

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrREKOVELLE®**

follitropine delta injection

Solution injectable dans des stylos préremplis

12 mcg/0,36 mL, 36 mcg/1,08 mL et 72 mcg/2,16 mL

Injection sous-cutanée

Standard pharmacologique : reconnu

Classification thérapeutique : gonadotrophine

Ferring Inc.  
200 Yorkland Blvd., Suite 500  
Toronto, Ontario, M2J 5C1

Date d'approbation initiale :  
22 mars 2018

Date de révision :  
3 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 264553

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18 avril 2019
FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	18 avril 2019
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	18 avril 2019
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6 JUILLET 2023
FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6 JUILLET 2023

## TABLE DE MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DE MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
3.1 Considérations posologiques .....	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
3.3 Administration .....	7
3.4 Dose oubliée.....	7
<b>4 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
6.1 Populations particulières.....	12
6.1.1 Femmes enceintes .....	12
6.1.2 Allaitement.....	12
6.1.3 Enfants.....	12
6.1.4 Personnes âgées.....	12
<b>7 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
7.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	12
7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	14
7.4 Immunogénicité – anticorps anti-FSH.....	14
7.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	14
<b>8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>15</b>
8.1 Aperçu.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
8.2 Interactions médicament-style de vie.....	15
<b>9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>15</b>

9.1	Mode d'action .....	15
9.2	Pharmacodynamique.....	16
9.3	Pharmacocinétique.....	16
<b>10</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>17</b>
<b>11</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>17</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>13</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
13.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
13.2	Résultats de l'étude .....	21
<b>14</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>21</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

L'utilisation de Rekovelle (follitropine delta injection) est indiquée dans la stimulation ovarienne contrôlée pour le développement de follicules multiples chez les femmes qui se soumettent à des cycles de traitements par techniques de reproduction assistée (TRA) comme la fécondation in vitro (FIV) ou l'injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI).

#### **Sélection des patientes**

Avant d'instaurer le traitement avec Rekovelle, la patiente doit subir des examens gynécologique et endocrinologique complets. Une évaluation de l'anatomie pelvienne doit faire partie de ces examens.

On doit exclure une insuffisance ovarienne primaire par la mesure des taux de gonadotrophines.

On doit exclure la présence d'une grossesse par une évaluation appropriée.

Les patientes qui se trouvent dans la partie tardive de leur vie reproductive sont plus prédisposées au carcinome de l'endomètre.

Avant de commencer le traitement avec Rekovelle, une évaluation diagnostique complète doit toujours être effectuée chez les patientes qui présentent des saignements utérins anormaux ou d'autres signes d'anomalies de l'endomètre.

On doit inclure une évaluation du potentiel de fertilité du partenaire dans l'évaluation initiale.

Le produit doit être utilisé sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'utilisation des traitements de fertilité et dans la prise en charge du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), qui représente la préoccupation la plus importante pour la sécurité de la patiente en association avec l'utilisation des préparations de gonadotrophines. La gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que lorsque des équipements diagnostiques et thérapeutiques appropriés sont facilement disponibles.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Rekovelle est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des

ingrédients, [voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.](#)

- Tumeurs de l'hypothalamus ou de l'hypophyse
- Augmentation du volume ovarien ou présence de kystes ovariens non provoquée par le syndrome des ovaires polykystiques
- Hémorragies gynécologiques d'étiologie inconnue
- Carcinome ovarien, utérin ou mammaire
- Grossesse ou allaitement

On ne doit pas utiliser Rekovelle lorsqu'il est impossible d'obtenir une réponse efficace, dans les situations suivantes, par exemple :

- Insuffisance ovarienne primaire
- Présence de malformations des organes sexuels incompatibles avec une grossesse
- Présence de fibromes utérins incompatibles avec une grossesse

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

La posologie de Rekovelle (follitropine delta injection) est individualisée pour chaque patiente afin d'obtenir une réponse ovarienne avec un profil d'innocuité/efficacité favorable. La posologie de Rekovelle est exprimée en microgrammes ( mcg) et non en unités internationales (UI) d'activité biologique. Le régime posologique est propre à Rekovelle et on ne peut appliquer la dose en microgrammes à d'autres gonadotrophines.

Le traitement avec Rekovelle doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des problèmes de fertilité.

Rekovelle en cartouches préremplies est conçu pour être utilisé avec le stylo injecteur Rekovelle pour une administration sous-cutanée.

Rekovelle en stylos préremplis est conçu pour une administration sous-cutanée.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Pour le premier traitement, la dose quotidienne individuelle doit être établie en fonction de la concentration sérique de l'hormone anti-Müllérienne (AMH) de la femme et de son poids corporel. La dose doit être basée sur une détermination récente de l'AMH (c'est-à-dire datant de moins de 12 mois) mesurée au moyen du test diagnostique de dosage immunologique ELECSYS AMH Plus de Roche ([voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Pour le calcul de la dose de Rekovelle, on doit peser la patiente sans ses souliers et son manteau juste avant le début de la stimulation.

