

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 avril 2017

urofollitropine

FOSTIMONKIT 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon en verre + solvant en seringue préremplie de 1 ml (CIP : 34009 376 093 5 7)

B/5 flacons en verre + solvant en seringues préremplies de 1 ml (CIP : 34009 376 094 1 8)

FOSTIMONKIT 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon en verre + solvant en seringue préremplie de 1 ml (CIP : 34009 376 096 4 7)

B/5 flacons en verre + solvant en seringues préremplies de 1 ml (CIP : 34009 376 097 0 8)

FOSTIMONKIT 225 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon en verre + solvant en seringue préremplie de 1 ml (CIP : 34009 274 359 6 6)

B/5 flacons en verre + solvant en seringues préremplies de 1 ml (CIP : 34009 274 360 4 8)

FOSTIMONKIT 300 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon en verre + solvant en seringue préremplie de 1 ml (CIP : 34009 274 361 0 9)

B/5 flacons en verre + solvant en seringues préremplies de 1 ml (CIP : 34009 274 362 7 7)

Laboratoire GENEVRIER

Code ATC	G03GA04 (Urofollitrophine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> « Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène. Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire de zygotes (ZIFT). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : FOSTIMONKIT 75 UI - 150 UI : 09/08/2006 (procédure nationale) FOSTIMONKIT 225 UI - 300 UI : 09/07/2013 (procédure décentralisée) Rectificatifs en date du 25/10/2012, 17/03/2014 et 27/07/2015 (cf. annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.
Classification ATC	2015 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 G03GA04 urofollitropine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/04/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/01/2012, la Commission a considéré que le SMR de FOSTIMONKIT 75 UI et 150 UI restait important dans les indications de l'AMM

Dans son avis d'inscription du 16/10/2013, la Commission a considéré que le SMR de FOSTIMONKIT 225 UI et 300 UI était important les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire de zygotes (ZIFT). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 25/09/2009 au 24/03/2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2016), FOSTIMONKIT a fait l'objet de 3 268 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène et l'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18/01/2012, la place de FOSTIMONKIT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines – Recommandations – Afssaps – 2007.

² La prise en charge du couple infertile - Recommandations pour la pratique clinique – CNGOF - 2010

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 18/01/2012 et du 16/10/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les situations concernées par les spécialités FOSTIMONKIT entraînent une dégradation 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 l'anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans l'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

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.

06 ANNEXE

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau (à l'exception de ceux comportant pour seule modification le changement de nom (FOSTIMON → FOSTIMONKIT).

RCP initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT FOSTIMON 75/ 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT FOSTIMONKIT 75 / 150 UI, poudre et solvant pour solution</p>
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque flacon contient 75 / 150 UI d'urofollitropine (hormone folliculo-stimulante FSH). 1 ml de solution reconstituée contient 75 / 150 UI, d'urofollitropine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE +1501 ml de solution reconstituée contient 75 UI, Un flacon contient 75 / 150 UI d'urofollitropine (hormones folliculo-stimulante FSH). 1ml de solution reconstituée contient 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI, 375 UI ou 450 UI d'urofollitropine quand respectivement 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 flacons sont reconstitués dans 1 ml de solvant. L'activité spécifique in vivo est supérieure ou égale à 5000 UI de FSH par mg de protéine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. La poudre est une masse sèche blanche à blanchâtre. Le solvant est une solution claire et incolore.</p>	<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour solution injectable. blanche à blanchâtre et le solvant est clair et incolore.</p>
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi L'auto-injection de FOSTIMON ne devra être réalisée que par des patientes motivées, entraînées et pouvant disposer de conseils avisés. Au préalable, il faudra lui montrer la technique d'injection sous -cutanée, indiquer les zones d'injection possibles, montrer comment on prépare la solution à injecter. La première injection de FOSTIMON doit être réalisée sous contrôle médical strict. En particulier chez les patientes présentant une hypersensibilité connue aux gonadotrophines, une réaction anaphylactique est toujours possible. Chez ces patientes, la première injection de FOSTIMON doit être réalisée par un médecin dans un service doté d'équipement de réanimation cardiopulmonaire. Avant de commencer le traitement, les couples infertiles devront subir des examens et les éventuelles contre-indications d'une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur 	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi L'auto-injection de FOSTIMONKIT ne devra être réalisée que par des patientes motivées, entraînées et pouvant disposer de conseils avisés. Au préalable, il faudra lui montrer la technique d'injection sous -cutanée, indiquer les zones d'injection possibles, montrer comment on prépare la solution à injecter. La première injection de FOSTIMONKIT doit être réalisée sous contrôle médical strict. En particulier chez les patientes présentant une hypersensibilité connue aux gonadotrophines, une réaction anaphylactique est toujours possible. Chez ces patientes, la première injection de FOSTIMONKIT doit être réalisée par un médecin dans un service doté d'équipement de réanimation cardiopulmonaire. Avant de commencer le traitement, les couples infertiles devront subir des examens et les éventuelles contre-indications d'une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur

