

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **PERGOVERIS**^{MD}

follitropine alpha/lutropine alpha (150 UI: 75 UI)

Poudre et diluant pour solution injectable

Solution de PERGOVERIS pour injection à l'aide d'un stylo prérempli
(300 UI/150 UI dans 0,48 ml; 450 UI/225 UI dans 0,72 ml; 900 UI/450 UI dans 1,44 ml)

Classification thérapeutique : gonadotrophine

EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, Suite 200
Mississauga, Ontario CANADA
L5K 2N6
une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne
www.emdserono.ca

Date d'approbation :
13 décembre 17

Numéro de contrôle de la présentation : 205081

^{MD} Ares Trading S.A.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR LE PRODUIT.....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	14
MÉCANISME D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	38

Pr **PERGOVERIS^{MD}**

follitropine alpha/lutropine alpha (150 UI:75 UI)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour reconstitution avec 1 ml d'eau stérile pour injection/150 UI de hFSH-r et 75 UI de hLH-r Solution injectable à l'aide d'un stylo prérempli 300 UI de hFSH-r/150 UI de hLH-r dans 0,48 ml; 450 UI de hFSH-r/225 UI de hLH-r dans 0,72 ml; 900 UI de hFSH-r/450 UI de hLH-r dans 1,44 ml.	Le produit ne contient pas d'ingrédients non médicinaux d'importance clinique <i>Pour la liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI :75UI]) est une association médicamenteuse à dose fixe contenant 150 UI d'hormone folliculostimulante humaine recombinée (hFSH-r; dénomination commune internationale : follitropine alpha) et 75 UI d'hormone lutéinisante humaine recombinée (hLH-r; dénomination commune internationale : Lutropine alpha).

La follitropine alpha et la lutropine alpha recombinées sont des hormones glycoprotéiniques humaines produites à l'aide de la modification génétique d'une lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois. (Pour de plus amples renseignements sur la production de follitropine alpha et de lutropine alpha, consultez les monographies des produits GONAL-f^{MD} et LUVERIS^{MD} respectivement.)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa [150 UI : 75 UI]) est indiqué pour la stimulation du développement folliculaire chez les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope avec un déficit sévère de l'hormone lutéinisante ($LH < 1,2 \text{ UI/L}$) et de l'hormone folliculostimulante ($FSH \leq 5,0 \text{ UI/L}$) et qui sont candidates à un traitement concomitant aux hormones FSH et LH.

CONTRE-INDICATIONS

PERGOVERIS est contre-indiqué chez les patientes dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la follitropine alpha ou à la lutropine alpha (les substances actives), à l'un des excipients ou à l'un des composants du contenant. Pour la liste complète, consulter la section *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* de la monographie du produit.
- Insuffisance ovarienne primaire ou anovulation avec des concentrations normales de la LH et de la FSH
- Dysfonction de la thyroïde ou de la surrénale non maîtrisée
- Tumeurs hypothalamiques ou de la glande pituitaire
- Hypertrophie ovarienne ou des kystes d'origine non définie
- Saignements gynécologiques d'origine non définie
- Tumeurs dépendant des hormones sexuelles de l'appareil génital et des organes connexes
- Grossesse en cours ou allaitement

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa [150 UI:75 UI]) contient des substances gonadotropes puissantes susceptibles de provoquer des réactions défavorables pouvant aller de bénignes à graves, et ne doit être utilisé que par des médecins ayant une expérience approfondie dans le traitement des problèmes d'infertilité et leur prise en charge.

Les patientes qui subissent une stimulation de la croissance folliculaire sont exposées à un risque majoré d'hyperstimulation avec le risque de réponse œstrogénique excessive et de développement de follicules multiples que cela comporte.

Information pour les patientes

PERGOVERIS est une association de GONAL-f et de LUVERIS à dose fixe de 150 UI de FSH et de 75 UI de LH. Avant de commencer à prendre PERGOVERIS, les patientes doivent être informées de la durée du traitement et de la nécessité d'un suivi. Il faut également discuter avec elles du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (voir MISES EN GARDE, hyperstimulation ovarienne) et des autres effets indésirables possibles (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Critères de sélection des patientes

1. Avant de procéder au traitement par PERGOVERIS, il faut procéder à une évaluation gynécologique et endocrinologique rigoureuse. Cette évaluation doit comprendre une évaluation de l'anatomie pelvienne et l'exclusion d'une grossesse.

2. On doit confirmer la présence d'un hypogonadisme hypogonadotrope. Les patientes doivent présenter des taux sériques de LH inférieurs à 1,2 UI/L et de FSH inférieurs à 5 UI/L, ainsi que des résultats négatifs au test de provocation à un progestatif.
3. Vers la fin de leur vie reproductive, les femmes sont davantage sujettes au cancer de l'endomètre ainsi qu'à une incidence plus élevée de troubles anovulatoires. Il faut procéder à une évaluation diagnostique détaillée chez les patientes qui présentent des saignements utérins anormaux ou d'autres signes d'anomalie de l'endomètre.

Hyperstimulation ovarienne

Hypertrophie ovarienne

Une hypertrophie ovarienne légère à modérée pouvant s'accompagner d'une distension ou une douleur abdominale peut survenir chez les patientes traitées par gonadotrophines comme PERGOVERIS. Cette situation disparaît normalement en deux ou trois semaines sans traitement. Un suivi attentif de la réponse ovarienne peut réduire les risques d'hyperstimulation.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Le SHO est une affection qui diffère de l'hypertrophie ovarienne sans complication. Il comprend une hypertrophie ovarienne marquée, des concentrations sériques élevées de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire qui peut provoquer une accumulation de liquide dans les cavités péritonéale, pleurale et, dans de rares cas, péricardique. Les signes avant-coureurs du SHO sont des douleurs pelviennes graves, des nausées, des vomissements et un gain pondéral.

Le SHO peut se manifester par des degrés de gravité croissants. Les manifestations légères du SHO comprennent la douleur abdominale, la gêne abdominale, la distension abdominale et l'hypertrophie des ovaires. Dans le cas d'un SHO modéré, on peut aussi noter des nausées et des vomissements ainsi que la présence d'une ascite ou d'une hypertrophie ovarienne marquée détectée à l'aide d'une échographie.

Un SHO grave comprend également des symptômes tels que l'hypertrophie ovarienne grave, le gain pondéral, la dyspnée ou l'oligurie. L'évaluation clinique peut révéler une hypovolémie, une hémococoncentration, un déséquilibre électrolytique, une ascite, un épanchement pleural ou une détresse respiratoire aiguë. Dans de rares cas, le SHO s'accompagne de complications telles qu'une torsion ovarienne ou un événement thromboembolique comme l'embolie pulmonaire, l'AVC ischémique ou l'infarctus du myocarde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire et Appareil cardiovasculaire). Des anomalies transitoires dans une épreuve fonctionnelle hépatique (signe d'un dysfonctionnement hépatique) ont été signalées en rapport avec le SHO.

Les facteurs de risque indépendants du SHO comprennent le jeune âge, une masse corporelle maigre, le syndrome ovarien polykystique, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, des concentrations sériques absolues d'œstradiol qui sont élevées ou qui croissent rapidement et

des épisodes antérieurs de SHO, la présence d'un grand nombre de follicules ovariens en développement et la récupération d'un grand nombre d'ovocytes dans les cycles de procréation médicalement assistée (PMA).

Le SHO semble plus grave et dure plus longtemps si une grossesse survient. Puisque le SHO évolue rapidement, les patientes doivent faire l'objet d'un suivi pendant au moins deux semaines après l'administration de hCG. Le SHO survient le plus souvent une fois que le traitement est terminé et atteint son intensité maximale dans les sept à dix jours qui suivent l'arrêt du traitement. Habituellement, le SHO se résorbe de façon spontanée avec le déclenchement des règles. Au moindre signe qu'un problème de SHO pourrait apparaître avant l'administration de hCG, il ne faut pas administrer la hCG.

En cas de SHO grave, le traitement par gonadotrophines doit être arrêté et la patiente hospitalisée. Il faut consulter un médecin expérimenté dans la prise en charge des déséquilibres hydroélectrolytiques ou du SHO.

Il faut apprendre aux patientes à reconnaître les signes et les symptômes de l'hyperstimulation, car le SHO peut progresser rapidement et devenir un trouble grave.

Dans le cadre de six essais cliniques, 102 patientes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique ont d'abord reçu un traitement par de la LH à 75 UI. Dans l'ensemble, pour 204 cycles de traitement où les patientes ont reçu de manière concomitante ou conjointement 150 UI de FSH et 75 UI de LH en vue de stimuler le développement folliculaire, on a signalé la présence d'un SHO modéré ou grave dans 6 cycles de traitement ($6/204 = 2,9\%$).

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme n'a été effectuée en vue d'évaluer le potentiel cancérigène de PERGOVERIS ou des médicaments qu'il contient (LUVERIS et GONAL-f). Des cas de néoplasmes de l'ovaire et d'autres organes associés à la reproduction, bénins et malins, ont été rapportés chez des femmes qui ont suivi de multiples régimes médicamenteux contre l'infertilité. Aucune relation de cause à effet n'a cependant été établie.

Grossesses multiples

Chez les patientes qui suivent des traitements d'induction de l'ovulation, l'incidence de grossesses multiples est plus élevée que dans les cas de conception naturelle. La majorité des conceptions multiples sont des jumeaux. Les grossesses multiples, surtout celles de trois enfants et plus, sont associées à un risque accru d'issues maternelles et périnatales défavorables. Afin de réduire au minimum le risque de grossesses multiples, il est recommandé de surveiller soigneusement la réponse ovarienne.

Chez des patientes se prêtant à des procédures de PMA, le risque d'une grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés, à leur qualité et à l'âge de la patiente.

Les patientes doivent être informées du risque possible de naissances multiples avant d'entreprendre le traitement.

Les patientes doivent être informées des options qui existent en cas d'hyperstimulation (p. ex., prélèvement d'ovules et transfert d'embryons dans le cadre d'une technique de PMA ou annulations de cycle) et du besoin de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles non protégées.

Arrêt du traitement

Dans les cas où plus de deux follicules sont matures avant de déclencher l'ovulation, il convient d'envisager d'arrêter le traitement ou de passer à une technique de PMA.

Grossesse extra-utérine

Les femmes ayant des antécédents de maladie des trompes présentent un risque de grossesse extra-utérine, que la grossesse soit le fait d'une conception spontanée ou de traitements de fertilité. La prévalence des grossesses extra-utérines après la FIV (fécondation in vitro) serait de l'ordre de 2 à 5 % (versus 1 à 1,5 % dans la population générale).

Des cas de néoplasmes de l'ovaire et d'autres organes associés à la reproduction, bénins et malins, ont été rapportés chez des femmes qui ont suivi de multiples régimes médicamenteux contre l'infertilité. On n'a pas encore établi si le traitement par gonadotrophines augmente le risque de base de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Perte de grossesse

L'incidence des pertes de grossesse par fausse couche ou avortement est plus élevée chez les patientes se prêtant à une stimulation folliculaire pour induire l'ovulation qu'après une conception naturelle.

Anomalies congénitales

La prévalence des anomalies congénitales associée aux techniques de PMA peut être légèrement plus élevée que celle associée aux conceptions spontanées. Mais on ne sait pas exactement si ces anomalies relèvent de facteurs inhérents à l'infertilité du couple ou des techniques de PMA.

Hématologie

Les patientes atteintes de porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie doivent être surveillées étroitement pendant le traitement par PERGOVERIS. Une détérioration ou une première manifestation de cet état peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Appareil respiratoire et appareil cardiovasculaire

Le paragraphe suivant décrit les événements médicaux graves qui ont été signalés suivant un traitement par les gonadotrophines. Des affections pulmonaires graves (p. ex., atélectasie, syndrome de détresse respiratoire aiguë et exacerbation de l'asthme) ont été rapportées. De plus, on a fait état de manifestations thromboemboliques, associées ou non au syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Une thrombose ou une embolie intravasculaire peuvent causer une

diminution de l'apport sanguin aux organes essentiels ou aux extrémités. Les séquelles de ces événements ont inclus la thrombophlébite veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'infarctus du myocarde, l'occlusion vasculaire cérébrale (l'AVC ischémique) et l'occlusion artérielle entraînant la perte d'un membre. Dans de rares cas, des complications pulmonaires ou des événements thromboemboliques ont provoqué la mort.

Chez les femmes qui souffrent d'une maladie thromboembolique ou qui en ont souffert récemment, ou chez les femmes présentant les facteurs de risque typiques d'événements thromboemboliques, tels que des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut augmenter davantage le risque d'une aggravation ou d'une manifestation de ces événements. Chez ces femmes, il faut évaluer les avantages de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il convient de noter, toutefois, que la grossesse elle-même ainsi que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) s'accompagnent également d'un risque accru d'événements thromboemboliques.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il ne faut pas prendre PERGOVERIS pendant une grossesse. (Voir CONTRE-INDICATIONS)

Allaitement maternel : Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre PERGOVERIS. (Voir CONTRE-INDICATIONS)

Enfants : PERGOVERIS n'est pas indiqué dans le traitement de la population pédiatrique.

Personnes âgées : PERGOVERIS n'est pas indiqué dans le traitement de la population gériatrique.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité de la poudre pour solution injectable PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha pour injection [150 UI :75UI]) est fondée sur 6 essais cliniques dans lesquels les deux médicaments qu'elle contient – la follitropine alpha et la lutropine alpha – ont été administrés en concomitance ou conjointement dans une injection unique chez des femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique.