Il faut maintenir la dose individuelle quotidienne tout au long de la période de stimulation.

Pour le premier cycle de traitement, la dose quotidienne est de 12 mcg pour les femmes dont la concentration d'AMH est < 15 pmol/L, indépendamment de leur poids.

Pour les femmes dont la concentration d'AMH est  $\geq 15$  pmol/L, la dose quotidienne décroît de 0,19 à 0,10 microgramme/kg avec l'augmentation des concentrations d'AMH (voir le **Tableau 1**). La dose doit être arrondie au 0,33 mcg le plus près pour correspondre à l'échelle des doses du stylo pour injection.

La dose quotidienne maximale pour le premier cycle de traitement est de 12 microgrammes.

La concentration d'AMH doit être exprimée en pmol/L et arrondie au nombre entier le plus près. Si la concentration d'AMH est en ng/mL, on doit la convertir en pmol/L en multipliant par 7,14 ( $\text{ng/mL} \times 7,14 = \text{pmol/L}$ ) avant l'utilisation.

**Tableau 1. Calcul de la dose quotidienne basé sur la concentration d'AMH**

Concentration d'AMH (pmol/L)	Dose quotidienne constante tout au long de la stimulation
< 15	12 mcg
15-16	0,19 mcg/kg
17	0,18 mcg/kg
18	0,17 mcg/kg
19-20	0,16 mcg/kg
21-22	0,15 mcg/kg
23-24	0,14 mcg/kg
25-27	0,13 mcg/kg
28-32	0,12 mcg/kg
33-39	0,11 mcg/kg
$\geq 40$	0,10 mcg/kg
Exemple d'arrondissement de la concentration d'AMH : AMH : 16,6 pmol/L est arrondi à 17 pmol/L (nombre entier le plus près)	

Le traitement avec Rekovelle doit être commencé au jour 2 ou 3 après le début des menstruations et continué jusqu'à ce qu'on ait obtenu un développement folliculaire adéquat tel qu'évalué par des examens échographiques seuls ou en combinaison avec des mesures des taux sériques d'estradiol. Le développement folliculaire adéquat est en moyenne atteint au neuvième jour de traitement (intervalle de 5 à 20 jours). Dès qu'on observe la présence de  $\geq 3$  follicules  $\geq 17$  mm, une injection unique de 250 mcg de gonadotrophines chorioniques humaines (hCG) recombinantes ou 5 000 UI d'hCG est administrée pour induire la maturation folliculaire finale. Chez les patientes présentant une réponse ovarienne excessive avec  $> 25$  follicules d'un diamètre  $\geq 12$  mm, on doit annuler le cycle sans déclencher la maturation folliculaire finale.

Pour les cycles de traitement suivants, la dose quotidienne de Rekovelle doit être la même ou être modifiée selon la réponse ovarienne de la patiente au cycle précédent. Si la patiente a obtenu une réponse ovarienne adéquate lors du cycle précédent sans qu'un SHO ne se développe, on doit utiliser la même dose quotidienne de Rekovelle. Si la réponse ovarienne a été inférieure aux attentes dans le cycle précédent, la dose quotidienne de Rekovelle peut être augmentée de 25 % dans le cycle suivant, selon le degré de réponse observé. On dispose de données limitées sur l'utilisation subséquente de Rekovelle chez les patientes ayant présenté une réponse ovarienne excessive ou ayant développé un SHO. La prise en charge de ces

patientes doit s'appuyer sur le jugement du médecin. La dose quotidienne maximale est de 24 microgrammes.

#### **4.4 Administration**

Rekovellevue fourni dans un stylo prérempli est conçu pour une administration sous-cutanée, de préférence dans la paroi abdominale.

Le traitement avec Rekovellevue doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des problèmes de fertilité. On doit enseigner aux patientes comment utiliser le stylo prérempli Rekovellevue et comment effectuer les injections.

Pour connaître les directives sur l'administration avec le stylo prérempli Rekovellevue, voir la section « Mode d'emploi ».

#### **4.5 Dose oubliée**

Il n'est pas recommandé aux patientes qui oublient une dose de doubler leur dose suivante. On doit rappeler aux patientes de communiquer avec le médecin qui suit leur traitement.

### **5 SURDOSAGE**

Les effets d'une surdose sont inconnus; on doit toutefois envisager le risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

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

### **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT**

Rekovellevue (follitropine delta pour injection) est une solution stérile pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche intégrée non remplaçable de 3 mL (verre de type I) avec un piston (caoutchouc bromobutyle) et un capuchon en aluminium à rebord avec un insert de caoutchouc.

**Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/concentration/composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
------------------------------	--	-----------------------------------

Injection sous-cutanée	<p>Stylos préremplis</p> <p>12,0 mcg de follitropine delta dans 0,36 mL incluant 1 stylo avec 3 aiguilles</p> <p>36,0 mcg de follitropine delta dans 1,08 mL incluant 1 stylo avec 9 aiguilles</p> <p>72,0 mcg de follitropine delta dans 2,16 mL incluant 1 stylo avec 15 aiguilles</p>	Acide phosphorique, eau pour injection, hydrogénophosphate de disodium dodécahydraté, hydroxyde de sodium, L-méthionine, phénol, polysorbate 20 et sulfate de sodium décahydraté
------------------------	--	--

Rekovelles contient 33,3 µg/mL de follitropine delta. Les autres ingrédients sont : acide phosphorique, eau pour injection, hydrogénophosphate de disodium dodécahydraté, hydroxyde de sodium, L-méthionine, phénol, polysorbate 20, et sulfate de sodium décahydraté.

Les stylos préremplis sont offerts en trois formats :

12,0 mcg de follitropine delta dans 0,36 mL incluant 1 stylo prérempli avec 3 aiguilles  
36,0 mcg de follitropine delta dans 1,08 mL incluant 1 stylo prérempli avec 9 aiguilles  
72,0 mcg de follitropine delta dans 2,16 mL incluant 1 stylo prérempli avec 15 aiguilles.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

On doit porter une attention particulière au diagnostic chez les candidates au traitement avec Rekovelle (follitropine delta injection) (voir la [voir la section 1 INDICATIONS : Sélection des patientes](#)).

Rekovelles contient une substance gonadotrophique puissante susceptible de provoquer des effets indésirables légers à importants et elle ne doit être utilisée que par des médecins connaissant à fond les problèmes d'infertilité de même que leurs traitements.

### Carcinogénèse et mutagenèse

On a rapporté des cas de néoplasies de l'ovaire et d'autres organes du système reproducteur, de nature bénigne et maligne, chez des femmes qui se sont soumises à de multiples régimes de traitement pour l'infertilité. Il n'a pas été établi si le traitement avec les gonadotrophines augmente le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Comme la FSH est une hormone protéinique endogène, aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été effectuée.

### Appareil cardiovasculaire

#### Événements thromboemboliques

Les femmes ayant récemment subi un événement thromboembolique, celles qui sont présentement atteintes d'une maladie thromboembolique et celles qui possèdent des facteurs



de risque reconnu pour les événements thromboemboliques comme des antécédents personnels ou familiaux, une obésité importante (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) ou de la thrombophilie peuvent courir un risque accru de subir un événement thromboembolique veineux ou artériel, pendant le traitement avec les gonadotrophines ou après celui-ci. Le traitement avec les gonadotrophines peut davantage augmenter le risque d'aggravation ou d'incidence de tels événements. Chez ces femmes, il est nécessaire d'évaluer les avantages de l'administration des gonadotrophines en fonction des risques. On doit toutefois noter que la grossesse elle-même ainsi que le SHO sont également associés à une augmentation du risque d'événements thromboemboliques.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

On n'a pas établi l'innocuité, l'efficacité, ni les propriétés pharmacocinétiques de Rekovelle chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Avant le traitement, on doit mesurer la concentration sérique de l'hormone anti-müllérienne (AMH), qui est un biomarqueur de la réponse ovarienne aux gonadotrophines, pour établir la dose initiale. La dose doit être basée sur une détermination récente de l'AMH (c'est-à-dire datant de moins de 12 mois) mesurée au moyen du test diagnostique de dosage immunologique de l'AMH de Roche : Elecsys®.

Pendant le traitement avec Rekovelle, le développement folliculaire doit être évalué à l'aide d'examen échographiques seuls ou en combinaison avec des mesures des taux sériques d'estradiol. Le développement folliculaire adéquat est en moyenne atteint au neuvième jour de traitement (intervalle de 5 à 20 jours).

### **Système rénal**

On n'a pas établi l'innocuité, l'efficacité, ni les propriétés pharmacocinétiques de Rekovelle chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

### **Appareil respiratoire**

On a rapporté des cas d'affections respiratoires graves (par ex. de l'atélectasie, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'exacerbation de l'asthme) après un traitement avec les gonadotrophines. Aucune réaction indésirable grave du système respiratoire n'a été observée lors des études cliniques portant sur Rekovelle.

### **Santé reproductive**

Le traitement avec des gonadotrophines nécessite une grande disponibilité des médecins et des professionnels de la santé qui œuvrent avec eux, de même que la disponibilité d'équipements appropriés pour le suivi de la patiente ([voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et tests de laboratoire](#)). L'utilisation efficace et sécuritaire de REKOVELLE nécessite une surveillance de la réponse ovarienne au moyen d'examen échographiques seuls, ou en combinaison avec des mesures du taux sérique d'estradiol, et ce, de façon régulière.