RCP initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015
<p>l'hypothyroïdie et l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperprolactinémie et les tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.</p> <ul style="list-style-type: none"> <p><u>Grossesses multiples</u></p> <p>L'incidence des grossesses multiples après assistance médicale à la procréation est corrélée au nombre d'ovocytes/embryons replacés. Chez les patientes recevant un traitement d'induction de l'ovulation, l'incidence des grossesses et des naissances multiples est accrue, comparée au mode de conception naturel. La majorité des grossesses multiples sont gémellaires. Afin de limiter les risques de grossesses multiples, une surveillance attentive de la réponse ovarienne est recommandée.</p> <p><u>Hyperstimulation ovarienne non souhaitée</u></p> <p>Pour les femmes traitées, une évaluation échographique de la maturation folliculaire et un dosage de l'oestradiol plasmatique seront réalisés avant le traitement et à intervalles réguliers pendant celui-ci. Hormis le développement d'un nombre élevé de follicules, les concentrations d'oestradiol peuvent augmenter très rapidement, plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, et éventuellement atteindre des valeurs excessives.</p> <p>Le diagnostic d'hyperstimulation ovarienne peut être confirmé par échographie. Si cette hyperstimulation ovarienne non souhaitée se produit (c'est-à-dire n'entrant pas dans le cadre d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée dans un programme de procréation médicalement assistée), l'administration de FOSTIMON devra être interrompue. Dans ce cas, on évitera toute possibilité de grossesse et l'hCG ne sera pas administrée parce qu'elle pourrait induire, en plus d'une ovulation multiple, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Les signes et symptômes cliniques d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère sont des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée et une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, susceptible de menacer le pronostic vital, peut apparaître. Il se caractérise par de gros kystes ovariens (ayant tendance à se rompre), une ascite, souvent un hydrothorax et une prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie veineuse ou artérielle peut survenir en association avec un SHO (voir rubrique 4.8.).</p> <p><u>Fausse couche</u></p> <p>Les taux de fausse couche spontanée sont plus élevés chez les patientes recevant de la FSH que ceux rencontrés dans la population générale, mais comparables à ceux retrouvés chez des femmes présentant d'autres</p> 	<p>l'hypothyroïdie et l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperprolactinémie et les tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.</p> <ul style="list-style-type: none"> <p><u>Grossesses multiples</u></p> <p>L'incidence des grossesses multiples après assistance médicale à la procréation est corrélée au nombre d'ovocytes/embryons replacés. Chez les patientes recevant un traitement d'induction de l'ovulation, l'incidence des grossesses et des naissances multiples est accrue, comparée au mode de conception naturel. La majorité des grossesses multiples sont gémellaires. Afin de limiter les risques de grossesses multiples, une surveillance attentive de la réponse ovarienne est recommandée.</p> <p><u>Hyperstimulation ovarienne non souhaitée</u></p> <p>Pour les femmes traitées, une évaluation échographique de la maturation folliculaire et un dosage de l'oestradiol plasmatique seront réalisés avant le traitement et à intervalles réguliers pendant celui-ci. Hormis le développement d'un nombre élevé de follicules, les concentrations d'oestradiol peuvent augmenter très rapidement, plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, et éventuellement atteindre des valeurs excessives.</p> <p>Le diagnostic d'hyperstimulation ovarienne peut être confirmé par échographie. Si cette hyperstimulation ovarienne non souhaitée se produit (c'est-à-dire n'entrant pas dans le cadre d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée dans un programme de procréation médicalement assistée), l'administration de FOSTIMONKIT devra être interrompue. Dans ce cas, on évitera toute possibilité de grossesse et l'hCG ne sera pas administrée parce qu'elle pourrait induire, en plus d'une ovulation multiple, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Les signes et symptômes cliniques d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère sont des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée et une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, susceptible de menacer le pronostic vital, peut apparaître. Il se caractérise par de gros kystes ovariens (ayant tendance à se rompre), une ascite, souvent un hydrothorax et une prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie veineuse ou artérielle peut survenir en association avec un SHO (voir rubrique 4.8.).</p> <p><u>Fausse couche</u></p> <p>Les taux de fausse couche spontanée sont plus élevés chez les patientes recevant de la FSH que ceux rencontrés dans la population générale, mais comparables à ceux retrouvés chez des femmes présentant d'autres</p>