De façon générale, le traitement par PERGOVERIS sous forme de poudre pour solution injectable ou sous forme de solution injectable est jugé sécuritaire et bien toléré chez la population étudiée. Le profil d'innocuité et de tolérabilité de la formulation liquide était semblable à celui de la formulation en poudre de PERGOVERIS.

Réactions indésirables au médicament dans le cadre d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés dans ces essais peuvent ne pas correspondre aux taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus dans les essais cliniques d'autres

médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables de médicaments tirés d'essais cliniques sont utiles pour décrire ces effets indésirables et estimer les taux.

L'innocuité de l'administration concomitante ou conjointe de follitropine alpha et de lutropine alpha par injection unique a été étudiée dans le cadre de six études cliniques portant sur le traitement de 170 femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Chez l'ensemble de ces patientes, 204 cycles de traitement ont été réalisés avec l'administration de 75 UI de LUVERIS et de 150 UI de GONAL-f. Le tableau 1 ci-dessous résume les effets indésirables signalés dans les essais contrôlés à une fréquence supérieure ou égale à 1 % à la suite de l'administration concomitante ou conjointe de 150 UI de FSH et de 75 UI de LH.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patientes pour tous les cycles et toutes les patientes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique dans le cadre des études 6253, 6905^(a), 7798^(b), 8297^(c), 21008 et 21415

Étude	6253	6905	7798	8297	21008	21415
Description de l'étude	Étude de phase II/III multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, comparative, avec contrôle parallèle, visant à établir la dose (n = 38)	Étude de phase II/III multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, comparative, avec contrôle parallèle, visant à établir la dose (n = 40)	Étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, visant à établir la dose (n = 15)	Étude de phase III multicentrique, non comparative (n = 38)	Étude de phase III prospective multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire (n = 39)	Étude de phase III multicentrique, ouverte et non comparative (n = 31)
Nombre de cycles de traitement avec l'association LH à 75 UI + FSH à 150 UI	16	16	12	80	26	54
Céphalées	3 (18,8 %)	1 (6,3 %)		1 (1,3 %)	4 (15,4 %)	3 (5,6 %)
Nausées	1 (6,3 %)	1 (6,3 %)		1 (1,3 %)	2 (7,7 %)	2 (3,7 %)
Hyperstimulation ovarienne	1 (6,3 %)		1 (8,3 %)	3 (3,8 %)	0	1 (1,9 %)
Douleur mammaire	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)				2 (3,7 %)
Douleur abdominale		1 (6,3 %)			4 (15,4 %)	2 (3,7 %)
Kyste ovarien					1 (3,8 %)	1 (1,9 %)
Flatulences		0			1 (3,8 %)	5 (9,3 %)
Réaction au point d'injection		0			2 (7,7 %)	2 (3,7 %)
Dysménorrhée		2 (12,5 %)				
Troubles ovariens	1 (6,3 %)					1 (1,9 %)
Diarrhée	1 (6,3 %)				0	1 (1,9 %)
Constipation					1 (3,8 %)	2 (3,7 %)
Douleur	2 (12,5 %)	0				1 (1,9 %)
Fatigue		1 (6,3 %)			1 (3,8 %)	1 (1,9 %)
Infection des voies respiratoires supérieures		0				1 (1,9 %)

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment étaient la douleur abdominale, la douleur mammaire, la constipation, la dysménorrhée, les flatulences, les céphalées, les nausées, les kystes ovariens et la douleur pelvienne, qui étaient typiques des agents de cette classe thérapeutique et prévisibles.

Signalements après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de PERGOVERIS poudre pour injection (en Europe) ou l'administration concomitante de GONAL-f et de LUVERIS. Comme ces effets sont signalés volontairement par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec certitude leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition à PERGOVERIS.

Troubles du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité, de légères à graves, y compris les réactions et les chocs anaphylactiques

Troubles du système nerveux : Céphalées

Troubles vasculaires : Thromboembolie dans de très rares cas, habituellement associée à un SHO grave

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Exacerbation ou aggravation de l'asthme

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale, distension abdominale, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhée

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Kystes ovariens, douleur mammaire, douleur pelvienne, complications liées à une SHO grave. On a couramment signalé la présence d'un SHO léger à modéré, et on doit le considérer comme un risque intrinsèque de la procédure de stimulation. Les cas de SHO grave sont peu courants.

Troubles généraux et affections au point d'injection : Réactions au point d'injection

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucun essai portant sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI:75 UI]). La pharmacocinétique de la lutropine alpha et de la follitropine alpha demeurerait inchangée quand la lutropine alpha et la follitropine alpha étaient administrées ensemble comparativement aux deux agents administrés séparément (voir la Partie II, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été déterminées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa [150 UI:75 UI]) ne doit être entrepris que sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des problèmes de fertilité.

Dans les essais cliniques, il a été montré que l'administration conjointe de lutropine alpha et de follitropine alpha accroît la sensibilité des ovaires aux gonadotrophines.

Lorsqu'on utilise PERGOVERIS sous forme de poudre pour solution injectable, la poudre doit être reconstituée immédiatement avant utilisation avec le diluant fourni.

Posologie recommandée et ajustement posologique

PERGOVERIS doit être administré par voie sous-cutanée.

Chez les femmes présentant une insuffisance en LH et en FSH (hypogonadisme hypogonadotrophique), le traitement par PERGOVERIS a comme objectif de permettre le développement d'un seul follicule de De Graaf mûr à partir duquel l'ovocyte sera libéré après l'administration de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). PERGOVERIS doit être administré en une série d'injections quotidiennes. Puisque ces patientes présentent une aménorrhée et que leur sécrétion d'œstrogènes endogènes est faible, le traitement peut débuter en tout temps.

Le traitement doit être adapté en fonction de la réponse de la patiente, que l'on peut évaluer en mesurant la taille du follicule par échographie et la réponse œstrogénique. La posologie initiale recommandée est d'une dose de PERGOVERIS (contenant 150 UI de hFSH-r/75 UI de hLH-r) par jour. Si une quantité inférieure à la dose quotidienne recommandée est utilisée, la réponse folliculaire pourrait être insatisfaisante, puisque la concentration de lutropine alpha pourrait être insuffisante.

S'il est jugé approprié d'augmenter la dose de FSH, l'ajustement de la dose doit se faire préférentiellement après un intervalle de 7 à 14 jours et préférentiellement par incréments de 37,5 à 75 UI en utilisant une préparation de follitropine alpha homologuée. Il peut être acceptable de prolonger la durée de la stimulation de n'importe quel cycle, et ce, jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, il convient de faire une seule injection de 250 µg de hCG-r ou de 5 000 à 10 000 UI de hCG urinaire de 24 à 48 heures après la dernière injection de PERGOVERIS. On doit recommander à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour de

l'administration de hCG ainsi que le lendemain. Autrement, on peut réaliser une insémination intra-utérine (IIU).

On peut envisager de stimuler la phase lutéale puisqu'une insuffisance de substances dotées de propriétés lutéotrophiques (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance prématurée du corps jaune.

Si on obtient une réponse excessive, il faut interrompre le traitement et reporter l'administration de hCG. Le traitement devrait recommencer au cycle suivant avec une dose de FSH moins élevée qu'au cycle précédent.

Dans les essais cliniques, les patientes qui présentent une insuffisance grave en FSH et en LH étaient caractérisées par un taux sérique de LH endogène inférieur à 1,2 UI/L, tel que mesuré dans un laboratoire central. Cependant, il faut prendre en compte qu'il existe une variabilité entre les mesures de LH réalisées dans différents laboratoires. Dans le cadre de ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %.

Dose oubliée

Si la patiente oublie de prendre une dose, elle ne doit pas doubler la suivante pour compenser. Elle doit communiquer avec un professionnel de la santé.

Administration

PERGOVERIS doit être administré par voie sous-cutanée. Il faut changer de point d'injection chaque jour. Seules les patientes auxquelles PERGOVERIS a été prescrit par un spécialiste de l'infertilité autorisé peuvent se l'autoadministrer.

Le PERGOVERIS se présente sous forme de poudre et diluant pour une solution injectable.

Pour obtenir des directives sur la reconstitution et l'administration du médicament sous forme de poudre et diluant pour une solution injectable, voir la section PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR, UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT.

Solution injectable de PERGOVERIS à l'aide d'un stylo prérempli

Solution injectable de PERGOVERIS est offert en stylos préremplis pouvant contenir 2 doses, 3 doses ou 6 doses de 150 UI de follitropine alpha et 75 UI de lutropine alpha.

Pour des directives sur l'administration du médicament et la façon d'utiliser le stylo prérempli, voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR, UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT.

SURDOSAGE

Les effets d'une surdose de PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa [150 UI:75 UI]) ne sont pas connus, mais la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne demeure possible, lequel est décrit plus en détail dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperstimulation ovarienne de la monographie du produit.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée du médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa [150 UI:75 UI]) est un produit d'association à dose fixe d'hormone folliculostimulante humaine (FSH) recombinée et d'hormone lutéinisante humaine recombinée (LH). La FSH et la LH sont les principales hormones responsables de la folliculogénèse et de l'ovulation. La FSH participe au déclenchement du développement folliculaire par ses effets sur les cellules de la granulosa du follicule ovarien en développement, alors que la LH stimule la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque. Les androgènes sont utilisés par les enzymes aromatasés des cellules de la granulosa pour produire de l'œstradiol, soutenant par le fait même le développement folliculaire induit par la FSH. On s'attend à ce que l'administration concomitante de FSH et de LH stimule le développement de follicules éventuels et, indirectement, qu'elle prépare l'appareil génital à l'implantation et à la grossesse chez les femmes présentant une insuffisance en FSH et en LH.

Pharmacodynamique

Dans la stimulation du développement folliculaire chez les femmes anovulatoires qui présentent une insuffisance en LH et en FSH, le principal effet qui découle de l'administration de la lutropine alpha est une hausse de la sécrétion d'œstradiol par les follicules, dont la croissance est stimulée par la FSH.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la follitropine alpha et de la lutropine alpha a été décrite dans des études qui ont été effectuées dans le cadre de leurs programmes de développement respectifs. Pour obtenir des renseignements sur les profils pharmacocinétiques de la follitropine alpha et de la lutropine alpha, veuillez vous reporter aux monographies de GONAL-f et de LUVERIS.

PERGOVERIS en poudre reconstituée est bioéquivalente à 150 UI de follitropine alpha + 75 UI de lutropine alpha à la suite de l'administration mixte d'une dose unique chez des femmes en bonne santé (N = 42) régulées à la baisse avec des contraceptifs oraux avant l'injection de 900 UI de hFSH-r et de 450 UI de hLH-r par voie sous-cutanée. (voir les figures 1 et 2).

Figure 1 : Courbes des concentrations sériques moyennes (UI/L) de la FSH en fonction du temps (n = 42), échelle linéaire