La dose de Rekovelle est individualisée pour chaque patiente dans le but d'obtenir une réponse ovarienne avec un profil d'innocuité/efficacité favorable. Il peut exister un certain degré de variabilité de la réponse à l'administration de la FSH entre les patientes, certaines répondant

peu à la FSH tandis que d'autres peuvent réagir de façon exagérée.

Il n'est pas recommandé d'utiliser des résultats obtenus avec d'autres méthodes de dosage que le test de dosage immunologique Elecsys® AMH de Roche pour déterminer la dose de REKOVELLE, car les dosages de l'AMH disponibles ne sont pas standardisés actuellement.

Avant le traitement avec REKOVELLE, les patientes doivent être informées de la durée du traitement et des mesures de surveillance de leur état qui seront nécessaires. Les effets indésirables possibles ([voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) doivent également être discutés.

Les patientes qui se soumettent à une stimulation de la croissance folliculaire peuvent subir une augmentation du volume de leurs ovaires et peuvent contracter le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). L'observation de la posologie et du régime d'administration de Rekovelle, conjointement avec une surveillance attentive du traitement, minimiseront l'incidence de tels événements.

Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple doit être évaluée de façon appropriée et les contre-indications possibles à la grossesse doivent également être évaluées. Les patientes doivent en particulier être évaluées quant à la possibilité d'hypothyroïdisme et d'hyperprolactinémie, et le traitement spécifique approprié doit être administré au besoin.

#### Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Un certain degré d'augmentation du volume ovarien représente un effet prévisible de la stimulation ovarienne contrôlée. On constate cette augmentation de volume plus fréquemment chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques et celle-ci régresse habituellement sans traitement. Contrairement à une augmentation de volume de l'ovaire non compliquée, le SHO est une affection qui peut se manifester avec une gravité croissante. Il comprend une augmentation importante du volume des ovaires, de forts taux sériques de stéroïdes sexuels et une élévation de la perméabilité vasculaire qui peut provoquer une accumulation de liquide dans les cavités péritonéales, pleurales et, rarement, péricardiques.

Il importe d'insister sur la valeur d'une surveillance attentive et fréquente du développement folliculaire pour réduire le risque de SHO ([voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et tests de laboratoire](#)). Il est possible d'observer les symptômes suivants dans les cas importants de SHO : douleur, distension et inconfort abdominaux, augmentation marquée du volume des ovaires, prise de poids, dyspnée, oligurie et symptômes gastrointestinaux, notamment de la nausée, des vomissements et de la diarrhée. L'évaluation clinique peut révéler de l'hypovolémie, de l'hémoconcentration, des déséquilibres électrolytiques, de l'ascite, un hémopéritoine, des effusions pleurales, un hydrothorax ou une détresse pulmonaire aiguë. Très rarement, les stades graves du SHO peuvent se compliquer d'une torsion ovarienne ([voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Santé reproductive](#)), ou d'événements thromboemboliques comme une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral ischémique ou un infarctus du myocarde ([voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire](#)).

Une réponse ovarienne excessive au traitement avec les gonadotrophines provoque rarement l'apparition du SHO à moins que de la hCG soit administrée pour déclencher la maturation folliculaire finale. De plus, le syndrome peut s'avérer plus grave et plus prolongé si une grossesse se produit. Donc, dans les cas d'hyperstimulation ovarienne ([voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et tests de laboratoire](#)), il est prudent de ne pas

administrer la hCG et de conseiller à la patiente de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles ou d'utiliser des méthodes de contraception de type barrière pendant au moins 4 jours.

Le SHO peut évoluer rapidement (en moins de 24 heures jusqu'à plusieurs jours) pour devenir une urgence médicale grave. Il se produit le plus souvent après l'arrêt du traitement hormonal. De plus, à cause des changements hormonaux déclenchés par la grossesse, le SHO peut se manifester tardivement. À cause du risque de SHO, les patientes doivent être suivies au moins deux semaines après le déclenchement de la maturation folliculaire finale.

#### Torsion de l'ovaire

On a rapporté des cas de torsion de l'ovaire lors de cycles de traitement par les TRA. Cet événement peut être associé à d'autres facteurs de risque comme le SHO, la grossesse, les antécédents de chirurgie à l'abdomen ou de torsion ovarienne, la présence ou des antécédents de kyste ovarien et la polykystose ovarienne. Il est possible de limiter les lésions aux ovaires associées à une réduction de l'approvisionnement sanguin en établissant rapidement le diagnostic et en procédant immédiatement à la détorsion.

#### Grossesse multiple

Les grossesses multiples sont associées à une élévation du risque pour la santé maternelle et celle des enfants. Chez les patientes qui se soumettent à des traitements de TRA, le risque de grossesse multiple est surtout associé au nombre d'embryons replacés, à leur qualité et à l'âge de la patiente, bien que les grossesses avec des jumeaux puissent, dans certains cas rares, être le résultat de transferts d'embryons uniques. La patiente doit être renseignée sur le risque potentiel d'une grossesse multiple avant de commencer le traitement.

