

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **OVIDREL**^{MD}

choriogonadotropine alfa

Solution de 250 mcg pour injection dans une seringue pré-remplie ou un stylo pré-rempli

Standard pharmaceutique : norme du fabricant

Gonadotrophine

EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada

2695 North Sheridan Way, Suite 200

Mississauga (Ontario) Canada L5K 2N6

www.emdserono.ca

EMD Serono est une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

Date de l'autorisation initiale :

2004, 12, 16

Date de révision :

2023, 10, 11

Numéro de contrôle : 274651

OVIDREL^{MD} est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, ou de ses sociétés affiliées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | | |
|---|---|---------|
| 7 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Santé reproductive : Potentiel des femmes | 2023-04 |
|---|---|---------|

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques | 4 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.3 Reconstitution | 5 |
| 5 SURDOSAGE | 5 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 5 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 6 |
| 7.1 Populations particulières | 10 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 10 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 10 |
| 7.1.3 Enfants | 10 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 10 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 10 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 10 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques | 11 |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques | 13 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation | 13 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 13 |
| 10.1 | Mode d'action | 13 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 14 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 14 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 15 |
| 12 | PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT | 16 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | | 17 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 17 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES | 17 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude | 17 |
| 14.2 | Résultats de l'étude | 18 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 19 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S | | 21 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Ovidrel est indiqué pour l'induction de l'ovulation (IO) et la grossesse chez les patientes suivant un traitement pour l'infertilité, dont l'infertilité est de nature fonctionnelle et non associée à une insuffisance ovarienne primaire.

1.1 Enfants

Ovidrel ne doit être administré qu'aux femmes en âge de procréer; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Ovidrel ne doit être administré qu'aux femmes en âge de procréer; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les personnes âgées n'ont pas été établies.

2 CONTRE-INDICATIONS

Ovidrel est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la choriogonadotropine alfa ou à l'un de ses excipients
- Insuffisance ovarienne primaire
- Troubles thyroïdiens ou surréniaux non maîtrisés
- Tumeurs de l'hypothalamus ou de l'hypophyse
- Saignements utérins anormaux d'origine indéterminée (voir [4.1 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#), Sélection des patientes)
- Hypertrophie ovarienne ou kyste d'une étiologie inconnue (voir [4.1 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#), Sélection des patientes)
- Cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
- Grossesse

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sélection des patientes

- Avant d'entreprendre un traitement par des gonadotrophines, on doit procéder à un examen gynécologique et endocrinologique approfondi. Cet examen doit comprendre une évaluation de l'anatomie pelvienne. Les patientes présentant une obstruction des trompes ne recevront Ovidrel que si elles participent à un programme de fécondation *in vitro*.
- Pour écarter la possibilité d'une insuffisance ovarienne primaire, les taux de gonadotrophine doivent être mesurés.
- Un examen approprié doit être effectué pour écarter la possibilité d'une grossesse.

- Les femmes dans leur phase tardive de reproduction sont plus prédisposées au cancer de l'endomètre et affichent une incidence plus élevée de troubles anovulatoires. Les patientes présentant des saignements utérins anormaux ou d'autres signes d'anomalies endométriales devront toujours se soumettre à une épreuve diagnostique approfondie avant de recourir à un médicament stimulant la croissance folliculaire et d'entreprendre un traitement par Ovidrel.
- On devra évaluer le potentiel de fertilité du partenaire lors de l'examen initial.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Ovidrel ne doit pas être administré tant qu'un développement folliculaire adéquat n'aura pas été confirmé par la mesure des taux sériques d'estradiol et (ou) la pratique d'une échographie vaginale.

Ovidrel à 250 mcg doit être administré par voie sous-cutanée le jour suivant l'administration de la dernière dose du médicament stimulant la croissance folliculaire. L'administration d'Ovidrel doit être annulée en cas de réponse ovarienne excessive, objectivée par une croissance folliculaire multiple, une hypertrophie ovarienne cliniquement significative ou une production excessive d'estradiol.

4.3 Reconstitution

Solutions reconstituées :

Solution pour injection : La solution en seringue pré-remplie ou en stylo pré-rempli est prête à l'emploi. Il s'agit de seringues et de stylos à usage unique.

Produits parentéraux :

La solution en seringue pré-remplie ou en stylo pré-rempli ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble. Le médicament est administré par voie sous-cutanée.

En l'absence d'études de compatibilité, cette préparation médicamenteuse ne doit pas être mélangée avec d'autres préparations médicamenteuses.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Néanmoins, la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est possible en cas de surdosage par Ovidrel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/ teneur/ composition | Ingrédients non médicinaux |
|--|---|--|
| Sous-cutanée (seringue pré-remplie) | Solution de 250 mcg de choriogonadotropine alfa | Acide phosphorique, eau pour injection, hydroxyde de sodium, L-méthionine, mannitol et poloxamer 188 |

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/ teneur/ composition | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------------|--|--|
| Sous-cutanée (stylo pré-rempli) | Solution de 250 mcg de choriogonadotropine alfa | Acide phosphorique, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, eau pour injection, hydrogénophosphate de disodium dihydraté, hydroxyde de sodium, L-méthionine, mannitol et poloxamer 188 |

Ovidrel est une solution stérile limpide et incolore.

Ovidrel se présente sous deux formats :

- Solution stérile dans une seringue pré-remplie prête à l'emploi contenant 250 mcg de r-hCG
- Solution stérile dans un stylo pré-rempli prête à l'emploi contenant 250 mcg de r-hCG

Les conditionnements suivants sont offerts :

- 1 seringue pré-remplie de 250 mcg d'Ovidrel en solution injectable
- 1 stylo pré-rempli de 250 mcg d'Ovidrel en solution injectable et 2 aiguilles à utiliser lors de l'administration avec le stylo

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les gonadotrophines, dont Ovidrel, ne doivent être utilisées que par des médecins expérimentés dans le traitement et la prise en charge des problèmes de fertilité. À l'instar des autres gonadotrophines chorioniques humaines, Ovidrel est une substance gonadotrope puissante capable de provoquer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) chez des femmes, avec ou sans complications respiratoires ou vasculaires. Le traitement par une gonadotrophine implique que médecins et autres professionnels de la santé y consacrent du temps, et requiert l'accès à des unités de surveillance adéquates (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire). L'induction sûre et efficace de l'ovulation et l'utilisation d'Ovidrel commandent le suivi attentif de la réponse ovarienne par la mesure des taux sériques d'estradiol et la pratique régulière d'une échographie transvaginale.

Une attention particulière doit être accordée au diagnostic d'infertilité chez les patientes candidates à un traitement par hCG (voir [4.1 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#), Sélection des patientes). Après avoir écarté la possibilité d'affections préexistantes, des élévations du taux d'alanine transaminase (ALAT) ont été observées chez 10 (3 %) des 335 patientes recevant la dose de 250 mcg d'Ovidrel, chez 9 (10 %) des 89 patientes recevant la dose de 500 mcg d'Ovidrel et chez 16 (4,8 %) des 328 patientes ayant reçu l'hCG urinaire. Ces élévations ont atteint jusqu'à 1,2 fois la limite supérieure de la normale. La signification clinique de ces données n'a pas été établie.

Information destinée aux patientes : Avant d'entreprendre un traitement par hCG, les patientes doivent être informées :

- de la durée du traitement et des conditions de suivi requises par leur état médical;
- de leur propre risque de SHO;
- des risques de naissances multiples;
- des risques de résultats faux-positifs de test de grossesse pendant les 10 jours suivant

l'administration de la hCG.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme évaluant le potentiel carcinogène d'Ovidrel chez des animaux n'a été menée. Dans les essais de génotoxicité *in vitro* sur des bactéries et des lignées cellulaires mammaliennes, dans le test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris, aucun signe d'anomalie génétique n'a pu être associé à Ovidrel.

Cardiovasculaire

À l'instar des autres gonadotrophines chorioniques humaines, il existe un risque de thromboembolie artérielle. Chez les femmes souffrant d'une maladie thromboembolique récente ou continue ou chez les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus pour des événements thromboemboliques, tels que des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut augmenter davantage le risque. Chez ces femmes, il faut évaluer les avantages de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il convient, toutefois, de remarquer que la grossesse elle-même ainsi que le SHO s'accompagnent également d'un risque accru d'événements thromboemboliques.

Surveillance et tests de laboratoire

Dans la plupart des cas, le traitement par des médicaments stimulant la croissance folliculaire a uniquement pour effet de recruter et de développer des follicules. En l'absence d'une montée endogène de LH, l'hCG est administrée après l'obtention d'un développement folliculaire adéquat qui pourra être confirmé par la pratique d'une échographie seule ou en association avec une mesure des taux sériques d'œstrogène. La combinaison de l'échographie et de la mesure des taux sériques d'œstrogène permet de surveiller le développement des follicules, de déterminer le moment du déclenchement de l'ovulation, de déceler la présence d'une hypertrophie ovarienne et de réduire au minimum le risque de SHO et de grossesses multiples. Il est recommandé de confirmer le nombre de follicules en maturation au moyen d'une échographie, car les taux sériques d'œstrogène ne permettent pas de déterminer le diamètre et le nombre de follicules.