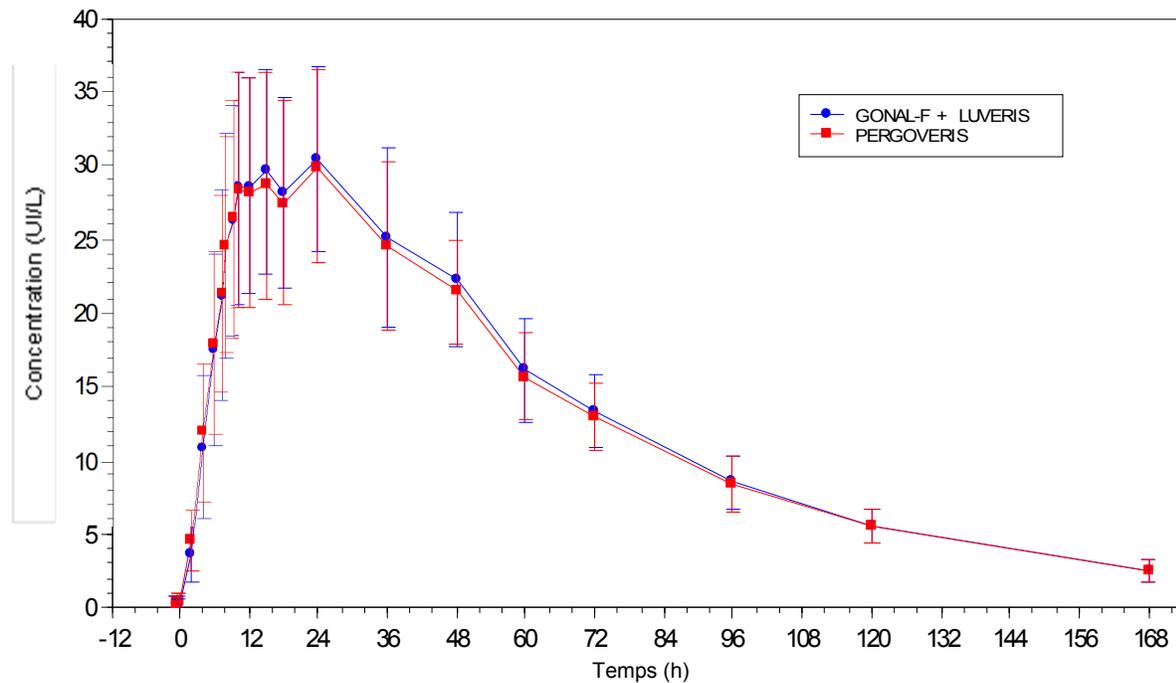
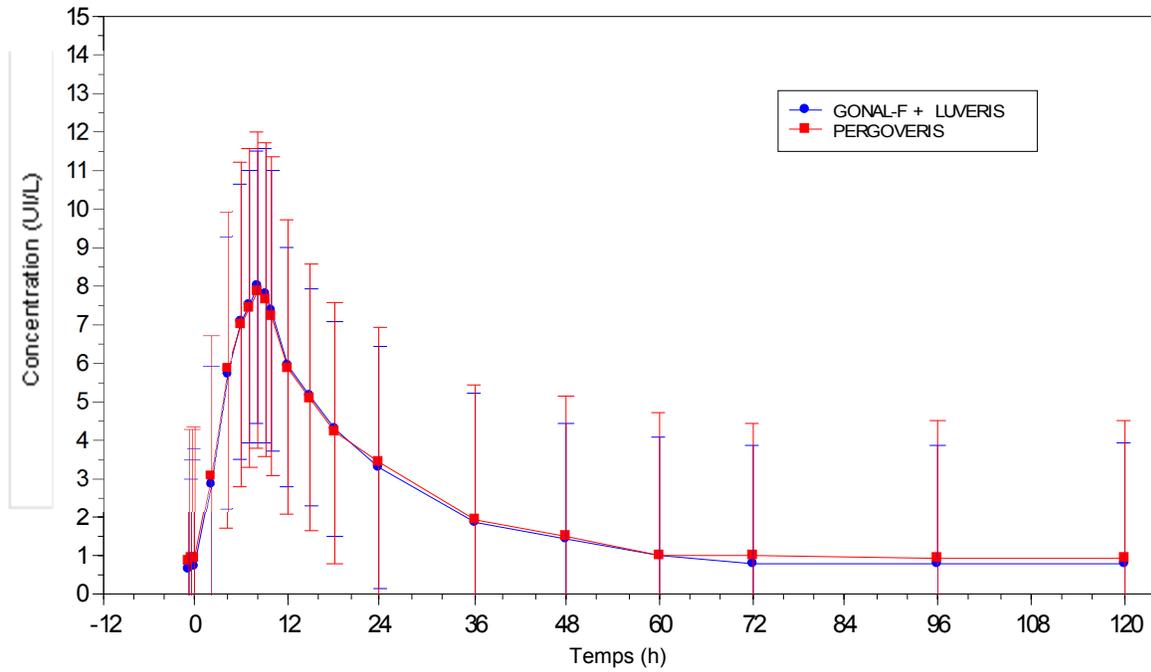


Figure 2 : Courbes des concentrations sériques moyennes (UI/L) de la LH en fonction du temps (n = 44), échelle linéaire



Le tableau 2 donne un aperçu des paramètres pharmacocinétiques de la FSH et de la LH après l'administration par voie sous-cutanée de PERGOVERIS ainsi que du mélange de hLH-r et de hFSH-r (Étude EMR200061-004). Les intervalles de confiance à 90 % des rapports des moyennes de la C_{\max} et de l' ASC_{fin} pour les deux produits se situaient à l'intérieur de l'intervalle prédéfini (0,8 à 1,25). Par conséquent, on peut conclure à la bioéquivalence de la monodose de l'association fixe de la hFSH-r et de la hLH-r en rapport 2:1 (dose test de PERGOVERIS) et de la dose de GONAL-f et de LUVERIS (dose de référence).

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de la hFSH-r et de la hLH-r (moyenne géométrique, coefficient de variation géométrique [%] et écart) après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique de PERGOVERIS par rapport à l'administration conjointe de GONAL-f et de LUVERIS chez des femmes en bonne santé dont l'hypophyse avait subi une désensibilisation

Paramètre	FSH		LH	
	GONAL-f + LUVERIS (N = 42)	PERGOVERIS (N = 42)	GONAL-f + LUVERIS (N = 42)	PERGOVERIS (N = 42)
C_{\max} (UI/L)	30,69 (22,7) 16,03 – 44,74	30,17 (26,8) 15,93 – 51,13	7,33 (27,9) 2,82 – 12,26	6,85 (32,5) 2,74 – 11,13
AUC _{0-t} (UI/L*h)	2071 (20,3) 1188 – 2882	2051 (19,7) 1249 – 2947	137 (35,9) 36 – 418	132 (32,3) 56 – 215
t_{\max} (h)	15,1 7,0 – 36,5	23,3 9,0 – 35,7	8,0 6,0 – 10,1	8,0 6,0 – 10,0
$t_{1/2}$ (h)	39,8 (13,9) 33,9 – 69,2	39,9 (12,2) 31,3 – 61,4	13,9 (40,3) 7,6 – 48,0	14,6 (44,9) 8,1 – 38,9
CL/f (L/h)	0,40 (19,6) 0,28 – 0,67	0,40 (20,2) 0,26 – 0,67	2,51 (66,9) 0,18 – 7,81	2,52 (75,4) 0,15 – 6,82

* Médiane et écart ajustés selon les valeurs de départ¹; UI : unités internationales; ASC = aire sous la courbe ; CL/F = clairance apparente

PERGOVERIS sous forme de poudre reconstituée et de solution injectable affichent une bioéquivalence à la suite de l'administration d'une dose unique chez des femmes en bonne santé (N=34) réglées à la baisse avec des contraceptifs oraux avant l'injection de PERGOVERIS sous forme de poudre lyophilisée (PL) reconstituée ou de PERGOVERIS sous forme de solution injectable (liquide, 900 UI de hFSH-r/450 UI de hLH-r) par voie sous-cutanée (Essai EMR200061-006).

Sur les 34 patientes réparties de façon aléatoire et ayant reçu une dose, 22 ont été incluses dans le groupe de l'analyse pharmacodynamique. Quatre (4) patientes ont été exclues en raison de données

incomplètes, et huit (8) ont été exclues parce qu'il a été impossible de confirmer une régulation à la baisse réussie.

Le tableau 3 donne un aperçu des paramètres pharmacocinétiques de PERGOVERIS sous forme de poudre reconstituée et de PERGOVERIS sous forme de solution injectable après l'administration par voie sous-cutanée (Étude EMR200061-006). Les intervalles de confiance à 90 % des rapports des moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-t} pour les deux produits FSH et LH se situaient à l'intérieur de l'intervalle prédéfini (0,8 à 1,25). Par conséquent, on peut conclure à la bioéquivalence des deux formulations.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de la hFSH-r et de la hLH-r (moyenne géométrique, coefficient de variation géométrique [%] et écart) après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique de PERGOVERIS sous forme de poudre reconstituée par rapport à l'administration de PERGOVERIS sous forme de solution injectable

Paramètre	FSH		LH	
	PERGOVERIS sous forme de poudre reconstituée (N = 22)	PERGOVERIS sous forme de solution injectable (N = 22)	PERGOVERIS sous forme de poudre reconstituée (N = 22)	PERGOVERIS sous forme de solution injectable (N = 22)
C_{max} , adj (UI/L)	42.55 (29.0) 22.6-77.6	47.92 (27.3) 27.5 – 88.3	9,782 (24,1) 6,38 – 17,78	10,126 (31,1) 6,00 – 18,58
AUC_{0-t} , adj (UI/L*h)	2775.4 (22.0) 1809 - 4242	3187.4 (24.3) 1921 - 5200	195.2 (22.5) 122 - 287	210.4 (25.8) 136 - 333
t_{max}^1 (h)	16,575 9,00 – 36,12	23,983 8,23 – 36,00	7,725 3,98 – 10,03	8,000 6,03 – 12,00
$t_{1/2}$ (h)	35,31 (10,0) 30,8 – 45,6	36,87 (14,2) 30,2 – 55,3	13,608 (25,5) 8,13 – 24,57	12.507 (17.1)* 9.27 – 18.92
CL/f (L/h)	0,3091 (22,2) 0,202 – 0,467	0,2673 (24,2) 0,166 – 0,440	2,238 (21,2) 1,54 – 3,38	2,082 (25,2) 1,36 – 3,16

¹ = Médiane et écart, données selon les données observées; * N = 21; UI : unités internationales; ASC = aire sous la courbe ; CL/F = clairance apparente

Populations particulières

La pharmacocinétique de PERGOVERIS n'a pas été établie dans les populations gériatrique ou pédiatrique ni chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI:75 UI]) se présente sous forme de poudre et diluant pour une solution injectable.

Pour utilisation immédiate et unique après ouverture et reconstitution pour la première fois.

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C. Ne pas congeler. Conserver le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière. Veuillez vous référer à la date de péremption inscrite sur les étiquettes extérieure et intérieure du produit.

Solution de PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI :75 UI]) pour injection à l'aide d'un stylo prérempli

Conserver au réfrigérateur (2° à 8°C). Ne pas congeler. Conserver le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière. Veuillez vous référer à la date de péremption inscrite sur les étiquettes extérieure et intérieure du produit.

Une fois ouvert, le stylo prérempli peut être conservé pendant un maximum de 28 jours à une température de 25°C ou moins.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Le PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa pour injection [150 UI:75 UI]) se présente sous forme de poudre et diluant pour une solution injectable.

Pour usage unique seulement. Il ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux à l'exception de ceux qui sont mentionnés ci-dessous.

PERGOVERIS sous forme de poudre doit être reconstitué avec le diluant avant usage.

Ne pas administrer la solution reconstituée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.

PERGOVERIS ne doit pas être administré sous forme de mélange avec d'autres produits médicaux dans la même injection; PERGOVERIS poudre pour injection peut être mélangé à la follitropine alpha et les produits administrés conjointement sous forme d'injection unique.

Solution de PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa injectable [150 UI:75 UI]) pour injection à l'aide d'un stylo prérempli

Utiliser seulement une solution limpide sans particules.

Ne pas réutiliser les aiguilles et ne pas utiliser les aiguilles si le film protecteur sur le couvre-aiguille est abîmé.

PERGOVERIS ne doit pas être administré sous forme de mélange avec d'autres produits médicaux dans la même injection. Solution injectable de PERGOVERIS peut être mélangé à de la follitropine alpha et les produits administrés conjointement sous forme d'injections distinctes.

Pour des directives détaillées sur l'utilisation de PERGOVERIS, voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR, UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT.

Jeter tout produit non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le PERGOVERIS se présente sous forme de poudre et diluant pour une solution injectable.

PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa pour injection [150 UI:75 UI]) est présenté sous forme de poudre et de diluant pour injection. La poudre est présentée dans des flacons de 3 ml (verre de type I) munis d'un bouchon (bromobutyl), d'un anneau d'étanchéité en aluminium et d'un capuchon amovible. Le diluant pour reconstitution est présenté dans des flacons de 3 ml (verre de type I) munies d'un bouchon de caoutchouc (enrobé de téflon, sans latex), d'un anneau d'étanchéité en aluminium et d'un capuchon amovible.

Le produit est offert en emballages de 1, 3 et 10 flacons avec le nombre correspondant de flacons de diluant. Certains des formats peuvent ne pas être commercialisés.

Un flacon de poudre contient 150 UI (équivalent à 11 microgrammes) de follitropine alpha et 75 UI (équivalent à 3,0 microgrammes) de lutropine alpha.

La solution reconstituée contient 150 UI de hFSH-r et 75 UI de hLH-r par millilitre.

Excipients : 30 mg de sucrose, 1,11 mg de phosphate disodique dihydraté, 0,45 mg de dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, 0,1 mg de méthionine, 0,05 mg de polysorbate 20. PERGOVERIS contient aussi de l'acide phosphorique ou de l'hydroxyde sodique pour ajuster le pH de la solution présentée.

PERGOVERIS contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et donc est essentiellement dépourvu de sodium.

Solution de PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI:75 UI]) pour injection à l'aide d'un stylo prérempli

PERGOVERIS est une solution limpide et incolore ou légèrement jaunâtre avec un pH de 6,5 à 7,5. La solution est présentée en cartouches de verre incolore de 3 ml [verre borosilicate de type 1, un bouchon de piston gris de bromobutyl et un embout avec bouchon de caoutchouc gris (sans latex) septum et aluminium] préassemblés dans un stylo prérempli.

Chaque stylo multidose prérempli contient l'un ou l'autre de ce qui suit :

- 300 UI (équivalent à 22 microgrammes) de follitropine alpha (hFSH-r) et 150 UI (équivalent à 6 microgrammes) de lutropine alpha (hLH-r) dans 0,48 ml de solution et peut fournir deux doses de PERGOVERIS 150 UI/75 UI;
- 450 UI (équivalent à 33 microgrammes) de follitropine alpha (hFSH-r) et 225 UI (équivalent à 9 microgrammes) de lutropine alpha (hLH-r) dans 0,72 ml de solution et peut fournir trois doses de PERGOVERIS 150 UI/75 UI;
- 900 UI (équivalent à 66 microgrammes) de follitropine alpha (hFSH-r) et 450 UI (équivalent à 18 microgrammes) de lutropine alpha (hLH-r) dans 1,44 ml de solution et peut fournir six doses de PERGOVERIS 150 UI/75 UI;

Le produit est offert en emballages de :

- 1 stylo prérempli de PERGOVERIS 300 UI/150 UI et 5 aiguilles d'injection.
- 1 stylo prérempli de PERGOVERIS 450 UI/225 UI et 7 aiguilles d'injection.
- 1 stylo prérempli de PERGOVERIS 900 UI/450 UI et 14 aiguilles d'injection.