RCP initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015
<p>problèmes de fertilité.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Grossesses ectopiques</u> Etant donné que les femmes infertiles suivant des traitements de procréation médicalement assistée, notamment des FIV, présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence de grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine. • <u>Tumeurs des organes de la reproduction</u> Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des autres 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 ces tumeurs chez les femmes infertiles. • <u>Malformations congénitales</u> Après utilisation des techniques de reproduction assistée, l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conceptions naturelles. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (ex. : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples. • <u>Evénements thromboemboliques</u> Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporel > 30 kg/m²) ou une thrombophilie connue, peuvent présenter un risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux ou artériel, au cours ou après traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par FIV doivent être comparés avec les risques (voir rubrique 4.8). • <u>Maladies infectieuses</u> Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de l'urine humaine. Ceci s'applique également à des agents pathogènes jusqu'ici inconnus. Ce risque est cependant limité par le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée sur des virus modèles et notamment pour le VIH, les <i>Herpès virus</i> et les <i>Papillomavirus</i>. A ce jour, l'expérience clinique avec les produits contenant des follitropines est rassurante concernant l'absence de transmission de virus associée à l'administration de gonadotrophines extraites d'urine humaine. 	<p>problèmes de fertilité.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Grossesses ectopiques</u> Etant donné que les femmes infertiles suivant des traitements de procréation médicalement assistée, notamment des FIV, présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence de grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine. • <u>Tumeurs des organes de la reproduction</u> Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des autres 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 ces tumeurs chez les femmes infertiles. • <u>Malformations congénitales</u> Après utilisation des techniques de reproduction assistée, l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conceptions naturelles. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (ex. : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples. • <u>Evénements thromboemboliques</u> Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporel > 30 kg/m²) ou une thrombophilie connue, peuvent présenter un risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux ou artériel, au cours ou après traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par FIV doivent être comparés avec les risques (voir rubrique 4.8). • <u>Maladies infectieuses</u> Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de l'urine humaine. Ceci s'applique également à des agents pathogènes jusqu'ici inconnus. Ce risque est cependant limité par le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée sur des virus modèles et notamment pour le VIH, les <i>Herpès virus</i> et les <i>Papillomavirus</i>. A ce jour, l'expérience clinique avec les produits contenant des follitropines est rassurante concernant l'absence de transmission de virus associée à l'administration de gonadotrophines extraites d'urine humaine. Ce médicament contient moins de 1mmol de sodium (23 mg) par dose,