Les gonadotrophines chorioniques humaines peuvent avoir une réaction croisée lors du dosage radio-immunologique des gonadotrophines, en particulier l'hormone lutéinisante. Chaque laboratoire individuel doit établir le degré de réaction croisée lors du dosage des gonadotrophines. Les professionnels de la santé doivent indiquer au laboratoire les patientes recevant une hCG lorsqu'un dosage des gonadotrophines s'impose.

En dehors de la grossesse, la confirmation clinique de l'ovulation est obtenue par la présence d'indicateurs directs et indirects de production de progestérone. Les indicateurs le plus souvent utilisés sont les suivants :

- Une hausse de la température basale corporelle
- Une augmentation des taux sériques de progestérone
- Le déclenchement des règles après un changement de la température basale corporelle

En association avec les indicateurs de production de progestérone, la visualisation échographique des ovaires aidera à déterminer si l'ovulation a eu lieu. La visualisation échographique de l'ovulation peut révéler la présence :

- De liquide dans le cul-de-sac
- De stigmates ovariens suggestifs de corps jaune
- De follicules ovariens affaissés

L'analyse exacte des indicateurs d'ovulation nécessite un professionnel de la santé expérimenté dans l'interprétation de ces tests.

Santé reproductive :

Complications reproductives

À l'instar des autres gonadotrophines chorioniques humaines, des cas de naissances multiples ont été associés au traitement par Ovidrel lorsque celui-ci a été utilisé en concomitance avec des agents stimulant la croissance folliculaire. Chez les patientes soumises à une induction d'ovulation, l'incidence de grossesses et de naissances multiples est accrue par rapport à une conception lors de cycles naturels non stimulés. Les grossesses multiples, particulièrement les grossesses multiples de rang élevé, comportent un risque accru d'issues maternelles et périnatales défavorables. Il est recommandé d'effectuer un suivi attentif de la réponse ovarienne afin de minimiser le risque de grossesses multiples. Le risque de naissances multiples est corrélé au nombre d'embryons transplantés ou au nombre de follicules mûrs qui se développent pour déclencher l'ovulation. Lors d'essais cliniques portant sur des technologies de reproduction assistée (TRA), avec fécondation *in vitro* et transfert d'embryons chez des femmes traitées avec 250 mcg d'Ovidrel, sur 55 naissances vivantes, 17 naissances multiples (30,9 %) ont été observées. Sur 15 naissances vivantes, on a observé 2 naissances multiples (13,3 %) chez des femmes traitées avec 250 mcg d'Ovidrel au cours de l'étude clinique sur l'induction de l'ovulation. Les patientes doivent être informées du risque possible de naissances multiples avant d'entreprendre un traitement par des agents stimulant la croissance folliculaire et Ovidrel.

Fertilité

Hyperstimulation ovarienne suivant un traitement par hCG

Hypertrophie ovarienne : Une hypertrophie ovarienne sans complications, d'intensité légère ou modérée, pouvant être accompagnée d'une distension abdominale et (ou) de douleurs abdominales peut survenir chez les patientes traitées par des médicaments stimulant la croissance folliculaire et par une gonadotrophine chorionique humaine, et disparaît habituellement sans traitement au bout de deux ou trois semaines. Le suivi attentif de la réponse ovarienne peut réduire davantage le risque d'hyperstimulation. En présence d'une augmentation anormale du volume des ovaires le dernier jour d'un traitement par une hormone folliculo-stimulante, on ne devra pas administrer la choriogonadotropine alpha lors de ce cycle de traitement. Cela permettra de réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) : Un des effets prévisibles de la stimulation ovarienne contrôlée est un certain degré d'hypertrophie ovarienne. Celle-ci est observée plus fréquemment chez les femmes présentant un syndrome ovarien polykystique et disparaît habituellement sans traitement.

Le SHO est un effet indésirable qui se distingue de l'hypertrophie ovarienne sans complications. Des cas de manifestations peu graves du SHO peuvent entraîner les symptômes suivants : douleur abdominale, gêne abdominale, distension abdominale et hypertrophie des ovaires. Le SHO modéré peut également se manifester par des nausées, des vomissements et des données échographiques d'ascite ou d'hypertrophie ovarienne marquée.

Le SHO sévère comprend également des symptômes tels que l'hypertrophie ovarienne sévère, le gain pondéral, la dyspnée ou l'oligurie. Un SHO sévère peut progresser rapidement (au cours d'une période allant de 24 heures à plusieurs jours) vers un effet indésirable grave. Il se caractérise par une augmentation de la perméabilité vasculaire qui peut entraîner une accumulation rapide de liquide dans la cavité péritonéale, le thorax et, potentiellement, le péricarde.

L'évaluation clinique peut révéler la présence des manifestations suivantes : hypovolémie, hémococoncentration, déséquilibres électrolytiques, ascites, hémopéritoine, épanchement pleural, hydrothorax ou détresse respiratoire aiguë. Le SHO sévère s'accompagne très rarement de complications telles que la torsion ovarienne ou les événements thromboemboliques, dont l'embolie pulmonaire, l'attaque ischémique ou l'infarctus du myocarde. Le SHO sévère est potentiellement mortel.

Les facteurs de risque indépendants pour le développement du SHO comprennent le jeune âge (âge < 30 ans), le poids maigre, le syndrome ovarien polykystique, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, des concentrations sériques absolues d'estradiol élevées ou en croissance rapide et des épisodes antérieurs de SHO, un grand nombre de follicules ovariens en développement et un grand nombre d'ovocytes récupérés dans les cycles de techniques de reproduction assistée.

Le respect du dosage et du mode d'administration d'Ovidrel peut réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne. Le suivi des cycles de stimulation par échographie ainsi que des concentrations d'estradiol est recommandé afin d'identifier les facteurs de risque de manière précoce.

Certains éléments indiquent que la hCG joue un rôle important dans le déclenchement du SHO et que le syndrome peut être plus sévère et plus persistant en cas de grossesse. Par conséquent, si des signes d'hyperstimulation ovarienne apparaissent, il est recommandé de différer la hCG et de conseiller à la patiente de ne pas avoir de rapports ou d'utiliser des méthodes contraceptives pendant au moins quatre jours. Le SHO survient rapidement; c'est pourquoi les patientes doivent faire l'objet d'un suivi attentif pendant au moins les deux semaines suivant l'administration de l'hCG. La plupart du temps, un SHO survient après que le traitement a été interrompu et atteint sa gravité maximale sept à dix jours après le traitement. En règle générale, le SHO disparaît spontanément dès le début de la période menstruelle. S'il est manifeste qu'un SHO est susceptible de se développer avant l'administration de la hCG, celle-ci doit être différée.

Lorsque le risque de SHO ou de grossesses multiples est élevé, il est recommandé de cesser le traitement.

Si un SHO sévère survient, le traitement aux gonadotrophines doit être interrompu et la patiente, hospitalisée.

Il faut consulter un professionnel de la santé expérimenté dans la gestion des déséquilibres hydroélectrolytiques et (ou) du SHO.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant les grossesses survenues sous Ovidrel. Aucune étude sur la reproduction évaluant l'administration de la choriogonadotropine alpha chez l'animal n'a été menée. Le taux d'avortements spontanés chez les patientes anovulatoires et les femmes soumises à des techniques de reproduction assistée est plus élevé que dans la population normale, mais est comparable aux taux observés chez des femmes ayant d'autres problèmes de fertilité.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. Ovidrel est contre-indiqué durant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Ovidrel ne doit être administré qu'aux femmes en âge de procréer; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Ovidrel ne doit être administré qu'aux femmes en âge de procréer; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les personnes âgées n'ont pas été établies.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'Ovidrel a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques portant sur 752 patientes dont 335 avaient reçu 250 mcg d'Ovidrel après un recrutement folliculaire par l'administration de gonadotrophines. Après l'injection par voie sous-cutanée d'Ovidrel ou d'une hCG urinaire homologuée aux patientes incluses dans les quatre études cliniques (1 étude sur l'induction de l'ovulation et 3 études sur les techniques de reproduction assistée), 14,6 % des patientes (49 des 335 patientes) dans le groupe recevant 250 mcg d'Ovidrel ont éprouvé des réactions au site d'injection par rapport à 28 % des patientes (92 des 328 patientes) dans le groupe recevant l'u-hCG homologuée.

Les effets indésirables suivants ont été antérieurement signalés lors d'un traitement par des gonadotrophines ou ménotropines :

- Complications vasculaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire)
- Torsion d'annexe (complication d'une hypertrophie ovarienne)
- Hypertrophie ovarienne légère ou modérée
- Hémopéritoine

On a rapporté de rares cas de néoplasmes ovariens, à la fois malins et bénins, chez des femmes ayant entrepris des schémas posologiques multiples pour l'induction de l'ovulation; toutefois, la relation de cause à effet n'a pas été établie. Pendant le traitement par Ovidrel, une légère stimulation thyroïdienne, dont la pertinence clinique est inconnue, peut se produire. Des cas de grossesse ectopique, de torsion ovarienne et d'autres complications ont été signalés chez des patientes après

l'administration de la hCG. Ces cas sont considérés comme des effets concomitants liés aux techniques de reproduction assistée (TRA).