#### Perte de grossesse

L'incidence de perte de grossesse par avortement spontané est plus élevée chez les patientes qui se soumettent à une stimulation ovarienne contrôlée pour un traitement par TRA qu'après une conception naturelle.

#### Grossesse ectopique

Les femmes qui ont des antécédents de maladie tubaire courent un risque accru de grossesse ectopique, que la grossesse soit le résultat d'une conception spontanée ou obtenue par l'utilisation de traitements de fertilité. On a rapporté que la prévalence des grossesses ectopiques après une TRA était plus élevée que dans la population générale.

#### Malformations congénitales

La prévalence de malformations congénitales après une TRA peut être légèrement plus élevée qu'après les conceptions spontanées. On pense que cela pourrait être causé par des différences dans les caractéristiques parentales (par ex. âge de la mère, caractéristiques des spermatozoïdes) et les grossesses multiples.

#### Autres affections médicales

Avant de commencer le traitement avec Rekovelle, on doit également évaluer la patiente pour la présence d'affections médicales représentant des contre-indications à la grossesse.

#### Néoplasies du système reproducteur

On a rapporté des cas de néoplasies de l'ovaire et d'autres organes du système reproducteur, de nature bénigne et maligne, chez des femmes qui se sont soumises à de multiples régimes de traitement pour l'infertilité. Il n'a pas été établi si le traitement avec les gonadotrophines

augmente le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

#### Patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques

Aucune étude n'a été menée auprès de patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques accompagné de troubles anovulatoires.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'utilisation de Rekovelle est contre-indiquée pendant la grossesse.

#### **7.1.2 Allaitement**

L'utilisation de Rekovelle est contre-indiquée pendant l'allaitement.

#### **7.1.3 Enfants**

L'utilisation de Rekovelle n'est pas indiquée dans la population d'âge pédiatrique.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

L'utilisation de Rekovelle n'est pas indiquée dans la population âgée.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables au médicament rapportés le plus souvent ( $\geq 1\%$ ) en association avec Rekovelle au cours des études cliniques de Phase III ont été les céphalées, l'inconfort pelvien, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), la douleur pelvienne, la nausée, la douleur aux annexes utérines et la fatigue.

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'étude clinique pivot de phase III avec Rekovelle était ESTHER-1, menée chez des femmes de 18 à 40 ans qui ont subi une stimulation ovarienne contrôlée pour leur traitement de FIV/ICSI ([voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'étude ESTHER-2 a été menée chez les femmes qui n'ont pas obtenu de grossesse dans l'étude ESTHER-1, et son objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité de Rekovelle après jusqu'à deux cycles de traitement supplémentaires.

Dans l'étude ESTHER-1, la dose individuelle administrée aux femmes traitées avec Rekovelle a

été déterminée en fonction de leur taux d'AMH à la sélection et de leur poids lors de la répartition aléatoire. Dans l'étude ESTHER-2, la dose de Rekovelle a été établie en fonction de la réponse ovarienne au cycle de stimulation précédent. Dans chaque cycle, la dose quotidienne de Rekovelle était constante tout au long de la période de stimulation.

Le **Tableau** indique les effets indésirables au médicament signalés par les patientes traitées avec Rekovelle ou GONAL-F au cours de l'étude de phase III ESTHER-1 selon la classe d'organe ou de système et leur fréquence.

**Tableau 3. Effets indésirables au médicament (≥ 1 %) dans l'étude ESTHER-1**

	<b>Rekovelle n = 665 (%)</b>	<b>GONAL-F n = 661 (%)</b>
<b>Tout effet indésirable au médicament</b>	17,0 %	13,8 %
<b>Désordres gastrointestinaux</b>	3,2 %	2,0 %
Nausée	1,7 %	1,1 %
<b>Désordres généraux et réactions au site d'administration</b>	2,0 %	0,9 %
Fatigue	1,8 %	0,9 %
<b>Désordres du système nerveux</b>	5,6 %	5,0 %
Céphalées	5,3 %	4,5 %
<b>Désordre du système reproducteur et des seins</b>	10,1 %	9,8 %
Inconfort pelvien	3,8 %	3,2 %
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	3,0 %	3,6 %
Douleur pelvienne	2,0 %	2,6 %
Douleur aux annexes utérines	1,2 %	0,6 %

Le **Tableau** indique les effets indésirables au médicament signalés par les patientes traitées avec Rekovelle ou GONAL-F au cours de l'étude de phase III ESTHER-2 selon la classe d'organe ou de système et leur fréquence.