RCP initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015																																																																																					
	c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».																																																																																					
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques conduites avec FOSTIMON sont classés dans le tableau ci-dessous par systèmes d'organes et fréquence. La plupart sont de sévérité faible à modérée.</p> <p>Parmi chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les effets les plus fréquents en premier, la convention étant la suivante :</p> <p>Très fréquent (≥ 1/10); Fréquent (≥ 1/100 à ≤1/10); Peu fréquent (≥ 1/1,000 à ≤1/100); Rare (≥ 1/10,000 à ≤1/1,000); Très rare (≤ 1/10,000), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).</p> <p>Parmi chaque fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de sévérité décroissante.</p> <p>Pour les autres effets indésirables pouvant être associés à l'utilisation des gonadotrophines telles que la FSH, voir rubrique 4.4.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques conduites avec FOSTIMONKIT sont classés dans le tableau ci-dessous par systèmes d'organes et fréquence. La plupart sont de sévérité faible à modérée.</p> <p>Parmi chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les effets les plus fréquents en premier, la convention étant la suivante :</p> <p>Très fréquent (≥ 1/10); Fréquent (≥ 1/100 à ≤1/10); Peu fréquent (≥ 1/1,000 à ≤1/100); Rare (≥ 1/10,000 à ≤1/1,000); Très rare (≤ 1/10,000), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).</p> <p>Parmi chaque fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de sévérité décroissante.</p> <p>Pour les autres effets indésirables pouvant être associés à l'utilisation des gonadotrophines telles que la FSH, voir rubrique 4.4.</p>																																																																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classes des systèmes d'organes MedDRA</th> <th>Fréquence</th> <th>Effets indésirables (terminologie MedDRA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections endocriniennes</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Hyperthyroïdisme</td> </tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Humeur labile</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Fréquent</td> <td>Céphalées</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td></td> <td>Léthargie, Vertige</td> </tr> <tr> <td>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Dyspnée, Epistaxis</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections gastro-intestinales</td> <td>Fréquent</td> <td>Constipation Distension abdominale</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Nausées, Douleurs abdominales, Dyspepsie</td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Erythème, Prurit</td> </tr> <tr> <td>Affections du rein et des voies urinaires</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Cystite</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections des organes de reproduction et du sein</td> <td>Fréquent</td> <td>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Gonflement des seins, Douleur mammaire, Bouffées de chaleur</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td>Fréquent</td> <td>Douleur</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Fatigue</td> </tr> <tr> <td>Investigations</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Temps de saignement allongé</td> </tr> </tbody> </table>	Classes des systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables (terminologie MedDRA)	Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hyperthyroïdisme	Affections psychiatriques	Peu fréquent	Humeur labile	Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées	Peu fréquent		Léthargie, Vertige	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée, Epistaxis	Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation Distension abdominale	Peu fréquent	Nausées, Douleurs abdominales, Dyspepsie	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Erythème, Prurit	Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Cystite	Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	Peu fréquent	Gonflement des seins, Douleur mammaire, Bouffées de chaleur	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur	Peu fréquent	Fatigue	Investigations	Peu fréquent	Temps de saignement allongé	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classes des systèmes d'organes MedDRA</th> <th>Fréquence</th> <th>Effets indésirables (terminologie MedDRA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections endocriniennes</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Hyperthyroïdisme</td> </tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Humeur labile</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Fréquent</td> <td>Céphalées</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td></td> <td>Léthargie, Vertige</td> </tr> <tr> <td>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Dyspnée, Epistaxis</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections gastro-intestinales</td> <td>Fréquent</td> <td>Constipation Distension abdominale</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Nausées, Douleurs abdominales, Dyspepsie</td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Erythème, Prurit</td> </tr> <tr> <td>Affections du rein et des voies urinaires</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Cystite</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections des organes de reproduction et du sein</td> <td>Fréquent</td> <td>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Gonflement des seins, Douleur mammaire, Bouffées de chaleur</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td>Fréquent</td> <td>Douleur</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Fatigue</td> </tr> <tr> <td>Investigations</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Temps de saignement allongé</td> </tr> </tbody> </table>		Classes des systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables (terminologie MedDRA)	Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hyperthyroïdisme	Affections psychiatriques	Peu fréquent	Humeur labile	Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées	Peu fréquent		Léthargie, Vertige	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée, Epistaxis	Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation Distension abdominale	Peu fréquent	Nausées, Douleurs abdominales, Dyspepsie	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Erythème, Prurit	Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Cystite	Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	Peu fréquent	Gonflement des seins, Douleur mammaire, Bouffées de chaleur	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur	Peu fréquent	Fatigue	Investigations	Peu fréquent	Temps de saignement allongé
Classes des systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables (terminologie MedDRA)																																																																																				
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hyperthyroïdisme																																																																																				
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Humeur labile																																																																																				
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées																																																																																				
Peu fréquent		Léthargie, Vertige																																																																																				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée, Epistaxis																																																																																				
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation Distension abdominale																																																																																				
	Peu fréquent	Nausées, Douleurs abdominales, Dyspepsie																																																																																				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Erythème, Prurit																																																																																				
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Cystite																																																																																				
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne																																																																																				
	Peu fréquent	Gonflement des seins, Douleur mammaire, Bouffées de chaleur																																																																																				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur																																																																																				
	Peu fréquent	Fatigue																																																																																				
Investigations	Peu fréquent	Temps de saignement allongé																																																																																				
Classes des systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables (terminologie MedDRA)																																																																																				
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hyperthyroïdisme																																																																																				
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Humeur labile																																																																																				
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées																																																																																				
Peu fréquent		Léthargie, Vertige																																																																																				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée, Epistaxis																																																																																				
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation Distension abdominale																																																																																				
	Peu fréquent	Nausées, Douleurs abdominales, Dyspepsie																																																																																				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Erythème, Prurit																																																																																				
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Cystite																																																																																				
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne																																																																																				
	Peu fréquent	Gonflement des seins, Douleur mammaire, Bouffées de chaleur																																																																																				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur																																																																																				
	Peu fréquent	Fatigue																																																																																				
Investigations	Peu fréquent	Temps de saignement allongé																																																																																				
Des réactions locales au point d'injection (douleur, rougeur et hématome)	Des réactions locales au point d'injection (douleur, rougeur et hématome)																																																																																					