Certains des formats peuvent ne pas être commercialisés.

Excipients (300 UI/150 UI) : saccharose, monochlorhydrate d'arginine, phénol, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, poloxamère 188, méthionine, acide phosphorique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

Excipients (450 UI/225 UI) : saccharose, monochlorhydrate d'arginine, phénol, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, poloxamère 188, méthionine, acide phosphorique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

Excipients (900 UI/450 UI) : saccharose, monochlorhydrate d'arginine, phénol, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, poloxamère 188, méthionine, acide phosphorique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES****Substance médicamenteuse**

Nom propre : follitropine alpha (150 UI) et lutropine alpha (75 UI)

Nom chimique : hormone folliculostimulante humaine recombinée (FSHh-r)/hormone lutéinisante humaine recombinée (hLH-r)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

follitropine alpha

Formule moléculaire : C₉₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆

Masse moléculaire relative : sous-unité α : 14 kDa; sous-unité β :

17 kDa

lutropine alpha

Formule moléculaire : C₁₀₁₄H₁₆₀₉N₂₈₇O₂₉₄S₂₇

Masse moléculaire relative : sous-unité α : 14 kDa; sous-unité β :

15 kDa

Formule de structure : ***follitropine alpha***

Séquence d'acides aminés de la sous-unité α de la hFSH-r

1 Ala-Pro-Asp-Val-Gln-Asp-Cys-Pro-Glu-Cys
 11 Thr-Leu-Gln-Glu-Asn-Pro-Phe-Phe-Ser-Gln
 21 Pro-Gly-Ala-Pro-Ile-Leu-Gln-Cys-Met-Gly
 31 Cys-Cys-Phe-Ser-Arg-Ala-Tyr-Pro-Thr-Pro
 41 Leu-Arg-Ser-Lys-Lys-Thr-Met-Leu-Val-Gln
 51 Lys-Asn-Val-Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Cys-Cys
 61 Val-Ala-Lys-Ser-Tyr-Asn-Arg-Val-Thr-Val
 71 Met-Gly-Gly-Phe-Lys-Val-Glu-Asn-His-Thr
 81 Ala-Cys-His-Cys-Ser-Thr-Cys-Tyr-Tyr-His
 91 Lys-Ser

Séquence d'acides aminés de la sous-unité β de la hFSH-r

1 Asn-Ser-Cys-Glu-Leu-Thr-Asn-Ile-Thr-Ile
 11 Ala-Ile-Glu-Lys-Glu-Glu-Cys-Arg-Phe-Cys
 21 Ile-Ser-Ile-Asn-Thr-Thr-Trp-Cys-Ala-Gly
 31 Tyr-Cys-Tyr-Thr-Arg-Asp-Leu-Val-Tyr-Lys
 41 Asp-Pro-Ala-Arg-Pro-Lys-Ile-Gln-Lys-Thr
 51 Cys-Thr-Phe-Lys-Glu-Leu-Val-Tyr-Glu-Thr

61 Val-Arg-Val-Pro-Gly-Cys-Ala-His-His-Ala
 71 Asp-Ser-Leu-Tyr-Thr-Tyr-Pro-Val-Ala-Thr
 81 Gln-Cys-His-Cys-Gly-Lys-Cys-Asp-Ser-Asp
 91 Ser-Thr-Asp-Cys-Thr-Val-Arg-Gly-Leu-Gly
 101 Pro-Ser-Tyr-Cys-Ser-Phe-Gly-Glu-Met-Lys
 111 Glu

Asn : site de N-glycosylation

lutropine alpha

Séquence d'acides aminés de la sous-unité α de la hLH-r

1 Ala-Pro-Asp-Val-Gln-Asp-Cys-Pro-Glu-Cys
 11 Thr-Leu-Gln-Glu-Asn-Pro-Phe-Phe-Ser-Gln
 21 Pro-Gly-Ala-Pro-Ile-Leu-Gln-Cys-Met-Gly
 31 Cys-Cys-Phe-Ser-Arg-Ala-Tyr-Pro-Thr-Pro
 41 Leu-Arg-Ser-Lys-Lys-Thr-Met-Leu-Val-Gln
 51 Lys-Asn-Val-Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Cys-Cys
 61 Val-Ala-Lys-Ser-Tyr-Asn-Arg-Val-Thr-Val
 71 Met-Gly-Gly-Phe-Lys-Val-Glu-Asn-His-Thr
 81 Ala-Cys-His-Cys-Ser-Thr-Cys-Tyr-Tyr-His
 91 Lys-Ser

Séquence d'acides aminés de la sous-unité β de la hLH-r

1 Ser-Arg-Glu-Pro-Leu-Arg-Pro-Trp-Cys-His
 11 Pro-Ile-Asn-Ala-Ile-Leu-Ala-Val-Glu-Lys
 21 Glu-Gly-Cys-Pro-Val-Cys-Ile-Thr-Val-Asn
 31 Thr-Thr-Ile-Cys-Ala-Gly-Tyr-Cys-Pro-Thr
 41 Met-Met-Arg-Val-Leu-Gln-Ala-Val-Leu-Pro
 51 Pro-Leu-Pro-Gln-Val-Val-Cys-Thr-Tyr-Arg
 61 Asp-Val-Arg-Phe-Glu-Ser-Ile-Arg-Leu-Pro
 71 Gly-Cys-Pro-Arg-Gly-Val-Asp-Pro-Val-Val
 81 Ser-Phe-Pro-Val-Ala-Leu-Ser-Cys-Arg-Cys
 91 Gly-Pro-Cys-Arg-Arg-Ser-Thr-Ser-Asp-Cys
 101 Gly-Gly-Pro-Lys-Asp-His-Pro-Leu-Thr-Cys
 111 Asp-His-Pro-Gln-Leu-Ser-Gly-Leu-Leu-Phe
 121 Leu

Asn : site de N-glycosylation

Propriétés physicochimiques :

follitropine alfa

La substance médicamenteuse hFSH-r est formée de deux

composantes protéiques non identiques et sans liaison covalente appelées sous-unités α et β . La sous-unité α est composée de 92 acides aminés porteurs de deux groupements glucidiques liés à Asn-52 et à Asn-78. La sous-unité β est composée de 111 acides aminés porteurs de deux groupements glucidiques liés à Asn-7 et à Asn-24. La hFSH-r est obtenue à partir d'une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois qui a été modifiée par l'ajout de gènes humains codant les chaînes α et β de la FSH.

lutropine alpha

La substance médicamenteuse de la hLH-r est une glycoprotéine hétérodimérique, formée de deux sous-unités non identiques non liées par covalence, appelées sous-unité α et sous-unité β . La sous-unité α est composée de 92 acides aminés porteurs de deux fractions glucidiques liées à l'Asn aux sites 52 et 78. La sous-unité β est composée de 121 acides aminés porteurs d'une seule fraction glucidique liée à l'Asn au site 30.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et plan de l'essai

L'efficacité clinique de la lutropine alpha (LUVERIS) administrée conjointement avec la follitropine alpha (GONAL-f) a été montrée dans le cadre de six études cliniques menées auprès de 170 femmes ayant subi 285 cycles de stimulation ovarienne en vue d'une analyse de l'efficacité. Dans toutes les études, les sujets étaient des femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH). Quatre des essais n'ont été menés qu'auprès de patientes atteintes d'HH et présentant une insuffisance grave en LH (taux inférieur à 1,2 UI/mL) et les deux autres comprenaient un sous-groupe de patientes présentant une insuffisance grave en LH. Les patientes étaient âgées de 20 à 40 ans.

Les patientes ont reçu des doses sous-cutanées quotidiennes de lutropine alpha de 25 à 225 UI en plus d'injections sous-cutanées quotidiennes de 75 à 150 UI de GONAL-f (follitropine alpha pour injection).

Tous les essais cliniques ont été effectués afin d'évaluer le composant médicamenteux lutropine alpha quand il est administré à une population de patientes atteintes d'HH conjointement avec de la follitropine alpha en vue d'une stimulation ovarienne. Il est possible d'obtenir de plus amples renseignements au sujet de chaque essai dans les monographies de LUVERIS et de GONAL-f.

Parmi les 148 femmes participant aux études qui ont reçu une dose non nulle de lutropine alfa, 102 ont reçu la dose de 150 UI de hFSH-r : 75 UI de hLH-r pendant au moins un cycle. Dans environ la moitié de ces cycles, les injections ont été administrées sous forme d'injection unique des deux composants médicamenteux mélangés. Parmi les 170 femmes participant à un essai (y compris celles qui n'avaient reçu que de la hFSH-r), 119 étaient atteintes d'HH et présentaient une insuffisance grave en LH.

Le Tableau 4 ci-dessous présente les détails de ces études.

Tableau 4 : Sommaire des données démographiques des patientes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique participant aux essais cliniques

Numéro de l'étude	de	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	de	Âge moyen (écart)
6253 ³		Étude de phase II/III multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, comparative, avec contrôle parallèle, visant à établir la dose	Lutropine alpha à 0 UI, 25 UI, 75 UI ou 225 UI/jour SC pendant au plus 20 jours Lutropine alpha 0 UI Lutropine alpha 25 UI Lutropine alpha 75 UI Lutropine alpha 225 UI	9 11 10	8	28,7 (20 – 35)
6905 ⁴		Étude de phase II/III multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire,	Lutropine alpha à 0 UI, 25 UI, 75 UI ou 225 UI/jour SC pendant au plus 21 jours	11	9	30,5 (22 – 40)

	comparative, avec contrôle parallèle, visant à établir la dose	Lutropine alpha 0 UI Lutropine alpha 25 UI Lutropine alpha 75 UI Lutropine alpha 225 UI	11 9	
7798	Étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, visant à établir la dose	Lutropine alpha 75 UI, 150 UI ou 225 UI/jour SC pendant au plus 21 jours Lutropine alpha 75 UI Lutropine alpha 150 UI Lutropine alpha 225 UI	5 5	5 29 (20 – 34)
8297 ⁵	Étude de phase III multicentrique comparative non	Lutropine alpha 75 UI/jour SC pendant au plus 21 jours	38	30 (25 – 40)
21008 ⁶	Étude de phase III multicentrique, avec répartition aléatoire, contrôlée, à double insu	Lutropine alpha 0 UI ou 75 UI/jour SC pendant au plus 14 jours	13 26	30 (21 – 39)
21415 ⁷	Étude de phase III multicentrique ouverte et non comparative	Lutropine alpha 75 UI/jour SC pendant au plus 14 jours	31 (11 sujets n'ayant jamais reçu de LH : poursuite de l'étude 21008)	30,5 (21 – 40)

Dans tous les essais, le paramètre d'évaluation principal était le développement folliculaire, qui était caractérisé de la manière suivante :

- (i) Au moins 1 follicule dont le diamètre moyen était $\geq 17 - 18$ mm;
- (ii) Niveau sérique préovulatoire de E2 $\geq 109 - 200$ pg/mL; et
- (iii) Niveau de P4 dans la phase lutéale moyenne $\geq 7,9 - 10$ ng/mL (25 – 30 nmol/L).

Les écarts cités ci-dessus représentent l'ensemble du programme d'essais cliniques; les critères variaient à l'intérieur de ces limites selon le protocole de l'essai. Consulter la section Références pour obtenir plus de détails sur chaque essai.

Dans certains essais, les patientes présentant un risque de SHO étaient enregistrées comme ayant présenté un développement folliculaire attendu en dépit du report de l'administration d'hCG ou du fait qu'elles ne répondaient pas à tous les critères ci-dessus. Cela était précisé à l'avance dans certains des essais. Le critère de réussite de tous les essais était la survenue d'une grossesse, sans égard à la satisfaction des critères ci-dessus.

Bien que le risque de présenter un SHO puisse correspondre à un effet indésirable précoce autant qu'à un développement folliculaire attendu, il n'est pas un facteur indiquant un développement propice à la survenue d'une grossesse, puisque le déclenchement de l'ovulation par l'hCG serait alors reporté et le cycle annulé. En raison de la variabilité de l'interprétation du « risque de SHO », les résultats ci-dessous comprennent les taux de développement folliculaire attendu avec et sans que ce critère intervienne.

Résultats des études

Le Tableau 5 présente les données des six études quant au paramètre d'évaluation principal d'efficacité.

Tableau 5 : Paramètre d'évaluation principal, développement folliculaire en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique

	Études 21008, 21415, 6905, 6253, 7798 et 8297				
	Follitropine alpha à 150 UI/jour plus dose quotidienne de lutropine alpha de :				
	0 UI (placebo)	25 UI	75 UI	150 UI	225 UI
Patientes	33	17	102*	5	24
Patientes présentant une insuffisance grave en LH	25	13	57	5	19
Nbre de cycles**	32	16	192	14	31
Développement folliculaire (risque de SHO exclu)	7 (21.9%)	9 (56.2%)	112 (58,3 %)	4 (28.6%)	18 (58.1%)
Développement folliculaire (risque de SHO inclus)	10 (31,2 %)	11 (68.8%)	143 (74,5 %)	6 (42,9 %)	22 (71.0%)

* Comprend 11 patientes n'ayant jamais reçu de LH provenant de l'étude 21008 et poursuivant avec l'étude 21415.