Ovidrel est utilisé pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation pour la TRA et pour déclencher l'ovulation dans l'étude sur l'IO, après l'utilisation de préparations médicamenteuses pour stimuler la croissance folliculaire. Dans ce contexte, il est difficile d'attribuer les effets indésirables à l'un des produits utilisés.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

La liste des effets indésirables survenus à la dose de 250 mcg d'Ovidrel chez au moins 2 % des patientes (quel qu'ait été le rapport de cause à effet) apparaît au Tableau 2 pour la seule étude ayant porté sur l'IO.

Tableau 2 – Incidence des effets indésirables associés à l'administration de r-hCG dans l'étude sur l'induction de l'ovulation (étude 8209)

| Système corporel Terme recommandé | Ovidrel à 250 mcg (n = 99) Taux d'incidence, % (n) |
|---|---|
| Au moins un effet indésirable | 26,2 % (26) |
| Réactions au site d'injection | 16,2 % (16) |
| Douleur au site d'injection | 8,1 % (8) |
| Ecchymose au site d'injection | 3,0 % (3) |
| Inflammation au site d'injection | 2,0 % (2) |
| Réaction au site d'injection | 3,0 % (3) |
| Affections de l'appareil gastro-intestinal | 4,0 % (4) |
| Douleurs abdominales | 3,0 % (3) |
| Affections de l'appareil génital de la femme | 7,1 % (7) |
| Kyste de l'ovaire | 3,0 % (3) |
| Hyperstimulation ovarienne | 3,0 % (3) |

Les autres effets indésirables n'apparaissant pas au Tableau 2 et survenus chez moins de 2 % des patientes ayant reçu 250 mcg d'Ovidrel, présentant ou non un lien de cause à effet avec Ovidrel, comprennent entre autres : douleur mammaire, flatulences, distension abdominale, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, hyperglycémie et prurit.

Dans trois études pendant lesquelles 236 patientes ont été traitées avec 250 mcg d'Ovidrel dans le cadre d'un traitement par techniques de reproduction assistée (études 7648, 7927 et 9073 – Chang, 2001), au moins un effet indésirable a été observé chez 78 de ces patientes (33,1 %). Des réactions au site d'injection, incluant douleur au site d'injection (7,6 %) et ecchymose au site d'injection (4,7 %), ont été observées chez 14,0 % des patientes. Vingt patientes (8,5 %) ont eu des affections de l'appareil gastro-intestinal, incluant douleurs abdominales (4,2 %), nausées (3,4 %) et vomissements (2,5 %). Des douleurs postopératoires ont été observées chez 4,7 % des patientes qui ont participé dans ces études.

Les effets indésirables survenus chez moins de 2 % des patientes ayant reçu 250 mcg d'Ovidrel, présentant ou non un lien de cause à effet avec Ovidrel, comprennent entre autres : inflammation et réaction au site d'injection, flatulences, diarrhée, hoquet, grossesse extra-utérine, douleur mammaire, pertes intermenstruelles, hémorragie vaginale, pertes blanches, lésion du col de l'utérus, hyperstimulation ovarienne, troubles utérins, vaginite, malaise vaginal, douleur corporelle, mal de dos, fièvre, étourdissements, maux de tête, bouffées de chaleur, malaise, paresthésie, éruption cutanée, labilité émotionnelle, insomnie, infection des voies respiratoires supérieures, toux, dysurie, infection des voies urinaires, incontinence urinaire, albuminurie, arythmie cardiaque, candidose génitale, herpès génital, leucocytose, souffle cardiaque et cancer du col de l'utérus.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés consécutivement à une grossesse chez des femmes ayant reçu un traitement par hCG au cours d'études cliniques contrôlées :

- Avortement spontané
- Grossesse ectopique
- Accouchement prématuré
- Fièvre postpartum
- Anomalies congénitales

Parmi les 125 grossesses cliniques signalées chez les patientes ayant suivi un traitement par FSH et par Ovidrel à 250 mcg ou 500 mcg, trois ont été associées à une anomalie congénitale du fœtus ou du nouveau-né. Chez les patientes ayant reçu 250 mcg d'Ovidrel, on a observé une malformation crânienne du fœtus chez une femme et une anomalie chromosomique (47, XXX) du fœtus chez une autre femme. Les investigateurs ont estimé soit peu probable soit inconnue l'existence d'un lien de causalité entre le traitement et la survenue de ces manifestations. Ces trois manifestations représentent une incidence de 2,4 % de malformations congénitales graves qui concorde avec le taux rapporté après une conception naturelle ou assistée. Chez une femme ayant reçu la dose de 500 mcg d'Ovidrel, un nouveau-né sur une série de triplets présentait le syndrome de Down et une communication interauriculaire. Cet événement n'a pas été considéré comme associé au médicament à l'étude.

Après une évaluation approfondie des données, les effets indésirables suivants ont pu être observés après l'administration d'Ovidrel :

Courants (> 1/100, < 1/10)

Réactions au site d'injection : réaction locale/douleur au site d'injection

Affections du système nerveux : mal de tête, fatigue

Affections de l'appareil gastro-intestinal : vomissements/nausées, douleur abdominale, distension abdominale

Affections de l'appareil génital : syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger ou modéré

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Inhabituels (> 1/1 000, < 1/100)

Affections de l'appareil génital : syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, douleur mammaire

Affections de l'appareil gastro-intestinal : gêne abdominale, diarrhée

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité légères ou sévères sous forme d'éruption cutanée, de réaction et de choc anaphylactiques

Affections vasculaires : très rares cas (1/10 000) de thromboembolie (survenant ou non en association avec un SHO)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été rapportée lors de traitements par hCG. Dans les dix jours suivant l'administration, Ovidrel peut interférer avec le dosage d'hCG immunosérologique et urinaire, menant à des résultats faux-positifs de test de grossesse.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Ovidrel (choriogonadotropine alpha) est une préparation injectable dans une seringue pré-remplie ou un stylo pré-rempli sous forme de solution stérile de choriogonadotropine alpha (gonadotrophine chorionique recombinante humaine, r-hCG). La substance médicamenteuse est produite par des techniques d'ADN recombinant. La choriogonadotropine alpha est une glycoprotéine soluble dans l'eau qui se compose de deux sous-unités qui ne sont pas liées de manière covalente – les sous-unités α et β – qui se composent respectivement de 92 et de 145 résidus d'acides aminés avec des fractions glucidiques liées à ASN-52 et ASN-78 (sur la sous-unité α) et à ASN-13, ASN-30, SER-121, SER-127, SER-132 et SER-138 (sur la sous-unité β). La structure primaire de la chaîne α de r-hCG est identique à celle de la chaîne α de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH). Le profil glycoforme de la sous-unité α de r-hCG est comparable de très près à celui de la gonadotrophine chorionique humaine d'origine urinaire (u-hCG), les différences étant principalement dues à l'étendue de la ramification et de la salicylation des oligosaccharides. La chaîne β comporte à la fois les sites de O-glycosylation et de N-glycosylation, et sa structure et son profil de glycosylation sont également très similaires à ceux de l'hCG d'origine urinaire.

Le processus de production fait intervenir l'expansion de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) génétiquement modifiées à partir d'une banque de tissus largement caractérisée en traitement de culture cellulaire à grande échelle. La choriogonadotropine alpha est sécrétée par les cellules CHO directement dans le milieu de culture cellulaire avant d'être purifiée au moyen d'une série d'étapes chromatographiques. Ce processus permet d'obtenir un produit d'une grande pureté avec des caractéristiques constantes, dont les glycoformes et l'activité biologique. L'activité biologique de la choriogonadotropine alpha est établie au moyen d'un test sur le gain pondéral de la vésicule séminale chez les rats mâles, décrit dans la monographie des « Gonadotrophines chorioniques » de la Pharmacopée européenne. L'activité biologique *in vivo* de la choriogonadotropine alpha a été étalonnée en fonction de la troisième préparation de référence internationale IS75/587 pour la gonadotrophine chorionique.

Les activités physico-chimique, immunologique et biologique de l'hCG recombinante sont comparables à celles de l'hCG que l'on retrouve dans le placenta ainsi que l'hCG d'origine urinaire que l'on retrouve chez la femme enceinte. La choriogonadotropine alpha stimule la maturation folliculaire tardive et la reprise de la méiose de l'ovocyte et déclenche la rupture du follicule ovarien préovulatoire. La choriogonadotropine alpha, le principe actif d'Ovidrel, est un analogue de l'hormone lutéinisante (LH) qui se fixe au récepteur LH/hCG des cellules de la granulosa et des cellules thécales de l'ovaire afin de provoquer ces changements en l'absence d'un pic de LH endogène. Chez la femme enceinte, l'hCG, sécrétée par le placenta, maintient la viabilité du corps jaune afin d'assurer la sécrétion continue d'œstrogène et de progestérone nécessaire durant le premier trimestre de grossesse. Ovidrel est administré après obtention d'un développement folliculaire adéquat en réponse à un traitement de stimulation ovarienne pour déclencher l'ovulation.