RCP initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015
<p>ont été rarement observées. Dans de rares cas, des thromboembolies artérielles ont été associées au traitement par ménotropine/gonadotrophine chorionique humaine. Les taux de fausses couches avec un traitement par les Gonadotrophines sont comparables à ceux retrouvés chez des femmes présentant d'autres problèmes de stérilité. Un faible risque d'augmentation de grossesses extra-utérines a été observé.</p>	<p>ont été rarement observées. Dans de rares cas, des thromboembolies artérielles ont été associées au traitement par ménotropine/gonadotrophine chorionique humaine. Les taux de fausses couches avec un traitement par les Gonadotrophines sont comparables à ceux retrouvés chez des femmes présentant d'autres problèmes de stérilité. Un faible risque d'augmentation de grossesses extra-utérines a été observé.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables :</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue su rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.anism.sante.fr</p>
<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Poudre en flacon (verre de type I siliconé) muni d'un bouchon (bromobutyle) serti d'une capsule (aluminium) + 1 ml de solvant en seringue préremplie (verre de type I siliconé) munie d'un capuchon (isoprène et bromobutyle) et d'un piston (chlorobutyle, siliconé) + 1 aiguille pour la reconstitution et 1 aiguille pour l'injection sous-cutanée.; boîte de 1, 5 ou 10 étuis.</p>	<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Poudre en flacon (verre de type I siliconé) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle) serti d'une capsule (aluminium) et d'un capuchon flip-off (plastique) + 1 ml de solvant en seringue préremplie (verre de type I siliconé) munie d'un dispositif de back-stop et d'un bouchon piston (chlorobutyle avec silicone) et fermé par un capuchon (isoprène et bromobutyle) + 1 aiguille pour l'injection sous-cutanée. Ces 4 éléments sont conditionnés en blister (PVC) ; boîte de 1, 5 ou 10 étuis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>