** Le paramètre d'évaluation principal des études 6905 et 6253 n'a été évalué que pour le cycle A. Dans les études 7798, 8297, 21008 et 21415, l'évaluation du paramètre d'évaluation principal a porté sur tous les cycles.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique humaine

L'interaction pharmacocinétique entre la lutropine alpha et la follitropine alpha a été évaluée chez des sujets en bonne santé dont la fonction hypophysaire avait été régulée à la baisse par l'administration d'un agoniste de la GnRH (ZOLADEX) en comparant la FSH ou la LH administrées individuellement avec l'association à dose fixe (rapport FSH-LH de 2:1) des deux agents. Les résultats ont montré que les paramètres pharmacocinétiques de l'ASC_{0-dern}, de la C_{max} et du T_{max} étaient similaires pour les administrations individuelles de FSH (à la dose de 300 UI, étude 23718) ou de LH (à la dose de 450 UI, étude 23722) et l'administration conjointe des deux composants selon un rapport de 2:1 (FSH/LH) (voir les Figures 3 et 4 ci-dessous).

Figure 3 Étude 23718 : Courbes des concentrations sériques de FSH en fonction du temps après administration par voie sous-cutanée de 300 UI de hFSH-r (GONAL-f, le produit de référence) comparativement à la hFSH-r en association fixe avec 150 UI de hLH-r (n = 35), échelle linéaire

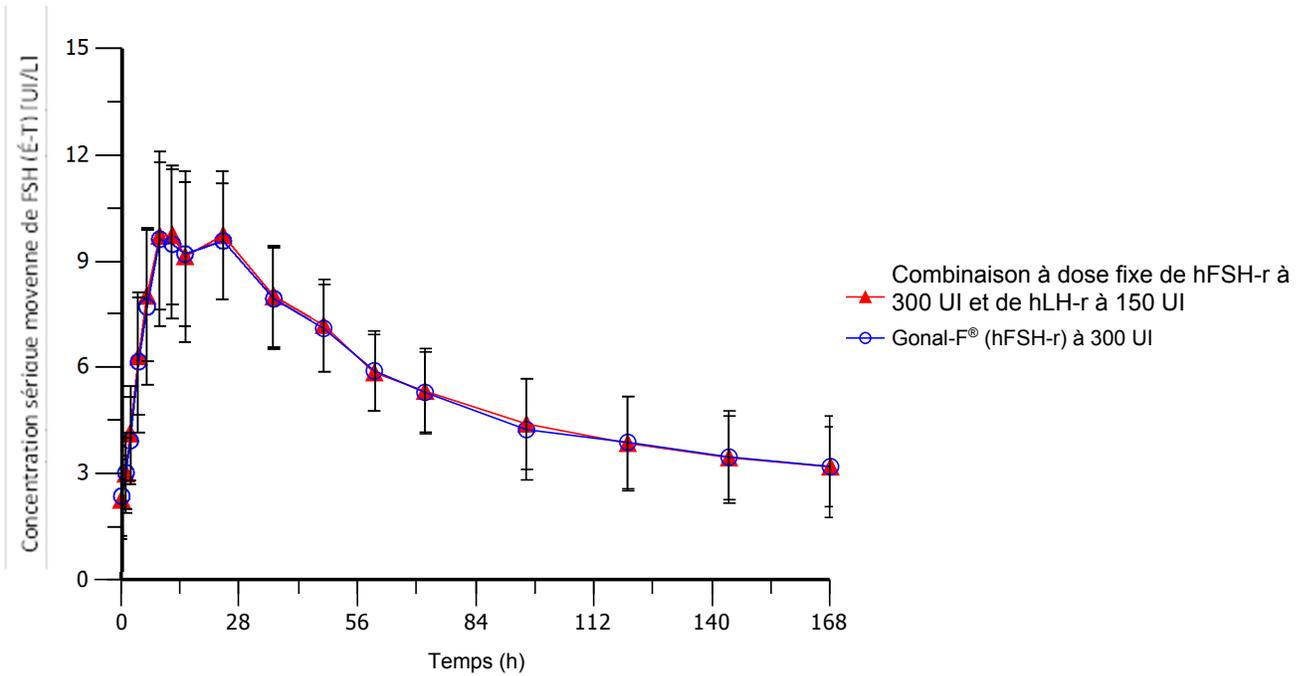
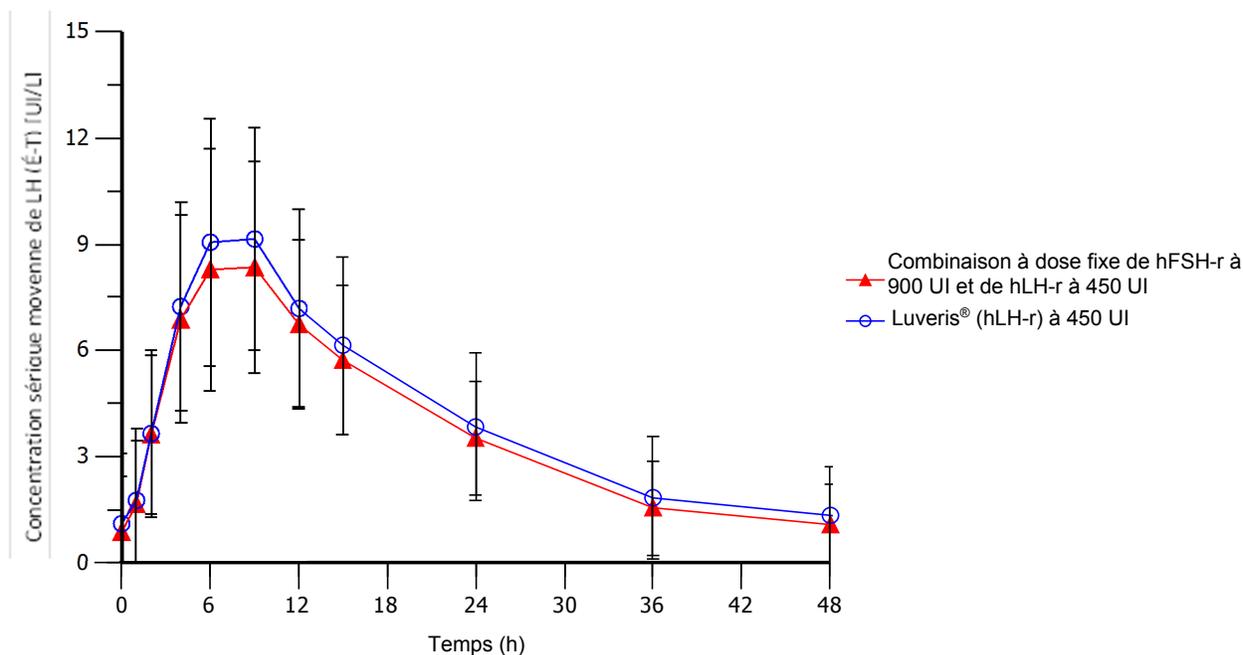


Figure 4 Étude 23722 : Courbes des concentrations sériques de LH en fonction du temps après l'administration par voie sous-cutanée de 450 UI de hLH-r (LUVERIS, le produit de référence) comparativement à la hLH-r en association fixe avec 900 UI de hFSH-r (n = 35), échelle linéaire



Étude

L'étude EMR200031-002 a évalué la pharmacocinétique (PK) de la proportionnalité de la dose de hFSH-r après l'administration par voie sous-cutanée de PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha pour injection [150 UI :75UI]) aux doses de 300 UI, de 450 UI et de 900 UI de hFSH-r chez des femmes ménopausées en bonne santé dont la fonction hypophysaire avait été régulée à la baisse. Pour la FSH, on a montré la proportionnalité de la dose à partir des résultats de l'analyse statistique des paramètres pharmacocinétiques suivants : C_{max} , ASC_{0-t} et $ASC_{0-\infty}$.

Pour obtenir plus de renseignements sur la bioéquivalence de PERGOVERIS sous forme de poudre pour injection et de l'administration conjointe de FSH et de LH et sur les profils pharmacocinétiques de la FSH et de la LH, consulter la PARTIE I : MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacocinétique, et les renseignements posologiques de GONAL-f et de LUVERIS

Pour obtenir plus de renseignements sur la bioéquivalence de PERGOVERIS sous forme de poudre pour injection et de PERGOVERIS sous forme de solution pour injection à l'aide d'un stylo prérempli, consulter la PARTIE I : MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TOXICOLOGIE

Une étude de tolérance locale menée sur le lapin blanc de Nouvelle-Zélande (étude IMP 23595) a été réalisée avec PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI :75 UI]) sous forme de poudre pour solution (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI:75 UI]) en vue d'évaluer la tolérabilité de l'administration unique et répétée d'une dose selon un volume et une concentration cliniquement pertinents du produit d'association (150 UI de hFSH-r + 75 UI de hLH-r dans 1 ml d'eau pour injection). L'étude n'a pas révélé de réactions locales notables.

Une étude de tolérance locale utilisant la solution injectable de PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI :75 UI]) a été réalisée chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande pour évaluer la tolérabilité après l'administration unique et répétée d'une dose selon un volume et une concentration cliniquement pertinents (attendus dans l'usage clinique ou adoptés dans l'étude de la bioéquivalence chez des volontaires de sexe féminin en bonne santé, Étude EMR200061-006). PERGOVERIS sous forme liquide n'a pas provoqué d'altérations liées à l'élément test aux sites d'injection.

RÉFÉRENCES

1. Delvigne A, Rozenberg S., 2003. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update*. 9(1):77-96.
2. Agostinetti R. Administration of follitropin alfa and lutropin alfa combined in a single injection: a feasibility assessment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7(48):1-5.
3. The European Recombinant Human LH Study Group, 1998. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicle development in LH and FSH deficient anovulatory women: a dose finding study. *J Clin Endocrinol Metab*; 83(5) 1507-14.
4. O’Dea L, O’Brien F, Currie K, Hemsey G., 2008. Follicular development induced by recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect. *Curr Med Res Opin*. 24(10):2785-93.
5. Burgués S¹; Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism, 2001. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod*.16(12):2525-32.
6. Shoham Z¹, Smith H, Yeko T, O’Brien F, Hemsey G, O’Dea L., 2008. Recombinant LH (lutropin alfa) for the treatment of hypogonadotropic women with profound LH deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-efficacy study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 69(3):471-8.
7. Kaufmann R, Dunn R, Vaughn T, Hughes G, O’Brien F, Hemsey G, Thomson B, O’Dea LS., 2007. Recombinant human luteinizing hormone, lutropin alfa, for the induction of follicular development and pregnancy in profoundly gonadotrophin-deficient women. *Clin Endocrinol* 67(4):563-9.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrPERGOVERIS^{MD}

follitropine alpha/lutropine alpha pour injection
(150 UI : 75 UI)

Poudre et diluant pour préparation injectable

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PERGOVERIS et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à PERGOVERIS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Qu'est-ce que PERGOVERIS ?

PERGOVERIS est une combinaison de GONAL-f et LUVERIS dans une dose fixe de 150 UI de FSH et 75 UI de LH. Avant le traitement avec PERGOVERIS, les patients doivent être informés de la durée du traitement et du besoin de surveillance.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

PERGOVERIS est indiqué pour la stimulation du développement folliculaire chez les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope avec un déficit sévère de l'hormone lutéinisante ($LH < 1,2$ UI/L) et un déficit de l'hormone folliculostimulante ($FSH \leq 5,0$ UI/L), et qui sont candidates à un traitement concomitant aux hormones FSH et LH.

Le médicament doit uniquement être utilisé sous la stricte supervision d'un médecin.

Sa fonction :

Les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope ont les glandes pituitaires qui ne sécrètent pas d'hormone folliculostimulante (FSH) ni d'hormone lutéinisante (LH). Cela signifie que les follicules sont incapables de se développer et de mûrir; par conséquent, l'ovulation ne peut avoir lieu.

PERGOVERIS contient de la FSH ainsi que de la LH, et est utilisé pour stimuler la croissance folliculaire pour l'ovulation.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

Ne pas utiliser PERGOVERIS si vous présentez l'une des caractéristiques suivantes :

- Hypersensibilité à la follitropine alpha ou à la lutropine alpha (les substances actives), à l'un des excipients ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT de la monographie du produit
- Insuffisance ovarienne primaire ou anovulation avec des concentrations normales de la LH et de la FSH
- Dysfonctionnement de la thyroïde ou de la surrénale non maîtrisée
- Tumeurs hypothalamiques ou de la glande pituitaire
- Hypertrophie ovarienne ou kyste d'origine non définie
- Saignements gynécologiques d'origine non définie
- Tumeurs dépendant des hormones sexuelles de l'appareil génital et des organes connexes
- Grossesse en cours ou allaitement

Le médicament ne doit pas être utilisé lorsqu'une affection pouvant rendre impossible une grossesse normale existe, telle que :

- ménopause prématurée,
- malformation des organes reproducteurs,
- tumeurs particulières de l'utérus, y compris graves fibromes utérins.

Les ingrédients médicamenteux sont :

PERGOVERIS est une combinaison posologique fixe de 150 UI follitropine alpha (GONAL-f) et de 75 UI lutropine alpha (LUVERIS). Ces hormones appartiennent à la famille des gonadotrophines et sont produites dans des laboratoires à l'aide de techniques spéciales de l'ADN recombinant.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Saccharose, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, méthionine, polysorbate 20, acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium.