10.2 Pharmacodynamie

ANIMAL

Les essais *in vivo* et *in vitro* ont montré que la r-hCG possède la même affinité de liaison pour le récepteur LH/hCG sur les cellules MA 10 que l'u-hCG. La r-hCG stimule la production de progestérone par ces cellules avec la même puissance que l'u-hCG et plusieurs produits de référence à l'échelle nationale et internationale et présente la même activité que l'u-hCG et plusieurs produits de référence lors des dosages biologiques Ph. Eur. et USP chez le rat. De plus, dans une étude approfondie chez le singe rhésus femelle adulte sensibilisée, la r-hCG et l'u-hCG ont stimulé la production d'ovocytes de maturité identique et ont exercé les mêmes activités hormonales sur la lutéinisation des follicules ovariens. Le profil d'action dans le temps de la r-hCG et de l'u-hCG était identique dans les études *in vivo*.

Ces résultats combinés révèlent, par un certain nombre de moyens indépendants, l'identité quantitative et fonctionnelle de la r-hCG et de l'u-hCG. Les études chez le singe rhésus ont également permis de montrer que la r-hCG produit l'effet pharmacodynamique escompté, car l'utilité clinique de la gonadotrophine chorionique humaine observée chez le singe, afin de déclencher l'ovulation et produire des ovocytes suffisamment mûrs pour être fécondés, est similaire à celle observée chez l'humain.

Pour ce qui est de la pharmacologie générale, la r-hCG n'a pas eu d'effet particulier sur le fonctionnement des appareils respiratoire et cardiovasculaire.

Par ailleurs, ces résultats ont été corroborés dans les études de toxicité aiguë qui n'ont révélé aucun effet sur le système nerveux central ou le système nerveux périphérique. De plus, l'absence de signes cliniques lors de ces essais et des études de toxicité de doses répétées permet de raisonnablement penser que la r-hCG ne produit pas d'effet sur le muscle lisse ou le tractus gastro-intestinal.

Toutes ces données permettent d'évaluer raisonnablement les effets pharmacologiques généraux de la r-hCG et ne mettent en évidence aucun effet susceptible de représenter un risque pour l'humain.

10.3 Pharmacocinétique

Les études pharmacocinétiques chez les humains ont été conduites chez des femmes et des hommes volontaires en bonne santé qui ont reçu Ovidrel par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée.

Les résultats des paramètres pharmacocinétiques après l'administration sous-cutanée d'une dose unique d'Ovidrel à des femmes et des hommes sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart type) de la r-hCG après l’administration par voie sous-cutanée d’une dose unique de 250 mcg d’Ovidrel à des femmes et des hommes volontaires en bonne santé (étude IMP23286)

| Paramètres pharmacocinétiques | Dose unique de 250 mcg Produit liquide (IMP23286) | |
|-------------------------------|---|-------------|
| | Hommes | Femmes |
| C _{max} (mcg/L) | 5,62 ± 1,54 | 7,10 ± 2,99 |
| T _{max} (h)* | 16 (9-48) | 22 (12-48) |
| ASC (h*mcg/L) | 498 ± 129 | 560 ± 148 |
| T _{1/2} (h) | 40 ± 4 | 37 ± 6 |

*C_{max} : concentration maximale (au-dessus des valeurs initiales); t_{max} : temps auquel la concentration maximale est observée; ASC : aire sous la courbe; t_{1/2} : demi-vie d’élimination; * médiane (fourchette).*

Absorption

Après l’administration par voie sous-cutanée d’une dose unique de 250 mcg d’Ovidrel à des femmes volontaires en bonne santé (étude IMP23286), la concentration sérique maximale (7,10 ± 2,99 mcg/L) est atteinte au bout de 12 à 48 heures environ. La biodisponibilité absolue moyenne d’Ovidrel suivant l’injection par voie sous-cutanée d’une dose unique de 132 mcg à des femmes volontaires en bonne santé (étude GF7013) est d’environ 40 %.

Distribution

Après l’administration par voie intraveineuse de 270 mcg d’Ovidrel à des femmes volontaires en bonne santé (étude GF7012), le profil sérique de l’hCG se caractérise par un modèle à deux compartiments avec une demi-vie initiale de 4,5 ± 0,5 heures. Le volume de distribution à l’état d’équilibre est de 5,8 ± 1,0 L.

Après l’administration sous-cutanée de doses répétées de 132 mcg d’Ovidrel à des femmes volontaires en bonne santé (une administration à toutes les 48 heures, étude GF7013), le ratio d’accumulation est de 1,61 ± 0,40.

Métabolisme/élimination

Après l’administration par voie intraveineuse d’une dose unique de 270 mcg d’Ovidrel à des femmes volontaires en bonne santé (étude GF7012), l’hCG est éliminée de l’organisme avec une demi-vie terminale moyenne d’environ 27 ± 3 heures et la clairance corporelle totale est de 0,29 ± 0,04 L/h. L’exposition est linéaire et se situe entre 25 et 1 000 mcg. Un dixième de la dose est éliminé dans l’urine. Après l’administration sous-cutanée d’une dose unique de 250 mcg d’Ovidrel à des femmes volontaires en bonne santé (étude IMP23286), la demi-vie terminale moyenne est de 37 ± 6 heures.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Veillez vous reporter à la date de péremption figurant sur l’étiquette du médicament. Ne pas utiliser après la date de péremption.

Ne pas congeler. Conserver dans son emballage d’origine. Conserver à l’abri de la lumière.

Les seringues pré-remplies contenant la solution Ovidrel doivent être conservées à une température de 2 à 8 °C (dans un réfrigérateur). La patiente peut conserver la seringue pré-remplie à une température de 25 °C (température ambiante) pendant 30 jours, mais doit toutefois la mettre au rebut après cette période.

Les stylos pré-remplis contenant la solution Ovidrel doivent être conservés à une température de 2 à 8 °C (dans un réfrigérateur).

Utiliser l'aiguille et le stylo une seule fois. Jeter le stylo. Une fois le stylo vide, demander au pharmacien comment vous en débarrasser.

Remarque importante : Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Choriogonadotropine alfa pour injection

Nom chimique : Sans objet

Masse moléculaire : 70 kDa

Formule de structure : La séquence complète d'acides aminés se présente comme suit :

La sous-unité α :

Ala-Pro-Asp-Val-Gln-Asp-Cys-Pro-Glu-Cys-Thr-Leu-Gln-Glu-Asn- Pro
Phe-Phe-Ser-Gln-Pro-Gly-Ala-Pro-Ile-Leu-Gln-Cys-Met-Gly-Cys-Cys
Phe-Ser-Arg-Ala-Tyr-Pro-Thr-Pro-Leu-Arg-Ser-Lys-Lys-Thr-Met-Leu
Val-Gln-Lys-Asn-Val-Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Cys-Cys-Val-Ala-Lys-Ser
Tyr-Asn-Arg-Val-Thr-Val-Met-Gly-Gly-Phe-Lys-Val-Glu-Asn-His-Thr
Ala-Cys-His-Cys-Ser-Thr-Cys-Tyr-Tyr-His-Lys-Ser

La sous-unité β :

Ser-Lys-Glu-Pro-Leu-Arg-Pro-Arg-Cys-Arg-Pro-Ile-Asn-Ala-Thr-Leu
Ala-Val-Glu-Lys-Glu-Gly-Cys-Pro-Val-Cys-Ile-Thr-Val-Asn-Thr-Thr-Ile
Cys-Ala-Gly-Tyr-Cys-Pro-Thr-Met-Thr-Arg-Val-Leu-Gln-Gly-Val-Leu
Pro-Ala-Leu-Pro-Gln-Val-Val-Cys-Asn-Tyr-Arg-Asp-Val-Arg-Phe-Glu
Ser-Ile-Arg-Leu-Pro-Gly-Cys-Pro-Arg-Gly-Val-Asn-Pro-Val-Val-Ser-
Tyr Ala-Val-Ala-Leu-Ser-Cys-Gln-Cys-Ala-Leu-Cys-Arg-Arg-Ser-Thr-
Thr Asp-Cys-Gly-Gly-Pro-Lys-Asp-His-Pro-Leu-Thr-Cys-Asp-Asp-Pro-
Arg Phe-Gln-Asp-Ser-Ser-Ser-Ser-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Leu-Pro-
Ser-Pro Ser-Arg-Leu-Pro-Gly-Pro-Ser-Asp-Thr-Pro-Ile-Leu-Pro-Gln

Propriétés physicochimiques : pH de 6,5 à 7,5

Bioactivité : Une dose de 250 mcg équivaut à environ 6 500 UI.

Norme pharmaceutique : norme du fabricant

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité d'Ovidrel ont été évaluées chez des femmes dans le cadre de quatre études bien contrôlées, dont trois études sur les techniques de reproduction assistée et une étude sur l'induction de l'ovulation (IO).