**Tableau 4. Effets indésirables au médicament (≥ 1 %) dans l'étude ESTHER-2**

	<b>Cycle 2</b>		<b>Cycle 3</b>	
	<b>Rekovelle n = 252 (%)</b>	<b>GONAL-F n = 261 (%)</b>	<b>Rekovelle n = 95 (%)</b>	<b>GONAL-F n = 93 (%)</b>
<b>Tout effet indésirable au médicament</b>	10,3 %	13,8 %	6,3 %	10,8 %
<b>Désordres gastrointestinaux</b>	1,6 %	3,1 %	0 %	1,1 %
Nausée	1,2 %	2,3 %	0 %	0 %
Constipation	0 %	0 %	0 %	1,1 %
<b>Désordres généraux et réactions au site d'administration</b>	0,4 %	1,5 %	0 %	2,2 %

	Cycle 2		Cycle 3	
	Rekovellev n = 252 (%)	GONAL-F n = 261 (%)	Rekovellev n = 95 (%)	GONAL-F n = 93 (%)
Fatigue	0 %	1,5 %	0 %	2,2 %
<b>Désordres du système nerveux</b>	3,6 %	5,0 %	1,1 %	4,3 %
Céphalées	3,2 %	3,8 %	1,1 %	2,2 %
Dysgueusie	0 %	0,8 %	0 %	2,2 %
<b>Désordre du système reproducteur et des seins</b>	6,3 %	9,6 %	5,3 %	4,3 %
Inconfort pelvien	2,0 %	2,3 %	0 %	2,2 %
Douleur aux annexes utérines	2,0 %	1,9 %	2,1 %	1,1 %
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	0,8 %	2,3 %	1,1 %	0 %
Douleur pelvienne	1,6 %	1,5 %	0 %	0 %
Douleur au mamelon	0 %	0 %	1,1 %	0 %
Polype utérin	0 %	0 %	1,1 %	0 %
Kyste ovarien	0 %	0,4 %	0 %	1,1 %

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

**Désordres gastrointestinaux** : diarrhée (0,6 %), vomissements (0,2 %), constipation (0,3 %), inconfort abdominal (0,2 %)

**Désordres du système nerveux** : somnolence (0,2 %), étourdissements (0,4 %)

**Désordres psychiatriques** : sautes d'humeur (0,4 %)

**Désordres du système reproducteur et des seins** : hémorragie vaginale (0,2 %), douleur mammaire (0,2 %), sensibilité mammaire (0,2 %)

### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

#### Immunogénicité – anticorps anti-FSH

On a mesuré les concentrations d'anticorps anti-FSH avant et après l'administration de Rekovellev à des patientes qui se sont soumises à un nombre de cycles de traitement répétés pouvant aller jusqu'à trois. Avant l'exposition à Rekovellev, l'incidence d'anticorps anti-FSH a été de 1,4 % et, après le traitement avec Rekovellev, elle a été de 1,1 % dans le cycle 1, de 0,8 % dans le cycle 2 et de 1,1 % dans le cycle 3. Chez toutes les patientes possédant des anticorps anti-FSH, les concentrations ont été indétectables ou très faibles et sans capacité neutralisante.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Une torsion ovarienne a été rapportée en lien avec le SHO.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses.

Comme Rekovelle est une protéine, il est très peu probable qu'elle se fixe à des protéines plasmatiques ou qu'elle interagisse avec le système CYP450 et donc, on ne prévoit aucune interaction avec d'autres produits médicamenteux. De plus, aucune interaction potentiellement pertinente sur le plan clinique entre la FSH exogène et d'autres médicaments n'a été observée au cours des études cliniques sur Rekovelle, ni décrite dans la littérature médicale.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

On s'attend à ce que Rekovelle ait un effet négligeable ou aucun effet sur la capacité de conduire un véhicule ou de manœuvrer de la machinerie.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

## **10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Rekovelle (follitropine delta injection) stimule la croissance des follicules ovariens chez les femmes qui ne présentent pas d'insuffisance ovarienne primaire. L'hormone folliculostimulante (FSH, follitropine), le composant actif de Rekovelle, est l'une des principales hormones servant au contrôle des fonctions reproductives, à la fois chez les femmes et chez les hommes. Chez les femmes, l'ovaire est l'organe cible où la fixation de la FSH aux récepteurs de la FSH déclenche des mécanismes intracellulaires qui contrôlent les mécanismes hormonaux et cellulaires de régulation de la maturation des follicules de Graaf et la production d'œstrogène par les cellules de la granulosa.

Rekovelle a une séquence d'acides aminés identique à celle des deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  de la

FSH humaine endogène, mais elle se distingue des autres produits de FSH recombinants (comme la follitropine alpha et la follitropine bêta) par la configuration de l'acide sialique, les isoformes et les profils de glycosylation de la protéine FSH.