RCP initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015
<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection. Chaque flacon est à usage unique. Le produit doit être reconstitué sous conditions aseptiques. FOSTIMON ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni dans l'emballage. Une surface de travail propre doit être préparée et les mains doivent en premier lieu lavées avant la reconstitution de la solution. Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • deux cotons imbibés d'alcool (non fournis), • un flacon contenant la poudre de FOSTIMON, • une seringue préremplie de solvant, • une aiguille pour la reconstitution de la solution à injecter, • une aiguille fine pour l'injection sous -cutanée. <p>• <u>Reconstitution de la solution à injecter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirer le capuchon de la seringue préremplie, monter l'aiguille pour reconstitution sur la seringue, • Retirer l'opercule de la capsule en aluminium sur le flacon contenant la poudre de FOSTIMON et désinfecter la surface en caoutchouc du capuchon en dessous avec un tampon imbibé d'alcool, • Prendre la seringue, et injecter doucement le solvant dans le flacon de poudre à travers le capuchon en caoutchouc, • Faire rouler lentement le flacon entre les mains jusqu'à dissolution complète de la poudre, en prenant soin d'éviter la formation de mousse, • Une fois la poudre dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), aspirer doucement la solution dans la seringue. 	<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection. Chaque flacon est à usage unique. Le produit doit être reconstitué sous conditions aseptiques. FOSTIMONKIT ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni dans l'emballage. Une surface de travail propre doit être préparée et les mains doivent en premier lieu lavées avant la reconstitution de la solution. Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • deux cotons imbibés d'alcool (non fournis), • un flacon contenant la poudre de FOSTIMONKIT, • une seringue préremplie de solvant, • une aiguille pour la reconstitution de la solution à injecter, • une aiguille fine pour l'injection sous -cutanée. <p>Les voies d'injection intramusculaire et sous-cutanée sont possibles. Si la voie intramusculaire est préférée ; des aiguilles appropriées pour l'injection intramusculaire (non-fournies) seront nécessaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Reconstitution de la solution à injecter, utilisant 1 flacon de poudre</u> <p>Préparer la solution pour injection :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retirer le capuchon de la seringue préremplie, monter l'aiguille pour reconstitution (aiguille longue) sur la seringue, 2. Retirer le capuchon plastique coloré du flacon contenant la poudre en le soulevant doucement. Désinfecter la surface du bouchon en caoutchouc en l'essuyant avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher, 3. Prendre la seringue, retirer le capuchon protecteur de l'aiguille et injecter doucement le solvant dans le flacon de poudre à travers le milieu du dessus du capuchon en caoutchouc. Appuyer fermement sur le piston pour faire descendre toute la solution dans la poudre. Ne pas secouer mais faire doucement rouler le flacon entre les doigts jusqu'à dissolution complète de la poudre, en prenant soin d'éviter la formation de mousse, 4. Une fois la poudre dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), aspirer doucement la solution dans la seringue. Avec la seringue toujours en place, retourner le flacon tête en bas : <ul style="list-style-type: none"> • S'assurer que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide, • Tirer doucement sur le piston afin d'aspirer toute la solution dans la seringue,

RCP initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015
<ul style="list-style-type: none"> • <u>La solution doit être claire et incolore</u> Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (après l'injection, les aiguilles, flacons et seringues vides doivent être immédiatement jetés dans un récipient prévu à cet effet). 	<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier que la solution reconstituée est claire et incolore. <p><u>Préparation de doses plus élevées, utilisant plus d'un flacon de poudre</u></p> <p>Pour reconstituer plus d'un flacon de FOSTIMONKIT, à la fin de l'étape 4 ci-dessous, prélever à nouveau avec la seringue le contenu reconstitué du premier flacon et l'injecter lentement dans un second flacon. Répéter les étapes 2 à 4 pour le second flacon et les suivants, jusqu'à ce que le contenu du nombre de flacons correspondant au dosage prescrit soit dissous (dans la limite du dosage maximum total de 450 UI, correspondant à un maximum de 6 flacons pour FOSTIMONKIT 75 UI, 3 flacons de FOSTIMONKIT 150 UI ou 2 flacons de FOSTIMONKIT 225 UI).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>La solution doit être claire et incolore</u> Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (après l'injection, les aiguilles, flacons et seringues vides doivent être immédiatement jetés dans un récipient prévu à cet effet).