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques portant sur Ovidrel

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Sexe |
|------------|---|---|----------------------|--------|
| 8209 | Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire menée chez des femmes infertiles anovulatoires | Administration d'Ovidrel à 250 mcg par voie sous-cutanée par rapport à l'administration par voie sous-cutanée de 5 000 UI d'une hCG d'origine urinaire homologuée | 242 | Femmes |

L'innocuité et l'efficacité de l'administration par voie sous-cutanée de 250 mcg d'Ovidrel par rapport à l'administration par voie sous-cutanée de 5 000 UI d'une hCG d'origine urinaire homologuée ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu menée dans 19 centres de recherche en Australie, au Canada, en Europe, en Suisse et en Israël auprès de femmes infertiles anovulatoires (étude 8209). Le paramètre d'efficacité primaire dans cette étude à cycle unique était le taux d'ovulation des patientes. Deux cent quarante-deux patientes ont participé à cette étude, et 99 d'entre elles ont reçu Ovidrel dosé à 250 mcg.

14.2 Résultats de l'étude

L'efficacité d'Ovidrel à 250 mcg était cliniquement et statistiquement équivalente à celle de l'hCG urinaire homologuée. Les résultats obtenus chez les patientes ayant reçu 250 mcg d'Ovidrel sont résumés au Tableau 5.

Tableau 5 – Résultats de l'efficacité de la r-hCG dans l'étude sur l'IO (étude 8209)

| Paramètre | Ovidrel à 250 mcg (n = 99) |
|---|----------------------------|
| Taux d'ovulation | 91 (91,9 %) |
| Taux de grossesse clinique [†] | 22 (22 %) |

[†] La grossesse clinique était définie par la présence d'un sac fœtal (avec ou sans activité cardiaque) détecté par échographie entre 35 et 42 jours après l'administration de la gonadotrophine chorionique humaine.

Pour les 22 patientes traitées par 250 mcg d'Ovidrel présentant une grossesse clinique, l'issue de la grossesse apparaît au Tableau 6.

Tableau 6 – Issue de la grossesse des patientes traitées par la r-hCG dans l'étude sur l'IO (étude 8209)

| Paramètre | Ovidrel à 250 mcg (n = 22) |
|---|----------------------------|
| Grossesses cliniques n'ayant pas été menées à terme | 7 (31,8 %) |
| Naissances vivantes | 15 (68,2 %) |
| <i>Naissance unique</i> | 13 (86,7 %) |
| <i>Naissances multiples</i> | 2 (13,3 %) |

Les études ont démontré que l'administration de 250 mcg d'Ovidrel était associée à un risque moins élevé de SHO, tandis que l'administration de 500 mcg d'Ovidrel stimulait significativement plus les ovaires que la dose moins élevée. Cependant, il n'y avait pas de bénéfices ni en ce qui a trait aux taux de grossesse ni à l'égard de l'issue de la grossesse.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Outre l'action pharmacologique prévisible sur les gonades du rat en maturité génitale, la gonadotrophine chorionique humaine recombinante n'a pratiquement pas eu d'effet dans les études à dose unique. Le développement d'anticorps chez l'animal ne prête pas à conséquence, car la protéine est d'origine humaine et sera donc traitée comme un antigène étranger.

Les essais de toxicologie subaiguë chez le singe et le rat n'ont montré que les effets anticipés sur le système endocrinien de l'administration de fortes doses de cette puissante gonadotrophine, y compris certains des effets œstrogéniques connus chez le rat. Les anticorps se sont développés au bout de quelques semaines à la fois chez le rat et le singe, ce qui a grandement accéléré la clairance de la r-hCG administrée par injection, sans pour autant inverser complètement les effets endocriniens durant l'administration continue du médicament. Les effets ont disparu, dans leur totalité ou en grande partie, pendant la période de rétablissement de 4 semaines. On n'a observé pratiquement aucune réaction aux sites d'injection.

On n'a pas relevé d'effets toxiques particuliers après l'administration par voie sous-cutanée, à des singes *Cynomolgus* mâles en maturité génitale, de doses de r-hCG atteignant 5 000 UI (250 mcg)/kg/jour pendant une période maximale de 26 semaines ainsi qu'après l'administration par voie sous-cutanée, à des rats, d'une dose d'u-hCG de 500 UI/kg/jour pendant une autre période de 26 semaines, et de doses d'u-hCG atteignant 20 000 UI (1 000 mcg)/kg/jour pendant une période maximale de 4 semaines.

On a observé des effets pharmacodynamiques importants reliés à la dose, dus à l'action directe des hCG et, dans les études à long terme, aux effets secondaires de la production stimulée de testostérone chez les mâles et d'œstrogènes chez les femelles (chez le rat uniquement). Il s'agissait d'effets sur la croissance physique chez le singe, sur les gonades des mâles et des femelles des deux espèces animales, et sur l'hypophyse et certains organes sexuels secondaires des deux sexes. Ces effets ont en grande partie disparu après leur évaluation à la fin des études de 4 semaines.

Les sites d'injection n'ont révélé qu'une légère infiltration des cellules inflammatoires. Dans l'étude de 26 semaines, la production, la morphologie et la fonctionnalité du sperme étaient normales. Chez le singe, les anticorps sériques à la r-hCG et à l'u-hCG se sont développés de manière proportionnelle à la dose, plus souvent après l'administration sous-cutanée qu'après l'administration intraveineuse. Ces anticorps sont généralement décelables au bout de 2 semaines environ et sont présents chez la plupart ou la totalité des animaux après 4 à 12 semaines. Malgré la présence d'anticorps, les effets des hCG se sont maintenus et les taux sériques pouvaient encore être mesurés même après 26 semaines.

Même si une protéine hétérologue a été évaluée chez des espèces sensibles au traitement, il est évident que la r-hCG a exercé les mêmes effets biologiques que l'u-hCG dans ces essais, qu'elle est exempte de toute toxicité visant un organe en particulier, et que la formation d'anticorps n'a conduit ni à la neutralisation de ses effets ni à l'apparition d'une maladie des complexes immuns.

En conséquence, le profil global de toxicité se caractérise par des effets pharmacodynamiques à de fortes doses dans des circonstances étrangères à l'expérience humaine, ainsi que par des effets semblables apparaissant après l'administration d'une nouvelle r-hCG et d'une u-hCG identique, qui a déjà été bien étudiée et largement utilisée par des patientes depuis de nombreuses années.

L'étendue de nos connaissances sur les effets des u-hCG chez l'humain explique pourquoi l'absence d'un essai formel sur la toxicité à long terme chez les rongeurs ne représente pas une lacune importante dans les études sur la r-hCG. De plus, chaque traitement en fertilité ne consiste que d'une seule injection, et les femmes suivent un nombre limité de traitements en fertilité.

Cancérogénèse : Aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée sur la r-hCG.

Génotoxicité : Un ensemble complet de tests de génotoxicité a été réalisé sur la r-hCG, y compris des tests sur des bactéries (*S. Typhimurium* et *E. Coli*) et des lignées cellulaires mammaliennes (cellules pulmonaires de hamster chinois), le test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris, et les résultats ont été uniformément négatifs.

Toxicité sur la reproduction et le développement : Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée sur la r-hCG.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **OVIDREL^{MD}**

choriogonadotropine alfa

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Ovidrel** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Ovidrel**.

Pourquoi utilise-t-on Ovidrel?

Ovidrel est indiqué chez les femmes qui suivent la phase de stimulation d'un traitement de l'infertilité. Ovidrel est utilisé pour déclencher l'ovulation chez les femmes infertiles présentant un dysfonctionnement ovarien.

Comment Ovidrel agit-il?

Ovidrel est la seule gonadotrophine chorionique humaine recombinante (r-hCG). Son nom générique est la choriogonadotropine alpha. La gonadotrophine chorionique humaine, ou l'hCG, est une hormone impliquée dans la reproduction chez la femme. On la retrouve dans l'urine de femmes enceintes et elle est sécrétée par le placenta. Ovidrel se présente sous forme de solution contenue dans une seringue pré-remplie ou un stylo pré-rempli pour injection sous-cutanée. Ovidrel vous permettra de recevoir la plus pure hCG qui existe sur le marché. Les injections sous-cutanées sont commodes et facilitent l'auto-administration.

Quels sont les ingrédients d'Ovidrel?

Ingrédients médicinaux : choriogonadotropine alfa (seringue pré-remplie ou un stylo pré-rempli)

Ingrédients non médicinaux :

Solution pour injection dans une seringue pré-remplie : acide phosphorique, eau pour injection, hydroxyde de sodium, L-méthionine, mannitol, poloxamer 188.

Solution pour injection dans un stylo pré-rempli : acide phosphorique, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, eau pour injection, hydrogénophosphate de disodium dihydraté, hydroxyde de sodium, L-méthionine, mannitol, poloxamer 188.

Ovidrel se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Ovidrel se présente sous deux formats : à une dose de 250 mcg en stylo pré-rempli ou à une dose de 250 mcg pour la solution prête à l'emploi en seringue pré-remplie.