Le diluant est l'eau pour les préparation injectable.

Pour une liste complète des ingrédients non médicamenteux, voir la Partie I de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

PERGOVERIS se présente sous forme de poudre et diluant pour une solution injectable.

La poudre est une pastille blanche lyophilisée.

Le diluant est une solution limpide et incolore.

Le produit est offert en emballages de 1, 3 et 10 flacons avec le nombre correspondant de flacons de diluant. Certains des formats peuvent ne pas être commercialisés.

Un flacon de poudre contient 150 UI de follitropine alpha et 75 UI de lutropine alpha. Un flacon de diluant contient 1 ml d'eau pour une préparation injectable.

PERGOVERIS est aussi offert en stylo prérempli multidose (voir la monographie de produit pour plus de renseignements).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**AVANT d'utiliser PERGOVERIS :**

Si vous souffrez de la porphyrie, qui est un groupe de troubles héréditaires (un trouble qui peut être transmis des parents aux enfants), vous devez en informer votre médecin, puisque l'utilisation de certains médicaments peut déclencher une attaque de la maladie. Si vous constatez que votre peau devient fragile et que des cloques se forment facilement (surtout sur les zones qui sont fréquemment exposées au soleil) ou que vous éprouvez des douleurs à l'estomac ou dans les membres, vous devez en informer votre médecin qui pourrait vous recommander l'interruption du traitement.

Ce traitement augmente votre risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) (voir la section EFFETS SECONDAIRES). Le traitement par PERGOVERIS cause rarement un SHO important, à moins que le médicament utilisé pour induire la maturation folliculaire finale (qui contient de la gonadotrophine chorionique humaine, ou hCG) soit administré. Il est donc prudent de refuser l'administration de hCG dans les cas où un SHO se développe et de ne pas avoir de rapports sexuels. Vous devez utiliser des méthodes de barrière pendant au moins quatre jours.

Si vous êtes à risque d'accidents thromboemboliques (formation d'un caillot de sang veineux ou artériel), à cause de vos antécédents personnels ou de ceux de votre famille, le traitement avec des gonadotrophines, comme la grossesse elle-même, peut en augmenter davantage le risque. Si vous pensez que vous pourriez présenter un tel risque, veuillez en discuter avec votre médecin.

Chez les patientes qui subissent une stimulation ovarienne, l'incidence de grossesses et naissances multiples est accrue par rapport à la conception naturelle.

La fréquence des avortements spontanés est plus élevée que dans la population normale, mais elle est similaire au taux recensé dans l'ensemble chez les femmes qui présentent des problèmes de fertilité.

Les femmes qui ont des antécédents de maladie tubaire sont à risque d'une grossesse extra-utérine (grossesse au cours de laquelle l'embryon est implanté en dehors de l'utérus), que la grossesse ait été obtenue par une conception spontanée ou par traitements fertilisants.

On a rapporté des tumeurs de l'ovaire et d'autres organes reproducteurs, bénignes et malignes, chez des femmes qui ont suivi de multiples régimes posologiques pour des traitements fertilisants.

Il y a eu des rapports isolés de réactions allergiques sans gravité au PERGOVERIS. Si vous avez présenté ce type de réaction à des médicaments similaires, veuillez en informer votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris ceux obtenus sans une ordonnance.

Le PERGOVERIS ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres médicaments dans la même injection, à l'exception de la follitropine alpha, si prescrit par votre médecin. Le PERGOVERIS peut être mélangé à de la follitropine alpha dans la même seringue et administré en une seule injection.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**Dose habituelle :**

Prenez toujours le PERGOVERIS exactement comme indiqué par votre médecin ou votre professionnel de la santé (PS). Vous devriez vérifier avec votre médecin ou votre PS si vous avez des doutes. En vous faisant guider par un professionnel, vous pouvez apprendre à faire vos propres injections, confortablement installée dans l'intimité de votre domicile.

Il est recommandé d'effectuer vos injections de PERGOVERIS à peu près à la même heure chaque jour.

La dose habituelle correspond à un flacon de PERGOVERIS pris tous les jours pendant un maximum de trois semaines. D'après votre réponse, votre médecin peut augmenter votre dose de follitropine alpha, généralement de 37,5 à 75 UI, à intervalles de 7 à 14 jours.

Lorsque la réponse désirée a été obtenue, une seule injection de hCG est administrée de 24 à 48 heures suivant la dernière injection de PERGOVERIS. Il est recommandé d'avoir des rapports sexuels le jour même et le jour suivant l'administration de hCG. Autrement, une insémination intra-utérine (IIU) ou une *fécondation in vitro* (FIV) peut être effectuée.

Si une réaction excessive se produit, le traitement doit être interrompu et il ne faut pas administrer de hCG (voir la section EFFETS SECONDAIRES). Pour le cycle suivant, votre médecin peut vous prescrire de la follitropine alpha à une dose plus faible que celle utilisée lors du cycle précédent.

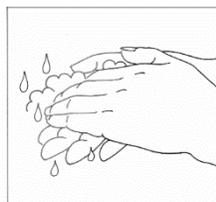
Chaque traitement est personnalisé. Le vôtre a été soigneusement élaboré pour vous par votre médecin selon vos besoins particuliers. Il est très important que vous vous présentiez à vos rendez-vous et suiviez les instructions de votre médecin, en particulier en ce qui concerne la quantité et la fréquence des médicaments que vous prenez.

Voie d'administration

PERGOVERIS est prévu pour un usage sous-cutané, ce qui signifie qu'il est administré par injection sous la peau. Chaque flacon est destiné à un usage unique.

Si vous vous administrez PERGOVERIS, veuillez lire attentivement les instructions suivantes :

- Lavez-vous les mains. Il est important que vos mains et les accessoires que vous utilisez soient aussi propres que possible.



- Rassemblez et étalez sur une surface propre tout ce dont vous avez besoin :

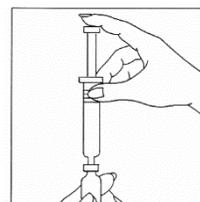
- un flacon contenant du PERGOVERIS (poudre) (ou tel qu'indiqué par votre médecin)
- un flacon de diluant (liquide)
- trois tampons d'alcool
- une seringue
- une aiguille pour mélanger (longue)
- une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée (courte)
- un contenant pour objets tranchants (qui peut être fourni par votre clinique ou votre pharmacien)

ASPIRER LE DILUANT À PARTIR DU FLACON

Retirez le capuchon protecteur du flacon qui contient le diluant. Utilisez un tampon d'alcool pour nettoyer le bouchon en caoutchouc et l'anneau métallique. Jetez le tampon d'alcool.

Retirez la seringue de son emballage et retirez doucement le bouchon de la longue aiguille à mélanger, en prenant soin que l'aiguille n'entre en contact avec aucune autre surface. Tirez sur le piston jusqu'à ce qu'il soit sur la ligne à côté du chiffre qui indique la quantité de diluant que vous devez prélever tel que préconisé par votre professionnel de la santé (par exemple : 1 cc).

Placez le flacon de diluant sur une surface propre et plane. Enfoncez l'aiguille dans le centre du bouchon en caoutchouc placé sur le flacon. Poussez ensuite le piston à fond.



Tout en conservant l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon en dirigeant la tête vers le bas. Vérifiez que la pointe de l'aiguille se trouve dans le liquide. Faites bien attention à couvrir complètement la pointe de l'aiguille avec le liquide avant de tirer sur le piston. Tirez lentement sur le piston jusqu'à ce que vous voyiez la quantité requise de diluant dans la seringue. Jetez le flacon qui contient le diluant inutilisé dans un contenant pour objets tranchants. Avec précaution, remettez le capuchon sur l'aiguille et placez la seringue sur une surface propre.

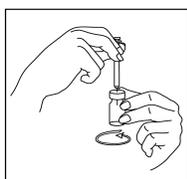
MÉLANGER LE MÉDICAMENT POUR INJECTION

Retirez le capuchon protecteur placé sur le flacon de poudre de PERGOVERIS. Utilisez un tampon d'alcool pour

nettoyer le bouchon en caoutchouc et l'anneau métallique. Jetez le tampon d'alcool.

Prenez la seringue qui contient le diluant et retirez le capuchon avec précaution. Enfoncez l'aiguille dans le centre du bouchon en caoutchouc placé sur le flacon de poudre PERGOVERIS. Injectez lentement le diluant dans le flacon de poudre en appuyant sur le piston.

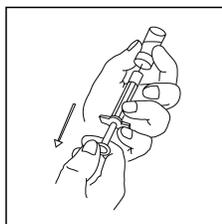
En laissant l'aiguille dans le flacon, faites doucement tourner le flacon entre vos doigts jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas agiter. Vérifiez que la solution est limpide et incolore. Ne pas utiliser si la solution est trouble, décolorée ou contient des particules.



ASPIRER LE MÉDICAMENT

Lorsque la poudre est dissoute, retournez le flacon et aspirez doucement tout le contenu du flacon dans la seringue, en veillant à ne pas faire sortir le piston de la seringue. Faire basculer doucement le flacon peut aider.

Faites bien attention à couvrir complètement la pointe de l'aiguille avec le liquide avant de tirer sur le piston.

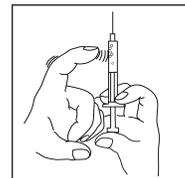


CHANGER L'AIGUILLE

Tenez la seringue, l'aiguille dirigée vers le haut. Créez un petit espace dans la partie supérieure du cylindre en tirant doucement sur le piston. Remplacez le capuchon sur l'aiguille avec précaution, puis faites tourner et retirez l'aiguille à mélanger. Remplacez la longue aiguille à mélanger par la courte aiguille fine pour l'injection. Faites tourner pour la fixer et tirer pour enlever le capuchon.

Tenez la seringue avec l'aiguille vers le haut et tapotez doucement la seringue afin que, s'il y a de grosses bulles

d'air, elles se dirigent vers la partie supérieure.



S'il y a présence de grosses bulles d'air, poussez doucement le piston vers le haut jusqu'à ce qu'une petite goutte de liquide apparaisse à l'extrémité de l'aiguille. Remplacez le capuchon sur l'aiguille. Placez la seringue sur une surface propre.

Ne vous en faites pas si vous ne parvenez pas à éliminer les très petites bulles d'air; elles ne sont pas nuisibles.

PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

Choisissez le site d'injection (p. ex., partie avant des cuisses, ventre). Choisissez un site différent chaque jour. Essayez la zone choisie avec un tampon d'alcool en nettoyant une surface d'environ 5 cm x 5 cm (une surface de la taille d'un sachet de thé). Posez le côté usagé du tampon près de votre surface de travail ou sur la pochette du tampon d'alcool.

INJECTION DU MÉDICAMENT

Prenez la seringue et enlevez le capuchon protecteur de l'aiguille. À l'aide de la main avec laquelle vous écrivez, tenez la seringue comme un crayon, ou comme si vous vouliez « lancer une fléchette ». De l'autre main, pincez doucement la peau de façon à créer un bourrelet au site d'injection. Enfoncez l'aiguille à un angle de 90° comme si vous « lanciez une fléchette ». (Vous devez exercer peu de force, mais faire un mouvement rapide).

Injectez la solution en poussant doucement sur le piston avec votre index. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution. Tandis que vous relâchez la peau, retirez directement l'aiguille en la tenant droite. Nettoyez la peau avec le côté propre du tampon d'alcool à l'aide d'un mouvement circulaire. En cas de suintement mineur, vous pourriez devoir appliquer une légère pression.

JETER TOUS LES ACCESSOIRES UTILISÉS

Lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement toutes les aiguilles et la seringue (sans remettre le capuchon protecteur de l'aiguille) dans le contenant prévu à cet effet.

Surdosage :

Les effets d'un surdosage de PERGOVERIS sont inconnus, néanmoins on pourrait s'attendre à ce qu'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne se produise, celui-ci sera décrit plus loin dans la section EFFETS SECONDAIRES. Toutefois, cela se produira uniquement en cas d'administration de hCG.

Si vous avez accidentellement injecté trop de PERGOVERIS, communiquez avec votre médecin, service hospitalier d'urgence ou Centre antipoison régional immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de PERGOVERIS, ne prenez pas une double dose. Veuillez communiquer avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, le PERGOVERIS peut provoquer des effets secondaires, bien que tout le monde ne les ressent pas forcément.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés sont douleurs abdominales, douleurs pelviennes, douleurs aux seins, constipation, dysménorrhée (règles douloureuses), flatulence (gaz intestinaux ou dans l'estomac), maux de tête, nausées et réactions locales au site d'injection (douleur, rougeur, démangeaisons, bleus, inflammation ou irritation).

Prendre du PERGOVERIS peut présenter des risques liés au développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Signes avant-coureurs du développement du SHO : douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements et gain de poids. Puisque le SHO se développe rapidement, si vous ressentez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Dans des cas graves, mais rares, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec des ovaires clairement hypertrophiés peut inclure l'accumulation de liquide dans l'abdomen ou le thorax, mais également des complications thromboemboliques (coagulation anormale du sang) plus graves. Dans de rares cas, des complications thromboemboliques peuvent également se présenter indépendamment du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Compte tenu de ce qui précède, afin d'éviter de tels événements, lorsque la réponse ovarienne s'avère excessive, le traitement par le PERGOVERIS doit être interrompu par votre médecin et le traitement par hCG doit être abandonné.