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau.

RCP en initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT FOSTIMON 225 / 300 UI, poudre et solvant pour solution injectable</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT FOSTIMON 225 / 300 UI, poudre et solvant pour solution injectable</p>
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un flacon contient 225 / 300 UI d'urofollitropine (hormone folliculo-stimulante FSH) : 1 ml de solution reconstituée contient 225 / 300 UI ou 450 UI d'urofollitropine lorsque 1 ou 2 flacons sont respectivement reconstitués dans 1 ml de solvant. L'activité spécifique <i>in vivo</i> est supérieure ou égale à 5000 UI de FSH par mg de protéine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un flacon contient 225 / 300 UI d'urofollitropine (hormone folliculo-stimulante FSH) : 1 ml de solution reconstituée contient 225 / 300 UI ou 450 UI d'urofollitropine <u>quand respectivement</u> lorsque 1 ou 2 flacons sont respectivement reconstitués dans 1 ml de solvant. L'activité spécifique <i>in vivo</i> est supérieure ou égale à 5000 UI de FSH par mg de protéine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, FOSTIMONKIT n'est pas susceptible d'avoir une influence sur la capacité des patients à conduire et à utiliser des machines.</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, FOSTIMONKIT n'est pas susceptible d'avoir une influence sur <u>l'aptitude</u> la capacité des patients à conduire <u>des véhicules</u> et à utiliser des machines.</p>

RCP en initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015
<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection. Chaque flacon est à usage unique. Le produit doit être reconstitué sous conditions aseptiques. FOSTIMONKIT ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni dans l'emballage. Une surface de travail propre doit être préparée et les mains doivent en premier lieu lavées avant la reconstitution de la solution. Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deux cotons imbibés d'alcool (non fournis), • Un flacon contenant la poudre de FOSTIMONKIT, • Une seringue préremplie de solvant, • Une aiguille pour la reconstitution de la solution à injecter, • Une aiguille fine pour l'injection sous -cutanée. <p><u>Reconstitution de la solution à injecter, utilisant 1 flacon de poudre</u> Préparer la solution pour injection :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retirer le capuchon de la seringue préremplie, monter l'aiguille pour reconstitution (aiguille longue) sur la seringue, 2. Retirer le capuchon plastique coloré du flacon contenant la poudre en le soulevant doucement. Désinfecter la surface du bouchon en caoutchouc en l'essuyant avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher. 3. Prendre la seringue, retirer le capuchon protecteur de l'aiguille et injecter doucement le solvant dans le flacon de poudre à travers le milieu du dessus du capuchon en caoutchouc. Appuyer fermement sur le piston pour faire descendre toute la solution dans la poudre. Ne pas secouer mais faire doucement rouler le flacon entre les doigts jusqu'à dissolution complète de la poudre, en prenant soin d'éviter la formation de mousse. 4. Une fois la poudre dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), aspirer doucement la solution dans la seringue. <p>Avec la seringue toujours en place, retourner le flacon tête en bas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • S'assurer que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide, • Tirer doucement sur le piston afin d'aspirer toute la solution dans la seringue, 	<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection. Chaque flacon est à usage unique. Le produit doit être reconstitué sous conditions aseptiques. FOSTIMONKIT ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni dans l'emballage. Une surface de travail propre doit être préparée et les mains doivent en premier lieu lavées avant la reconstitution de la solution. Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deux cotons imbibés d'alcool (non fournis), • Un flacon contenant la poudre de FOSTIMONKIT, • Une seringue préremplie de solvant, • Une aiguille pour la reconstitution de la solution à injecter, • Une aiguille fine pour l'injection sous -cutanée. <p><u>Les voies d'injection intramusculaire et sous-cutane sont possibles. Si la voie intramusculaire est préférée, des aiguilles appropriées pour l'injection intramusculaire (non-fournies) seront nécessaires.</u></p> <p><u>Reconstitution de la solution à injecter, utilisant 1 flacon de poudre</u> Préparer la solution pour injection :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retirer le capuchon de la seringue préremplie, monter l'aiguille pour reconstitution (aiguille longue) sur la seringue, 2. Retirer le capuchon plastique coloré du flacon contenant la poudre en le soulevant doucement. Désinfecter la surface du bouchon en caoutchouc en l'essuyant avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher. 3. Prendre la seringue, retirer le capuchon protecteur de l'aiguille et injecter doucement le solvant dans le flacon de poudre à travers le milieu du dessus du capuchon en caoutchouc. Appuyer fermement sur le piston pour faire descendre toute la solution dans la poudre. Ne pas secouer mais faire doucement rouler le flacon entre les doigts jusqu'à dissolution complète de la poudre, en prenant soin d'éviter la formation de mousse. 4. Une fois la poudre dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), aspirer doucement la solution dans la seringue. <p>Avec la seringue toujours en place, retourner le flacon tête en bas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • S'assurer que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide, • Tirer doucement sur le piston afin d'aspirer toute la solution dans la seringue,