N'utilisez pas Ovidrel dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la choriogonadotropine alpha ou à tout autre ingrédient de ce médicament;
- vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (deux glandes logées dans le cerveau);
- vos ovaires ont augmenté de volume ou si de petits sacs de liquide se sont formés dans vos ovaires (kystes ovariens) sans cause connue;
- vous avez des saignements vaginaux anormaux de cause inconnue;

- vous êtes atteinte d'un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein;
- vous présentez une inflammation sévère de vos veines ou que des caillots de sang se forment dans vos veines (troubles thromboemboliques évolutifs);
- vous présentez un problème de santé qui empêche habituellement toute grossesse, comme la ménopause ou la ménopause précoce (insuffisance ovarienne), ou encore une malformation des organes génitaux;
- vous présentez un trouble thyroïdien ou surrénal non maîtrisé;
- vos ovaires ont cessé de fonctionner;
- vous êtes enceinte.

Autres mises en garde à connaître :

- Risque accru de présenter un caillot sanguin

Lorsque vous vous soumettez à des techniques de reproduction assistée ou à un traitement de stimulation des ovaires pour produire des ovules, votre risque de fausse couche ou de grossesse extra-utérine (grossesse ectopique) peut être supérieur à celui de la moyenne des femmes.

Des rapports faisant état de naissances multiples ont été associés aux traitements des problèmes de fertilité. Vous devez discuter du risque possible de naissances multiples avec votre professionnel de la santé avant d'entreprendre un traitement.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Ovidrel, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- une douleur intense
- un ballonnement de l'estomac
- un ballonnement dans la région pelvienne
- des maux d'estomac sévères
- des vomissements
- un gain de poids

Consultez votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, car ils peuvent indiquer la présence d'un effet indésirable connu sous le nom de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Le SHO ne survient que rarement (incidence inférieure à 3 %). Toutefois, étant donné que le SHO peut progresser rapidement vers un effet indésirable grave, le traitement par Ovidrel doit être arrêté dès l'apparition des premiers signes de SHO.

Il n'existe aucune preuve permettant d'établir un lien entre l'administration d'Ovidrel aux patientes et l'incidence d'anomalies congénitales chez leur progéniture. Cette position est appuyée par les données découlant, d'une part, des conclusions d'études cliniques et, d'autre part, des renseignements recueillis chez les patientes traitées avec Ovidrel après la commercialisation du produit. Au fait, aucun cas d'anomalie congénitale n'a été rapporté depuis l'homologation d'Ovidrel. De plus, selon des études épidémiologiques de grande envergure publiées dans la littérature, le taux d'anomalies congénitales mineures ou majeures suivant le traitement par techniques de reproduction assistée est comparable à celui de la population n'ayant reçu aucune aide à la reproduction. Il est à noter que les études épidémiologiques susmentionnées relèvent des études cliniques sur les médicaments d'origine urinaire. Toutefois, il n'y existe aucune raison de soupçonner que, pour ce risque en particulier, le médicament d'origine ADN recombinant serait différent des médicaments semblables d'origine urinaire.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits suivants pourraient interagir avec Ovidrel :

Veillez indiquer à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance.

Comment utiliser Ovidrel?

Ovidrel (choriogonadotropine alfa) offre la facilité et la commodité d'emploi associées à l'administration par voie sous-cutanée. Veuillez lire attentivement les directives suivantes afin de bien comprendre comment vous auto-injecter Ovidrel.

Directives pour l'administration de la solution Ovidrel en seringue pré-remplie

La solution Ovidrel en seringue pré-remplie est prévue pour une injection sous-cutanée unique. Toute solution non utilisée doit être jetée. Renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur la méthode de mise au rebut des seringues usagées et des médicaments dont vous n'avez plus besoin. La solution Ovidrel peut être administrée par la patiente elle-même.

Suivez les instructions ci-dessous pour vous injecter la solution Ovidrel.

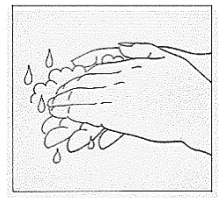
Étape 1 : Préparation

Préparez une surface de travail propre et disposez-y les accessoires suivants :

- Une seringue pré-remplie d'Ovidrel.
- Des tampons imbibés d'alcool (non fournis avec le produit).
- Un contenant pour objets pointus et tranchants (non fourni avec le produit).

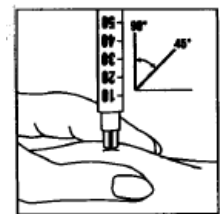
Étape 2 : Nettoyage

- Lavez-vous bien les mains avec du savon et de l'eau.
- Il est important que vos mains et les accessoires que vous utilisez soient aussi propres que possible.
- Les aiguilles ne doivent toucher aucune surface, en dehors de la peau nettoyée à l'alcool; n'enlevez le capuchon protecteur qu'au moment d'utiliser les aiguilles.



Étape 3 : Préparation du site d'injection

- Choisissez le site d'injection (par exemple, partie avant des cuisses, ventre). Reportez-vous au diagramme des sites d'injection.
- Désinfectez le site d'injection choisi avec un tampon imbibé d'alcool, en nettoyant une zone d'environ 5 cm x 5 cm. Posez le côté utilisé du tampon d'alcool près de votre surface de travail ou sur la pochette du tampon d'alcool.
- Prenez la seringue et enlevez le capuchon protecteur de l'aiguille.
- Dirigez l'aiguille vers le bas et tenez-la comme si vous « lanciez 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 degrés comme si vous « lanciez une fléchette ». (Le geste doit être léger et rapide.)
- Une fois l'aiguille insérée dans la peau, injectez la solution en poussant doucement sur le piston avec le pouce de la main tenant la seringue. Prenez tout



le temps nécessaire pour injecter toute la solution.

- Retirez immédiatement l'aiguille après l'injection et nettoyez le site d'injection avec le côté propre du tampon d'alcool en faisant des mouvements circulaires. En cas de suintement mineur, appliquez une légère pression pendant une minute.

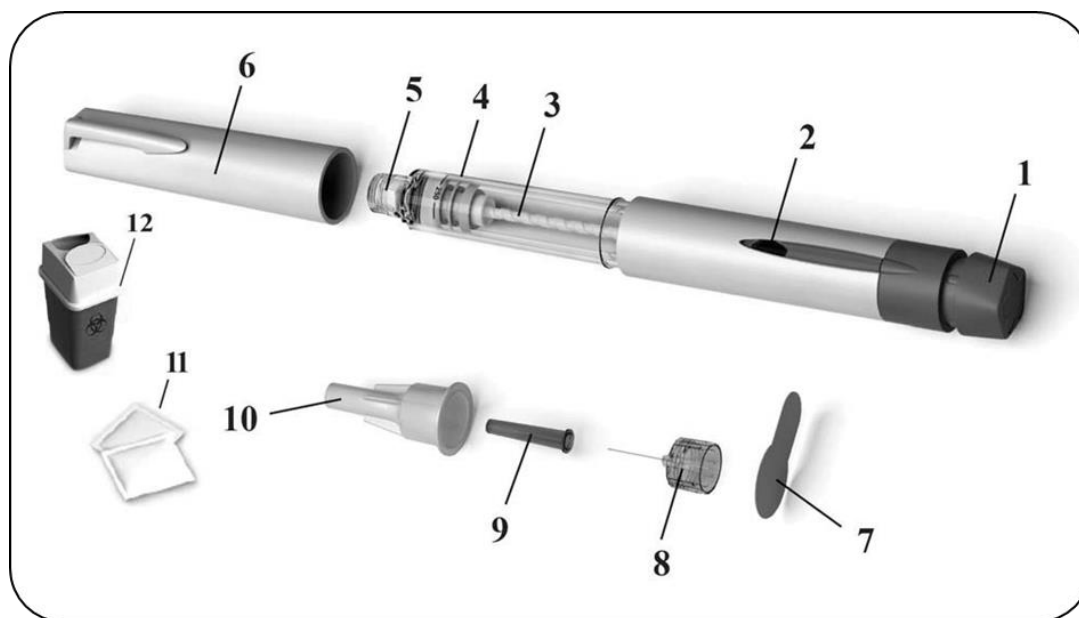
Étape 4 : Élimination du matériel utilisé

Lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement l'aiguille et la seringue (sans remettre le capuchon protecteur de l'aiguille) dans le contenant prévu à cet effet. Apportez le contenant dans une clinique ou une pharmacie pour l'élimination appropriée du matériel usagé.