Des cas isolés de réactions allergiques sans gravité au PERGOVERIS ont été signalés.

Une grossesse extra-utérine (embryon implanté en dehors de l'utérus) peut survenir, surtout chez les femmes qui ont des antécédents de maladie/cicatrices dans les trompes de Fallope.

Si vous éprouvez des effets secondaires graves, ou si vous remarquez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette brochure, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise du PERGOVERIS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C. Ne pas congeler. Conserver le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

À conserver hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser le PERGOVERIS après la date d'expiration qui est indiquée sur le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas utiliser le PERGOVERIS si vous remarquez des signes visibles de détérioration.

Ne pas administrer la solution reconstituée si elle contient des particules ou si elle ne s'avère pas limpide.

Le médicament doit être administré immédiatement après sa reconstitution.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés par les eaux usées ni par les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à la prise de produits médicaux au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Effectuez le signalement en ligne sur <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- Téléphonnez sans frais au 1 866 234-2345
- Remplissez un formulaire de signalement Canada Vigilance et :
 - Envoyez-le par télécopie sans frais au 1 866 678-6789, ou
 - Envoyez-le par courrier postal à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes déjà affranchies, le formulaire de signalement Canada Vigilance ainsi que les directives de signalement des effets indésirables se trouvent sur le site Web MedEffectMC Canada à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

REMARQUE : si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), <http://www.emdserono.ca/fr/index.html>, ou en téléphonant à EMD Serono au 1 800 387-8479.

Ce dépliant a été préparé par EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada

Dernière révision : décembre 2017

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrPERGOVERIS^{MD}
follitropine alpha/lutropine alpha injectable
(150 UI : 75 UI)

Solution pour injection à l'aide d'un stylo prérempli

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PERGOVERIS et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à PERGOVERIS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Qu'est-ce que PERGOVERIS ?

PERGOVERIS est une combinaison de GONAL-f et LUVERIS dans une dose fixe de 150 UI de FSH et 75 UI de LH. Avant le traitement avec PERGOVERIS, les patients doivent être informés de la durée du traitement et du besoin de surveillance.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

PERGOVERIS est indiqué pour la stimulation du développement folliculaire chez les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope avec un déficit sévère de l'hormone lutéinisante ($LH < 1,2 \text{ UI/L}$) et un déficit de l'hormone folliculostimulante ($FSH \leq 5,0 \text{ UI/L}$), et qui sont candidates à un traitement concomitant aux hormones FSH et LH.

Le médicament doit uniquement être utilisé sous la stricte supervision d'un médecin.

Sa fonction :

Les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope ont les glandes pituitaires qui ne sécrètent pas d'hormone folliculostimulante (FSH) ni d'hormone lutéinisante (LH). Cela signifie que les follicules sont incapables de se développer et de mûrir; par conséquent, l'ovulation ne peut avoir lieu.

PERGOVERIS contient de la FSH ainsi que de la LH, et est utilisé pour stimuler la croissance folliculaire pour l'ovulation.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

Ne pas utiliser PERGOVERIS si vous présentez les caractéristiques suivantes :

- Hypersensibilité à la follitropine alpha ou à la lutropine alpha (les substances actives), à l'un des excipients ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT de la monographie de produit
- Insuffisance ovarienne primaire ou anovulation avec des concentrations normales de la LH et de la FSH
- Dysfonctionnement de la thyroïde ou de la surrénale non maîtrisée
- Tumeurs hypothalamiques ou de la glande pituitaire
- Hypertrophie ovarienne ou kyste d'origine non définie
- Saignements gynécologiques d'origine non définie
- Tumeurs dépendant des hormones sexuelles de l'appareil génital et des organes connexes
- Grossesse en cours ou allaitement

Le PERGOVERIS ne doit pas être utilisé lorsqu'une affection pouvant rendre impossible une grossesse normale existe, telle que :

- ménopause prématurée,
- malformation des organes reproducteurs,
- tumeurs particulières de l'utérus, y compris graves fibromes utérins.

Les ingrédients médicamenteux sont :

PERGOVERIS est une combinaison posologique fixe de 150 UI follitropine alpha (GONAL-f) et de 75 UI lutropine alpha (LUVERIS). Ces hormones appartiennent à la famille des gonadotrophines et sont produites dans des laboratoires à l'aide de techniques spéciales de l'ADN recombinant.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Saccharose, monochlorhydrate d'arginine, phénol, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, poloxamère 188, méthionine, acide phosphorique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

Pour une liste complète des ingrédients non médicamenteux, voir la Partie 1 de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

PERGOVERIS est une solution injectable limpide et incolore ou légèrement jaunâtre offerte en stylos préremplis

qui peut contenir 2 doses, 3 doses ou 6 doses de 150 UI de follitropine alpha et 75 UI de lutropine alpha. Certains des formats peuvent ne pas être commercialisés.

PERGOVERIS vient également sous forme de poudre avec diluant pour préparation injectable (voir la monographie de produit pour plus de renseignements).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT D'UTILISER PERGOVERIS :

Si vous souffrez de la porphyrie, qui est un groupe de troubles héréditaires (un trouble qui peut être transmis des parents aux enfants), vous devez en informer votre médecin, puisque l'utilisation de certains médicaments peut déclencher une attaque de la maladie. Si vous constatez que votre peau devient fragile et que des cloques se forment facilement (surtout sur les zones qui sont fréquemment exposées au soleil) ou que vous éprouvez des douleurs à l'estomac ou dans les membres, vous devez en informer votre médecin qui pourrait vous recommander l'interruption du traitement.

Ce traitement augmente votre risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) (voir la section EFFETS SECONDAIRES). Le traitement par PERGOVERIS cause rarement un SHO important, à moins que le médicament utilisé pour induire la maturation folliculaire finale (qui contient de la gonadotrophine chorionique humaine, ou hCG) soit administré. Il est donc prudent de refuser l'administration de hCG dans les cas où un SHO se développe et de ne pas avoir de rapports sexuels. Vous devez utiliser des méthodes de barrière pendant au moins quatre jours.

Si vous êtes à risque d'accidents thromboemboliques (formation d'un caillot de sang veineux ou artériel), à cause de vos antécédents personnels ou de ceux de votre famille, le traitement avec des gonadotrophines, comme la grossesse elle-même, peut en augmenter davantage le risque. Si vous pensez que vous pourriez présenter un tel risque, veuillez en discuter avec votre médecin.

Chez les patientes qui subissent une stimulation ovarienne, l'incidence de grossesses et naissances multiples est accrue par rapport à la conception naturelle.

La fréquence des avortements spontanés est plus élevée que dans la population normale, mais elle est similaire au taux recensé dans l'ensemble chez les femmes qui présentent des problèmes de fertilité.

Les femmes qui ont des antécédents de maladie tubaire sont à risque d'une grossesse extra-utérine (grossesse au cours de laquelle l'embryon est implanté en dehors de l'utérus), que la grossesse ait été obtenue par une conception spontanée ou par traitements fertilisants.

On a rapporté des tumeurs de l'ovaire et d'autres organes reproducteurs, bénignes et malignes, chez des femmes qui ont suivi de multiples régimes posologiques pour des traitements fertilisants.

Il y a eu des rapports isolés de réactions allergiques sans gravité au PERGOVERIS. Si vous avez présenté ce type de réaction à des médicaments similaires, veuillez en informer votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris ceux obtenus sans une ordonnance.

Le PERGOVERIS ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres médicaments dans la même injection, mais peut être administré en même temps que la follitropine alpha dans une injection distincte, si prescrit par votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez toujours le PERGOVERIS exactement comme indiqué par votre médecin ou professionnel de la santé (PS). Vous devriez vérifier avec votre médecin ou votre PS si vous avez des doutes. En vous faisant guider par un professionnel, vous pouvez apprendre à faire vos propres injections confortablement installée dans l'intimité de votre domicile.

Il est recommandé d'effectuer vos injections de PERGOVERIS à peu près à la même heure chaque jour.

Un schéma thérapeutique commence par la dose recommandée de PERGOVERIS qui contient 150 UI de follitropine alpha et 75 UI de lutropine alpha. Il s'agit d'une dose de votre stylo prérempli. D'après votre réponse, votre médecin peut augmenter votre dose de follitropine alpha, généralement de 37,5 à 75 UI, à intervalles de 7 à 14 jours.

Lorsque la réponse désirée a été obtenue, une seule injection de hCG est administrée de 24 à 48 heures suivant la dernière

injection de PERGOVERIS. Il est recommandé d'avoir des rapports sexuels le jour même et le jour suivant l'administration de hCG. Autrement, une insémination intra-utérine (IIU) ou une fécondation *in vitro* (FIV) peut être effectuée.

Si une réaction excessive se produit, le traitement doit être interrompu et il ne faut pas administrer de hCG (voir la section EFFETS SECONDAIRES). Pour le cycle suivant, votre médecin peut vous prescrire de la follitropine alpha à une dose plus faible que celle utilisée lors du cycle précédent.

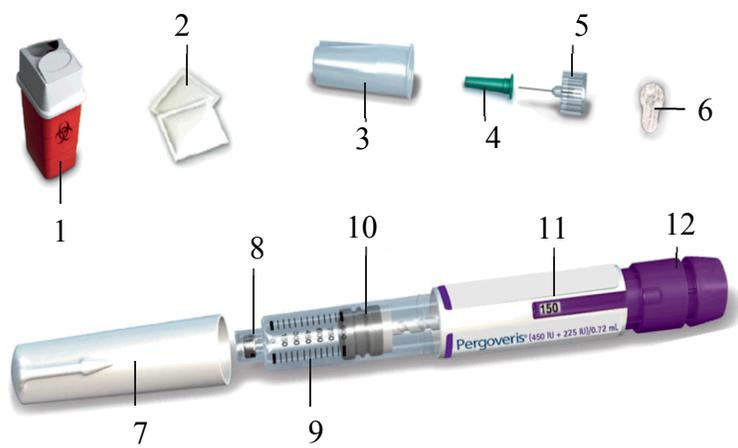
Chaque traitement est personnalisé. Le vôtre a été soigneusement élaboré pour vous par votre médecin selon vos besoins particuliers. Il est très important que vous vous présentiez à vos rendez-vous et suiviez les instructions de votre médecin, en particulier en ce qui concerne la quantité et la fréquence des médicaments que vous prenez.

Voie d'administration

PERGOVERIS est prévu pour un usage sous-cutané, ce qui signifie qu'il est administré par injection sous la peau.

Si vous vous administrez PERGOVERIS, veuillez lire attentivement les instructions suivantes :

Le stylo prérempli de PERGOVERIS et autres accessoires dont vous pouvez avoir besoin pour l'injection.



1. Contenant pour objets tranchants
2. Tampons d'alcool
3. Couvre-aiguille externe
4. Protecteur d'aiguille interne
5. Aiguille amovible

6. Film protecteur
7. Capuchon du stylo
8. Connecteur fileté
9. Porte-réservoir
10. Piston
11. Indicateur de dose
12. Bouton de dosage

1. Avant de commencer à utiliser le stylo prérempli de PERGOVERIS :

- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon. Il est important que vos mains et les accessoires que vous utilisez soient aussi propres que possible.

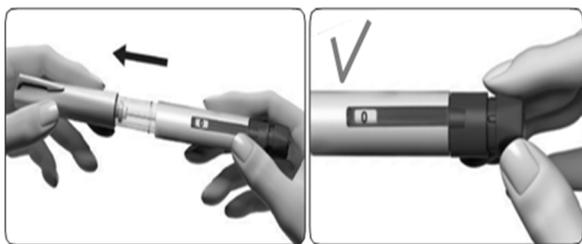


- Rassemblez et étalez sur une surface propre (p. ex., une table propre ou un comptoir de cuisine) tout ce dont vous avez besoin :
 - Stylo prérempli de PERGOVERIS
 - Une aiguille amovible pour l'injection
 - Tampons d'alcool
 - Contenant pour objets tranchants
- Vérifiez la **date d'expiration** sur l'étiquette. N'utilisez pas de médicament périmé.



2. Préparer votre stylo de PERGOVERIS pour l'injection

- Retirez le capuchon du stylo.
- Essuyez l'extrémité de la pointe filetée (qui contient le centre de caoutchouc) à l'aide d'un tampon d'alcool.
- Vérifiez que l'indicateur de dose se trouve à « 0 ». Les chiffres dans la fenêtre d'indication de la dose représentent le nombre d'unités internationales, ou UI, et indiquent la dose de follitropine alpha. Votre médecin vous indiquera combien d'UI de follitropine alpha vous devez vous injecter chaque jour.



- Préparez votre aiguille pour l'injection :
 - Prenez une nouvelle aiguille – servez-vous seulement des aiguilles « à usage unique » fournies
 - Tenez fermement le couvre-aiguille externe
 - Vérifiez que le film protecteur sur le couvre-aiguille externe n'est pas endommagé ou mal fixé :

Exemple d'un film protecteur en bon état



Exemple d'un film protecteur en mauvais état



- Retirez le film protecteur



AVERTISSEMENT : Si le film protecteur est endommagé ou mal fixé, n'utilisez pas l'aiguille. Jetez-la dans le contenant pour objets tranchants. Prenez une nouvelle aiguille.

3. Fixez l'aiguille

- Vissez la pointe fileté du stylo de PERGOVERIS

dans le couvre-aiguille externe jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance.



