactions <del>légère à sévère</del> au site d'injection (notamment : douleur, <del>rougeur érythème</del>, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection)</p>
Affections du système nerveux	Très fréquent (>1/10)	Maux de tête	
Affections vasculaires	Très rare (<1/10.000)	Accident thromboembolique, souvent associé à un SHO sévère	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare (<1/10.000)	Exacerbation ou aggravation de l'asthme	
Affections gastro-intestinales	Fréquent (>1/100, <1/10)	Douleur abdominale et troubles gastro-intestinaux tels que nausée, vomissement, diarrhée, crampe abdominale et ballonnement	
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent (>1/10)	Kystes ovariens	
	Fréquent (>1/100, <1/10)	SHO d'intensité légère à modérée (voir rubrique 4.4)	
	Peu fréquent (>1/1.000, <1/100)	SHO sévère (voir rubrique 4.4)	
	Rare (>1/10.000, <1/1.000)	Torsion ovarienne, complication d'un SHO	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent (>1/10)	Réaction légère à sévère au site d'injection (douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation au site	

Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011		
		d'injection)	
<b>Traitement chez les hommes</b>			<b>Traitement chez les hommes</b>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (>1/100, <1/10)	Acné	<u>Affections du système immunitaire</u> Très rare : Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent (>1/100, <1/10)	Gynécomastie, varicocèle	<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Très rare : Exacerbation ou aggravation de l'asthme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent (>1/10)	Réaction légère à sévère au site d'injection (douleur, rougeur, hématome, oedème et/ou irritation au site d'injection)	<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Fréquent : Acné  <u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> Fréquent : Gynécomastie, varicocèle
Investigations	Fréquent (>1/100, <1/10)	Prise de poids	<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : Réactions légère à sévère au site d'injection (notamment : douleur, rougeur-érythème, hématome, oedème et/ou irritation au site d'injection)
			<u>Investigations</u> Fréquent : Prise de poids  <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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.

	Libellé de l'AMM au 21 décembre 2007	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 23 mai 2011
<b>Surdosage</b>	Les effets d'un surdosage avec GONAL-f ne sont pas connus, néanmoins, la possibilité de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).	☆ <u>Rectificatifs des 27/07/2010 et 23/05/2011</u> Les effets d'un surdosage avec GONAL-f ne sont pas connus, néanmoins, <del>la possibilité</del> il existe un risque de survenue d'un SHO <del>ne peut être exclue</del> (voir rubrique 4.4).
<b>Conditions de prescription et de délivrance</b>	Sans objet	Sans objet