Directives pour l'administration de la solution Ovidrel en stylo pré-rempli

- Cette section décrit comment utiliser votre stylo.
- Ne partagez pas le stylo. Le stylo doit servir à effectuer des injections sous-cutanées uniquement.
- Injectez Ovidrel comme votre professionnel de la santé vous l'a montré.
- **Il s'agit d'un stylo à usage unique.**
- **Veillez lire les directives d'utilisation avant d'utiliser votre stylo Ovidrel. Suivez la procédure avec exactitude, car elle pourrait différer de vos expériences antérieures.**

Stylo pré-rempli Ovidrel et autre matériel dont vous pourriez avoir besoin pour l'injection :

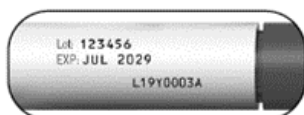


- | | | | |
|----|--------------------------------|-----|--|
| 1. | Bouton de réglage de la dose | 8. | Aiguille amovible |
| 2. | Indicateur de dose | 9. | Protecteur intérieur de l'aiguille |
| 3. | Piston plongeur | 10. | Capuchon extérieur de l'aiguille |
| 4. | Appui du réservoir | 11. | Tampons imbibés d'alcool (non fournis avec le produit) |
| 5. | Raccord d'aiguille fileté | 12. | Contenant pour objets pointus et tranchants (non fourni avec le produit) |
| 6. | Capuchon du stylo | | |
| 7. | Languette de sûreté détachable | | |

Suivez les instructions ci-dessous pour vous injecter la solution Ovidrel.

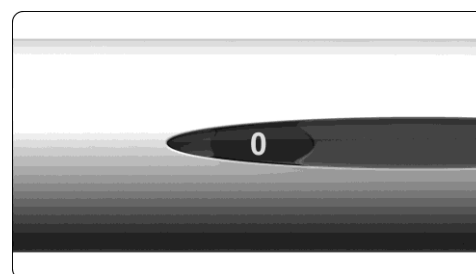
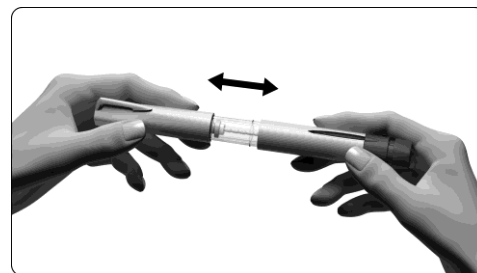
1. Avant de commencer à utiliser votre stylo Ovidrel

- Lavez vos 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.
- Sur une surface propre, par exemple, une table ou un comptoir de cuisine propre, placez tout ce dont vous aurez besoin :
 - le stylo Ovidrel;
 - une aiguille d'injection amovible;
 - des tampons imbibés d'alcool (non fournis avec le produit);
 - un contenant pour objets pointus et tranchants (non fourni avec le produit).
- Vérifiez la **date d'expiration** inscrite sur l'étiquette du stylo. N'utilisez pas un médicament après la date d'expiration.

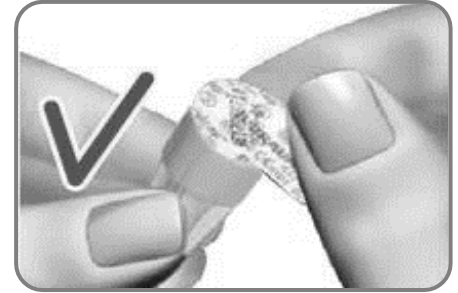


2. Préparation du stylo Ovidrel pour l'injection

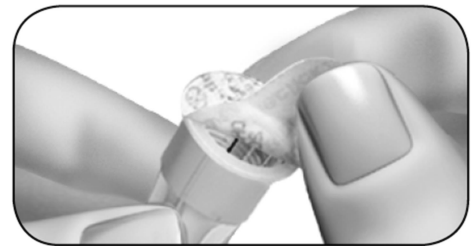
- Retirez le capuchon du stylo.
- Avec un tampon d'alcool, nettoyez l'embout fileté (qui a un centre en caoutchouc).
- Examinez attentivement l'appui du réservoir. Assurez-vous que l'appui du réservoir n'est pas craqué et que la solution est limpide et qu'elle ne contient pas de particules. Si l'appui du réservoir est craqué ou si la solution est décolorée ou trouble, prenez un nouveau stylo.
- Assurez-vous que l'indicateur de dose affiche « 0 ».



- Préparez l'aiguille pour l'injection :
 - Prenez une nouvelle aiguille; utilisez uniquement les aiguilles « à usage unique » fournies avec le stylo Ovidrel.
 - Tenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.
 - Vérifiez que la languette détachable du capuchon extérieur de l'aiguille n'est pas endommagée ou détachée. Si c'est le cas, n'utilisez pas l'aiguille et prenez-en une nouvelle. Jetez l'aiguille non utilisée avec le capuchon extérieur toujours en place dans un contenant pour objets pointus et tranchants.



- Retirez la languette détachable.

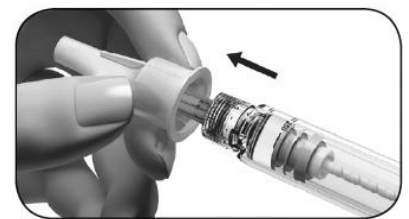


3. Fixation de l'aiguille

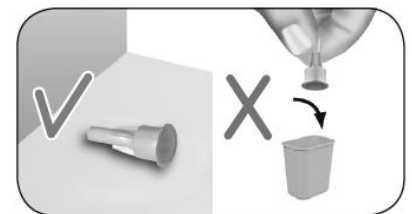
- Appuyez sur l'embout fileté du stylo Ovidrel contre le capuchon extérieur et tournez-le dans le sens horaire jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance.
- Remarque importante : Ne fixez pas l'aiguille trop fermement; elle pourrait alors être difficile à retirer après l'injection.



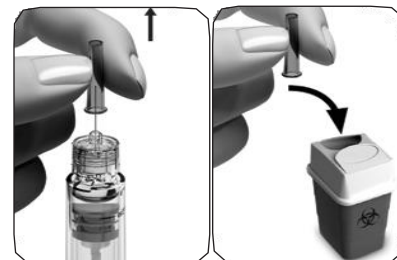
- Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en tirant dessus.



- Mettez-le de côté pour utilisation ultérieure.
- Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille; vous en aurez besoin pour retirer l'aiguille du stylo.

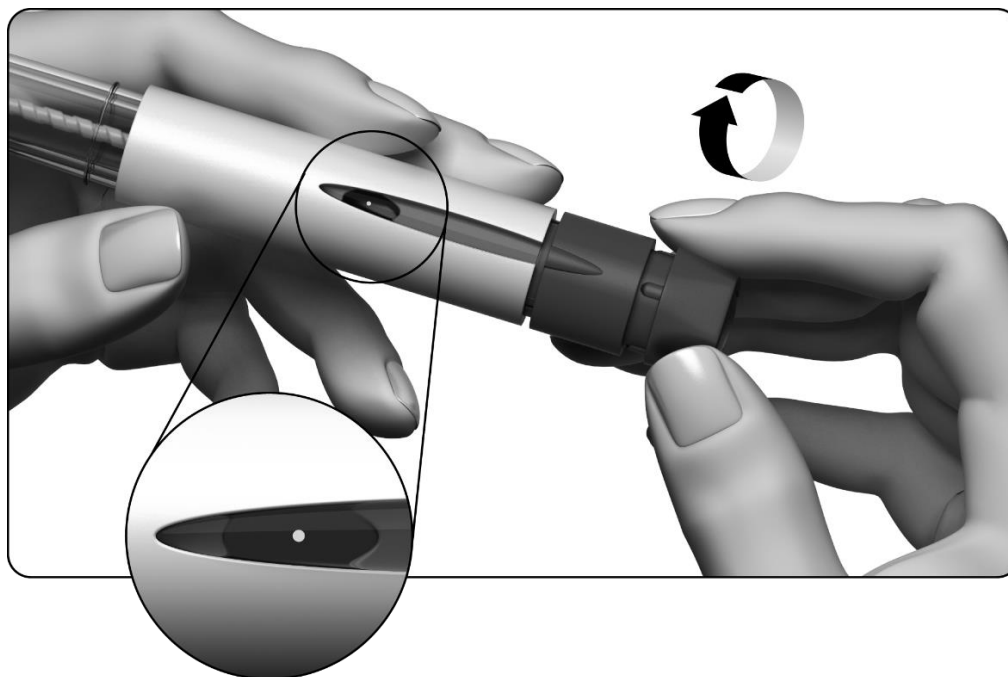


- Tenez le stylo Ovidrel avec l'aiguille pointant vers le haut.
- Retirez délicatement le protecteur intérieur vert et jetez-le.

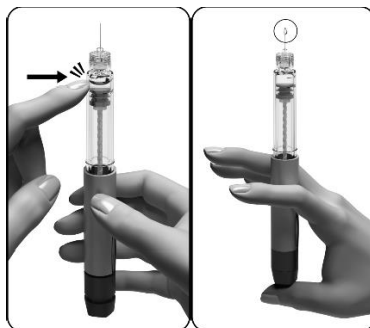


- Examinez de près le bout de l'aiguille pour voir si de petites gouttes de liquide sont présentes. Si vous voyez une ou plusieurs petites gouttes de liquide, reportez-vous à la section **4 : Réglage de la dose à 250**.