## 10.2 Pharmacodynamie

Dans une étude de Phase II portant sur la réponse à la dose chez des patientes qui se sont soumises à une stimulation ovarienne contrôlée pour un traitement de FIV/ICSI, 265 femmes ont reçu aléatoirement l'un de cinq niveaux de dose de Rekovelle (5,2 mcg, 6,9 mcg, 8,6 mcg, 10,3 mcg ou 12,1 mcg) ou de GONAL-F (150 UI). Leurs concentrations sériques d'hormone anti-Müllérienne (AMH) initiales se situaient dans un intervalle de 5,0 à 44,9 pmol/L. Suite à l'administration sous-cutanée de Rekovelle, à la fin de la stimulation, une augmentation liée à la dose des follicules et des taux sériques d'estradiol, d'inhibine B et d'inhibine A a été observée. Le nombre d'ovocytes récupérés augmente avec la dose de Rekovelle et la concentration sérique d'AMH. Le nombre moyen d'ovocytes récupérés a été 5,2, 7,9, 9,2, 10,5, 12,2 et 10,4 pour les groupes ayant reçu 5,2 mcg, 6,9 mcg, 8,6 mcg, 10,3 mcg et 12,1 mcg de Rekovelle et 150 UI de GONAL-F, respectivement.

## 10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de Rekovelle a été étudié chez des sujets volontaires féminins en bonne santé dont les gonadotrophines avaient été régulées à la baisse et chez des patientes qui ont subi une stimulation ovarienne contrôlée pour leur traitement de FIV/ICSI.

### Absorption :

Après une seule administration de Rekovelle par voie sous-cutanée, le délai médian écoulé avant l'obtention de la concentration sérique maximale ( $t_{max}$ ) était de 20 heures. Après l'administration unique quotidienne de Rekovelle par voie sous-cutanée pendant 7 jours, le  $t_{max}$  médian était de 10 heures. La biodisponibilité absolue de Rekovelle par voie sous-cutanée était d'environ 64 %.

### Distribution :

Le volume de distribution ( $V_{ss}$ ) chez les femmes en bonne santé à la suite d'une administration intraveineuse était d'environ 9 L. Après des administrations quotidiennes par voie sous-cutanée de Rekovelle à des doses comprises entre 5,2 et 12,1 mcg, les concentrations sériques de FSH à l'état d'équilibre ont été atteintes en 6 à 7 jours, avec une accumulation jusqu'à des concentrations trois fois plus élevées que celle atteinte après la première dose.

### Métabolisme :

Le métabolisme et l'excrétion de Rekovelle n'ont pas été étudiés.

### Élimination :

Chez les femmes en bonne santé, après une administration par voie intraveineuse, la clairance de Rekovelle était de 0,3 L/h et la demi-vie d'élimination était de 24 heures. Après une seule administration par voie sous-cutanée, la clairance apparente de Rekovelle était de 0,4 L/h et la demi-vie d'élimination était de 40 heures. Après une administration quotidienne par voie sous-cutanée, la clairance apparente de Rekovelle était de 0,6 L/h et la demi-vie d'élimination était de 28 heures.



Chez des patientes traitées par FIV/ICSI, après l'administration quotidienne par voie sous-cutanée de Rekovelle (intervalle de dose 5,2 mcg -12,1 mcg), la clairance apparente de la FSH était de 0,6 L/h, selon une analyse pharmacocinétique de population.

### **Populations particulières et états pathologiques**

Aucune étude n'a été effectuée auprès de populations particulières. La pharmacocinétique de Rekovelle n'a pas été établie chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Entreposer dans un réfrigérateur (2 °C à 8 °C), jusqu'à la date de péremption. Protéger de l'exposition à la lumière.

Ne pas congeler.

Pendant sa durée de conservation, Rekovelle peut être sortie du réfrigérateur et conservée à une température de 25 °C ou moins pendant une période de temps pouvant aller jusqu'à 3 mois en incluant la période d'utilisation de 28 jours. Après cette période, on ne doit pas réfrigérer le produit de nouveau et il faut le jeter.

Après la première injection, conserver Rekovelle à une température de 25 °C ou moins pendant 28 jours. À la fin de cette période, tout matériel inutilisé doit être jeté.

Garder ce médicament dans un endroit sûr et hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Rekovelle (follitropine delta injection) ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas transparente.

La solution non utilisée doit être jetée au plus tard 28 jours après la première injection.

Les aiguilles usagées doivent être jetées dans des contenants de sécurité appropriés immédiatement après l'injection.

On doit se défaire de tous les produits médicaux non utilisés et des déchets médicaux conformément aux règlements locaux.

On doit suivre les instructions du mode d'emploi des stylos préremplis Rekovelle de 12 mcg, 36 mcg et 72 mcg.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : follitropine delta

Nom chimique : hormone folliculostimulante (FSH) humaine recombinante

Formule moléculaire :

La formule moléculaire des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  est :

Sous-unité  $\alpha$  : C437H682N122O134S13

Sous-unité  $\beta$  : C538H833N145O171S13

Masse moléculaire :

Les poids moléculaires moyens des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  glycosylées déterminés par spectrométrie de masse MALDI-ToF sont environ 15 200 et 18 500 Daltons, respectivement. Ainsi, environ 40 % du poids moléculaire total de la molécule est attribuable à la glycosylation.