RCP en initial	RCP modifié par le rectificatif du 27.07.2015
<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier que la solution reconstituée est claire et incolore. • <u>Préparation de doses plus élevées, utilisant 2 flacons de poudre</u> <p>Lorsqu'une dose de 450 UI est prescrite, 2 flacons de FOSTIMONKIT 225 UI doivent être reconstitués avec 1 ml de solvant dans une seringue préremplie. Reconstituer le premier flacon comme indiqué aux étapes 1 à 4 ci-dessus. Prélever à nouveau avec la seringue le contenu reconstitué du premier flacon et l'injecter lentement dans un second flacon après avoir au préalable désinfecté le bouchon caoutchouc comme décrit à l'étape 2. Les étapes 3 et 4 doivent alors être réalisées.</p> <p>La solution doit être claire et incolore. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (après l'injection, les aiguilles, toutes les aiguilles et seringues vides doivent être immédiatement jetées dans un récipient prévu à cet effet).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier que la solution reconstituée est claire et incolore. • <u>Préparation de doses plus élevées, utilisant plus d'un flacon de poudre</u> <p>Lorsqu'une dose de 450 UI est prescrite, 2 flacons de FOSTIMONKIT 225 UI doivent être reconstitués avec 1 ml de solvant dans une seringue préremplie. Reconstituer le premier flacon comme indiqué aux étapes 1 à 4 ci-dessus. Prélever à nouveau avec la seringue le contenu reconstitué du premier flacon et l'injecter lentement dans un second flacon après avoir au préalable désinfecté le bouchon caoutchouc comme décrit à l'étape 2. Les étapes 3 et 4 doivent alors être réalisées. <u>Pour reconstituer plus d'un flacon de Fostimonkit, à la fin de l'étape 4 ci-dessus, prélever à nouveau avec la seringue le contenu reconstitué du premier flacon et l'injecter lentement dans un second flacon. Répéter les étapes 2 à 4 pour le second flacon et les suivants, jusqu'à ce que le contenu du nombre de flacons correspondant au dosage prescrit soit dissous (dans la limite du dosage maximum total de 450 UI, correspondant à un maximum de 6 flacons pour FOSTIMONKIT 75 UI, 3 flacons de FOSTIMONKIT 150 UI ou 2 flacons de FOSTIMONKIT 225 UI).</u></p> <p>La solution doit être claire et incolore. Tout produit <u>médicament</u> non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (après l'injection, <u>toutes</u> les aiguilles, toutes les aiguilles <u>flacons</u> et seringues vides doivent être immédiatement jetés dans un récipient prévu à cet effet).</p>