- Remarque importante : Ne fixez pas l'aiguille de façon trop serrée, sinon il pourrait être difficile de la retirer après l'injection.
- Retirez le couvre-aiguille externe en tirant doucement dessus. Mettez-le de côté pour l'utiliser plus tard.



- Ne jetez pas le couvre-aiguille. Vous en aurez besoin pour retirer l'aiguille du stylo.



- Tenez le stylo de PERGOVERIS, l'aiguille dirigée vers le haut.



- Retirez avec précaution le protecteur vert interne en le tirant en ligne droite et jetez-le.

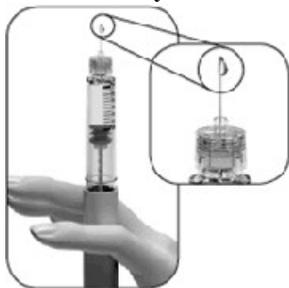


- Avertissement : Ne remplacez pas le protecteur vert interne sur l'aiguille, car vous risqueriez de vous piquer.

- **Veillez prendre note : s'il ne s'agit PAS d'un stylo de PERGOVERIS neuf (vous avez déjà**

fait des injections avec ce stylo), alors allez à la section 4 : « Régler la dose prescrite par votre médecin ».

- **S'il s'agit d'un NOUVEAU STYLO que vous utilisez pour la première fois**, vérifiez attentivement si une gouttelette de liquide perle à la pointe de l'aiguille.
 - Si vous voyez une ou des gouttelettes de liquide, allez à la section 4 : « Régler la dose prescrite par votre médecin ».
 - Si vous ne voyez pas de gouttelettes, allez à la section 7 « Préparer votre nouveau stylo prérempli de PERGOVERIS pour une première utilisation ».
- **Remarque importante : Vérifiez la présence de gouttelettes seulement avec un nouveau stylo. Cette étape n'est pas nécessaire si vous faites d'autres injections à l'aide du même stylo.**



4. Régler la dose prescrite par votre médecin

- Tournez le bouton de dosage vers l'avant (ou en sens horaire) jusqu'à ce que votre dose prescrite apparaisse dans l'indicateur de dose. Ne pressez pas ou ne tirez pas sur le bouton de dosage en le tournant.
 - Dans l'exemple ci-dessous, la dose s'élève à 150 UI.



- Si vous avez tourné le bouton plus loin que votre dose prescrite, tournez le bouton en sens inverse (ou en sens antihoraire) jusqu'à la dose appropriée.



- Remarque importante : Vérifiez que l'indicateur de dose affiche votre dose prescrite avant de passer à l'étape suivante.



5. Administrer la dose

- Choisissez un site d'injection dans la région indiquée par votre médecin ou votre infirmière.
 - Remarque : Afin de réduire au minimum l'irritation de la peau, choisissez un site d'injection différent chaque jour.



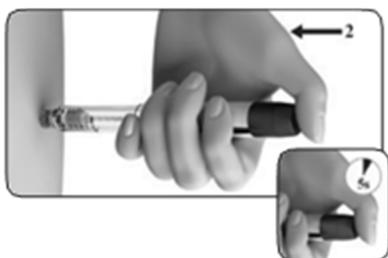
- Nettoyez la peau en essuyant la région avec un tampon d'alcool. Laissez sécher le site.
- Mettez de côté le tampon d'alcool.
- Vérifiez une fois de plus que l'indicateur de dose affiche la dose appropriée. S'il ne s'agit pas de la dose appropriée, vous devez l'ajuster en tournant le bouton de dosage en sens horaire ou antihoraire (voir l'étape 4 « Régler la dose prescrite par votre médecin »).
- Administrez-vous la dose de la manière dont vous

l'a expliqué votre médecin ou votre infirmière.

- En tenant le stylo d'une main, servez-vous de votre autre main pour pincer doucement la peau de façon à créer un bourrelet au site d'injection.
- Enfoncez l'aiguille à un angle de 90° dans la peau. Vous pourriez plier l'aiguille si vous ne l'enfoncez pas à un angle de 90°.
- Pressez le bouton de dosage vers le bas aussi loin que possible et tenez-le pour administrer la dose complète.



- Maintenez le bouton enfoncé pendant un minimum de 5 secondes pour vous assurer de vous administrer la dose complète. Plus la dose est élevée, plus l'injection sera longue.



- **Ne relâchez pas le bouton de dosage tant que vous n'aurez pas retiré l'aiguille de votre peau.**



- Retirez l'aiguille de votre peau, puis relâchez le bouton de dosage.
- La dose affichée dans l'indicateur de dose redeviendra 0 pour indiquer que la dose complète a été administrée. Si vous voyez un chiffre supérieur à 0, passez à la section 6 « Après l'injection – Réalisez une injection partielle » (seulement si nécessaire).

6. Après l'injection

- Vérifiez que vous avez administré une injection complète.
- Vérifiez que l'indicateur de dose affiche 0.



Remarque importante : Si l'indicateur de dose affiche un chiffre supérieur à 0, le stylo de PERGOVERIS s'avère vide et vous n'aurez pas reçu la dose prescrite complète.

Réalisez une injection partielle (seulement si nécessaire) :

- L'indicateur de dose précisera la quantité manquante (dans l'exemple ci-dessous, 50 UI) que vous devez vous injecter à l'aide d'un nouveau stylo.



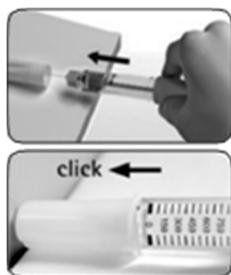
- Répétez la section 1 « Avant de commencer à utiliser PERGOVERIS » jusqu'à la section 2 « Préparer votre stylo de PERGOVERIS pour l'injection » avec un deuxième stylo.
- **Dans le cas d'un stylo neuf que vous utilisez pour la première fois**, vérifiez attentivement si une gouttelette de liquide perle à la pointe de l'aiguille.
 - Si vous voyez une ou des gouttelettes de liquide, allez à la section 4 : « Régler la dose prescrite par votre médecin ».
 - Si vous ne voyez pas de gouttelettes, consultez la section 7 « Préparer votre nouveau stylo de PERGOVERIS pour une première utilisation ».
- Une fois que votre stylo est prêt, réglez la dose de la façon décrite à la section 4 jusqu'à la quantité manquante affichée dans l'indicateur de dose de votre stylo précédent. Complétez votre dose prescrite en suivant les étapes décrites à la section 5 « Administrer la dose ».

Remarque importante : Assurez-vous toujours d'utiliser une nouvelle aiguille pour chaque

injection.

Retirer l'aiguille après chaque injection :

- Placez le couvre-aiguille externe sur une surface plane.
- Tenez fermement le stylo de PERGOVERIS d'une main, et glissez l'aiguille dans le couvre-aiguille externe. Faites attention de ne pas vous piquer avec l'aiguille.
- Poursuivez en poussant l'aiguille couverte contre une surface ferme jusqu'à ce que vous entendiez un « clic ».



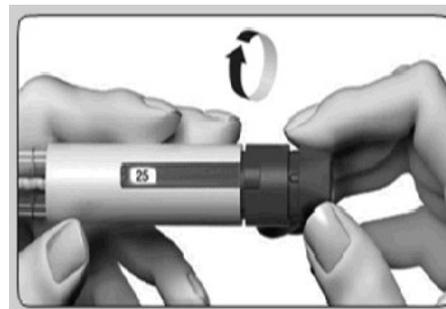
- Saisissez le couvre-aiguille externe et dévissez l'aiguille en tournant en sens horaire. Éliminez l'aiguille utilisée de façon sécuritaire.



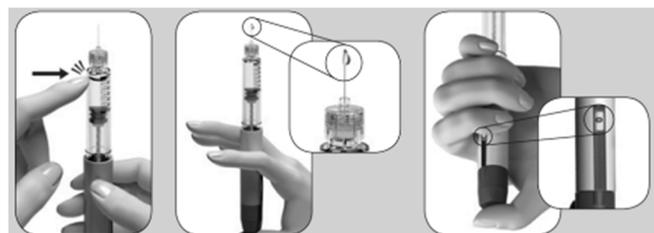
- Ne réutilisez jamais une aiguille déjà utilisée. Ne partagez jamais les aiguilles.
- Remplacez le capuchon sur le stylo.

7. Préparer votre nouveau stylo de PERGOVERIS pour une première utilisation

- Si vous ne voyez pas de gouttelettes à la pointe ou près de la pointe de l'aiguille la première fois que vous utilisez un stylo neuf, vous devez suivre les étapes suivantes :
 - Tournez doucement le bouton de dosage en sens horaire jusqu'à ce que l'indicateur de dose affiche 25. Vous pouvez tourner le bouton en sens antihoraire si vous avez dépassé 25.



- Tenez le stylo, l'aiguille dirigée vers le haut.
- Tapotez le porte-réservoir doucement.
- Enfoncez le bouton de dosage le plus loin possible. Une petite goutte de liquide apparaîtra à la pointe de l'aiguille. La quantité de liquide que vous voyez à la pointe de l'aiguille fait partie du trop-plein du stylo prérempli.
- Vérifiez que l'indicateur de dose affiche « 0 ».



- Vous pourriez devoir répéter cette étape si vous ne voyez pas une petite goutte de liquide apparaître au bout de l'aiguille.
- Allez à la section 4 « Régler la dose prescrite par votre médecin ».

Ranger le stylo de PERGOVERIS :

AVERTISSEMENT : *Ne rangez jamais le stylo avec l'aiguille toujours en place. Retirez toujours l'aiguille du stylo de PERGOVERIS avant de replacer le capuchon sur le stylo.*

- Rangez le stylo dans son emballage d'origine dans un endroit sécuritaire
- Lorsque le stylo est vide, renseignez-vous auprès de votre pharmacien sur la façon de vous en débarrasser.

Remarque importante : Les médicaments ne doivent pas être éliminés par les eaux usées ni par les ordures ménagères.

Surdosage :

Les effets d'un surdosage de PERGOVERIS sont inconnus, néanmoins on pourrait s'attendre à ce qu'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne se produise, celui-ci sera décrit plus loin dans la section EFFETS SECONDAIRES. Toutefois, cela se produira uniquement en cas d'administration de hCG.

Si vous avez accidentellement injecté trop de PERGOVERIS, communiquez avec votre médecin, service hospitalier d'urgence ou Centre antipoison régional immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de PERGOVERIS, ne prenez pas une double dose. Veuillez communiquer avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, le PERGOVERIS peut provoquer des effets secondaires, bien que tout le monde ne les ressent pas forcément.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés sont douleurs abdominales, douleurs pelviennes, douleurs aux seins, constipation, dysménorrhée (règles douloureuses), flatulence (gaz intestinaux ou dans l'estomac), maux de tête, nausées et réactions locales au site d'injection (douleur, rougeur, démangeaisons, bleus, inflammation ou irritation).

Prendre du PERGOVERIS peut présenter des risques liés au développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Signes avant-coureurs du développement du SHO : douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements et gain de poids. Puisque le SHO se développe rapidement, si vous ressentez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Dans des cas graves, mais rares, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec des ovaires clairement hypertrophiés peut inclure l'accumulation de liquide dans l'abdomen ou le thorax, mais également des complications thromboemboliques (coagulation anormale du sang) plus graves. Dans de rares cas, des complications thromboemboliques peuvent également se présenter indépendamment du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Compte tenu de ce qui précède, afin d'éviter de tels événements, lorsque la réponse ovarienne s'avère excessive,

le traitement par le PERGOVERIS doit être interrompu par votre médecin et le traitement par hCG doit être abandonné.

Des cas isolés de réactions allergiques sans gravité au PERGOVERIS ont été signalés.

Une grossesse extra-utérine (embryon implanté en dehors de l'utérus) peut survenir, surtout chez les femmes qui ont des antécédents de maladie/cicatrices dans les trompes de Fallope.

Si vous éprouvez des effets secondaires graves, ou si vous remarquez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette brochure, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise du PERGOVERIS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez au réfrigérateur (2° à 8 °C). Ne pas congeler. Conservez le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Une fois ouvert, le stylo prérempli peut être conservé pendant un maximum de 28 jours à l'extérieur du réfrigérateur (à une température de 25 °C ou moins).

Ne rangez jamais le stylo avec l'aiguille toujours en place. Retirez toujours l'aiguille du stylo prérempli de PERGOVERIS avant de replacer le capuchon sur le stylo. Éliminez les aiguilles utilisées de façon sécuritaire.

À conserver hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser le PERGOVERIS après la date d'expiration qui est indiquée sur le stylo après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas PERGOVERIS si vous remarquez des signes visibles de détérioration, si le liquide contient des particules ou s'il n'est pas limpide.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés par les eaux usées ni par les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Vous pouvez signaler tout effet secondaire suspecté associé à la prise de produits médicaux au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Effectuez le signalement en ligne sur <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- Téléphonez sans frais au 1 866 234-2345
- Remplissez un formulaire de signalement Canada Vigilance et
 - Envoyez-le par télécopie sans frais au 1 866 678-6789, ou
 - Envoyez-le par courrier postal à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes déjà affranchies, le formulaire de signalement Canada Vigilance ainsi que les directives de signalement des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffect^{MC} Canada à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>

REMARQUE : si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), <http://www.emdserono.ca/fr/index.html>, ou en téléphonant à EMD Serono au 1 800 387-8479.

Ce dépliant a été préparé par EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada.

Dernière révision : décembre 2017