Attention : Si vous n'observez pas de petite goutte de liquide sur la pointe de l'aiguille ou à proximité, vous devez suivre les étapes suivantes :

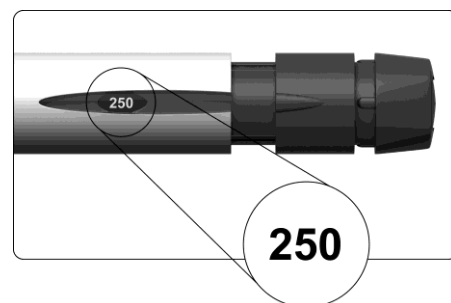
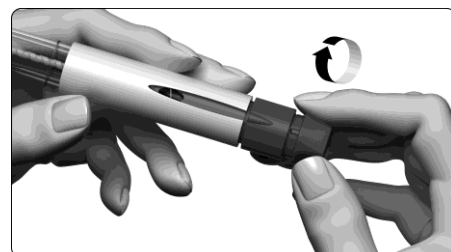


1. Tournez doucement le bouton de réglage de la dose dans le sens horaire jusqu'à ce que l'indicateur de dose affiche un point (●). Si vous dépassez cette position, tournez simplement le bouton de réglage de la dose dans le sens inverse jusqu'au point (●).
2. Tenez le stylo l'aiguille dirigée vers le haut.
3. Tapez délicatement sur l'appui du réservoir.
4. Enfoncez le bouton de réglage de la dose aussi loin que possible. Une petite goutte de liquide apparaîtra à la pointe de l'aiguille, indiquant que votre stylo pré-rempli est prêt pour l'injection.
5. Si vous n'apercevez aucun liquide, vous pouvez essayer une deuxième fois (vous pouvez effectuer ceci deux fois au maximum) en recommençant à l'étape 1 de la présente section débutant par « Si vous n'observez pas de petite goutte de liquide sur la pointe de l'aiguille ou à proximité » ci-dessus.



4. Réglage de la dose à 250

- Tournez doucement le bouton de réglage de la dose dans le sens horaire. L'indicateur de dose affichera une ligne droite et vous devez continuer à le tourner jusqu'à ce que vous atteigniez « 250 ».
- Il ne faut pas appuyer ni tirer sur le bouton de réglage de la dose pendant que vous le tournez.
- Si vous n'avez pas encore terminé pendant que vous enlevez l'air, enlevez doucement le protecteur intérieur de l'aiguille.
- Vérifiez si la dose affichée correspond à « 250 » avant de passer à l'étape suivante.



5. Injection de votre dose

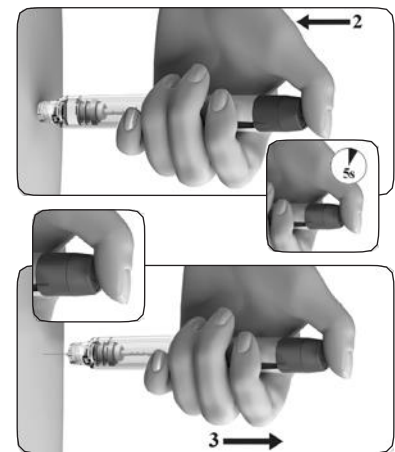
- Choisissez le site de l'injection, là où votre professionnel de la santé ou infirmière le recommande – habituellement la partie supérieure de vos cuisses ou votre abdomen.
- Nettoyez la peau en essuyant la zone avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher la zone.
- Mettez le tampon d'alcool de côté.
- Assurez-vous une fois de plus que l'indicateur de dose affiche « 250 ». Si ce n'est pas le cas, vous devez le régler (voir l'étape **4 Réglage de la dose à 250**).
- Injectez la dose de la manière prescrite par votre professionnel de la santé ou infirmière.



- En tenant le stylo dans une main, utilisez l'autre main pour pincer délicatement la peau pour faire un pli au site d'injection. Enfoncez lentement l'aiguille dans la peau (1).
- Insérez l'aiguille à un angle de 90 degrés dans la peau. Vous pourriez courber l'aiguille si vous ne l'insérez pas à un angle de 90 degrés.
- Placez votre pouce au centre du bouton de réglage de la dose.
- Enfoncez lentement le bouton de réglage de la dose aussi loin que possible et maintenez-le en place pour terminer l'injection.

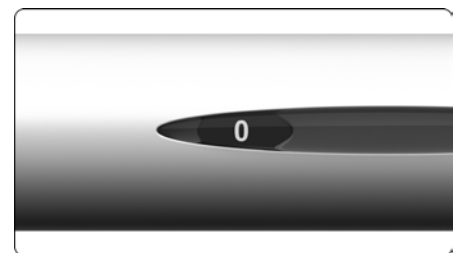


- Maintenez le bouton de réglage de la dose enfoncé pendant au moins 5 secondes pour vous assurer d'injecter la dose entière (2). **Ne relâchez pas le bouton de réglage de la dose avant d'avoir retiré l'aiguille de votre peau.**
- Retirez l'aiguille de votre peau (3), puis relâchez le bouton de réglage de la dose.
- Le chiffre correspondant à la dose dans l'indicateur de dose reviendra à « 0 ». Cela indique que la totalité de la dose a été administrée.
- À l'aide du côté propre du tampon imbibé d'alcool, appliquez une pression légère sur le site d'injection.



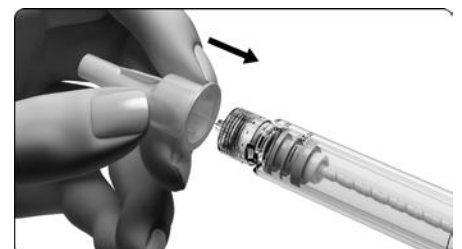
6. Après l'injection

- Assurez-vous que vous vous êtes administré une dose entière.
- Vérifiez que l'indicateur de dose affiche « 0 ».
- Cela confirme que la totalité de la dose a été administrée. **N'essayez pas de pratiquer une deuxième injection.**
- **Si l'indicateur de dose n'affiche pas « 0 », veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.**

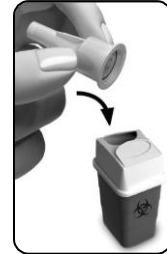
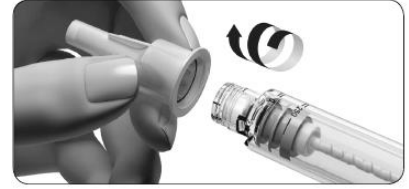


7. Retrait de l'aiguille après chaque injection

- Tenez le stylo fermement par l'appui du réservoir.
- Remplacez délicatement le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'aiguille. Faites attention de ne pas vous piquer avec l'aiguille.



- Tenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille en la tournant dans le sens antihoraire. Débarrassez-vous de l'aiguille usagée de manière sécuritaire.



8. Élimination

- Utilisez l'aiguille et le stylo une seule fois.
- Jetez le stylo.
- Une fois le stylo vide, demandez au pharmacien comment vous en débarrasser.
Remarque importante : Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre professionnel de la santé ou pharmacien.

Dose habituelle

Ovidrel ne doit pas être administré tant qu'un développement folliculaire adéquat n'aura pas été confirmé par la mesure des taux sériques d'estradiol et (ou) la pratique d'une échographie vaginale.

Ovidrel à 250 mcg doit être administré par voie sous-cutanée le jour suivant l'administration de la dernière dose du médicament stimulant la croissance folliculaire. L'administration d'Ovidrel doit être annulée en cas de réponse ovarienne excessive, objectivée par une croissance folliculaire multiple, une hypertrophie ovarienne cliniquement significative ou une production excessive d'estradiol.

Surdose

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Néanmoins, la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est possible en cas de surdosage par Ovidrel.

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Ovidrel, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Ovidrel?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Ovidrel. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants, liés à l'utilisation d'Ovidrel, ont été signalés :

- Douleur au site d'injection
- Douleurs à l'estomac
- Nausées
- Vomissements

Demandez à l'équipe responsable de votre traitement de discuter des effets secondaires éventuels avec vous. Comme pour tous les médicaments, il est important de signaler tout changement physique et tout symptôme à votre professionnel de la santé.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Veuillez vous reporter à la date de péremption figurant sur l'étiquette du médicament. Ne pas utiliser après la date de péremption.
- Ne pas congeler. Conserver dans son emballage d'origine. Conserver à l'abri de la lumière.
- Ne pas utiliser la seringue pré-remplie ou le stylo pré-rempli Ovidrel si la solution contient des particules ou si elle est trouble.
- Les seringues pré-remplies contenant la solution Ovidrel doivent être conservées à une température de 2 à 8 °C (dans un réfrigérateur). La patiente peut conserver la seringue pré-remplie à une température de 25 °C (température ambiante) pendant 30 jours, mais doit toutefois la mettre au rebut après cette période.
- Les stylos pré-remplis contenant la solution Ovidrel doivent être conservés à une température de 2 à 8 °C (dans un réfrigérateur).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Ovidrel :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (<https://medinfo.emdserono.ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-8479.

OVIDREL^{MD} est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, ou de ses sociétés affiliées.

Le présent dépliant a été rédigé par EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada.

Dernière révision : 2023, 10, 11