Formule de structure :

L'hormone folliculostimulante est un hétérodimère composé d'une sous-unité  $\alpha$  et d'une sous-unité  $\beta$ . La séquence des acides aminés (en noir) et les sites de glycosylation (en caractères gras, italiques et soulignés) des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  matures sont décrits ci-dessous :

#### *Sous-unité $\alpha$ de la FSH*

1 APDVQDCPEC TLQENPFFSQ PGAPILQCMG CCFSTRAYPTP LRSKKTMLVQ  
KMVTSESTCC  
61 VAKSYNRVTV MGGFKVEMHT AHCSTCYHH KS

#### *Sous-unité $\beta$ de la FSH*

1 NSCELTMITI AIEKEECRFC ISIMTTWCAG YCYTRDLVYK DPARPKIQKT CTFKELVYET  
61 VRVPGCAHHA DSLYTPVAT QCHCGKCDSD STDCTVRGLG PSYCSFGEMK E

#### Caractéristiques du produit :

Rekovel (follitropine delta injection) est une FSH recombinante d'origine humaine produite dans une lignée cellulaire humaine par technique de recombinaison de l'ADN. Les séquences d'acides aminés des deux sous-unités de la FSH dans Rekovel sont identiques aux séquences de la FSH humaine endogène. La lignée cellulaire servant à l'expression peut influencer les caractéristiques de la FSH recombinante; des différences dans le profil de glycosylation, la configuration de l'acide sialique et le profil isoforme ont été démontrées entre Rekovel et certains produits de FSH recombinants comme la follitropine alpha et la follitropine bêta produites à partir de lignées cellulaires d'ovaires de hamsters chinois (OHC). Les comparaisons entre Rekovel et la follitropine alpha indiquent que les différences dans la

glycosylation influencent les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

L'efficacité et l'innocuité de Rekovelle ont été évaluées dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, contrôlée, à l'insu de l'évaluateur, en groupes parallèles, multicentrique, multinationale (ESTHER-1 : Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World [Étude de médecine factuelle sur la stimulation avec une rFSH humaine en Europe et dans le reste du monde]) chez des patientes de 18 à 40 ans qui ont subi un premier cycle de stimulation ovarienne contrôlée pour leur traitement de FIV/ICSI à la suite d'un protocole comprenant un antagoniste de la GnRH. Au jour 2 à 3 du cycle menstruel, 1 329 femmes ont été réparties aléatoirement dans un rapport de 1:1 pour recevoir le traitement avec Rekovelle ou GONAL-F, et la stimulation a été instaurée chez 1 326 femmes (665 avec Rekovelle et 661 avec GONAL-F). La répartition aléatoire était stratifiée selon le centre et l'âge (< 35, 35-37 et 38-40 ans). Pour les femmes qui étaient affectées à Rekovelle, la dose individuelle a été déterminée sur la base de leurs concentrations d'AMH à la sélection et de leur poids corporel au moment de la répartition aléatoire. La dose quotidienne de Rekovelle était constante tout au long de la période de stimulation. Pour les femmes présentant de basses concentrations d'AMH (< 15 pmol/L), la dose quotidienne de Rekovelle était de 12 mcg, peu importe le poids corporel. Pour les femmes dont les concentrations d'AMH étaient élevées ( $\geq$  15 pmol/L) la dose quotidienne de Rekovelle dépendait de la concentration d'AMH et du poids, et la dose quotidienne maximale permise de Rekovelle était de 12 mcg. Les femmes pouvaient être traitées avec Rekovelle pendant au plus 20 jours, et il n'était pas permis d'arrêter la stimulation. Pour les femmes affectées aléatoirement à GONAL-F, la dose de départ était de 150 UI et elle était fixe pendant les cinq premiers jours de stimulation, après quoi elle pouvait être ajustée de 75 UI selon la réponse individuelle. La dose maximale quotidienne permise de GONAL-F était de 450 UI. Les femmes pouvaient être traitées avec GONAL-F pendant au plus 20 jours, et il n'était pas permis d'arrêter la stimulation.

Le tableau 5 résume l'étude clinique ESTHER-1 des patientes traitées par FIV/ICSI.

**Tableau 5. Résumé de l'étude clinique ESTHER-1 des patientes traitées par FIV/ICSI**

ID de l'étude	Plan	Traitements	Patientes
ESTHER-1 (000004)	Randomisée, contrôlée, à l'insu de l'évaluateur, en groupes parallèles, multicentrique, multinationale  Patientes traitées par FIV/ICSI, 18 à 40 ans	Rekovelle : posologie individualisée basée sur l'AMH et le poids corporel (dose max quotidienne 12 mcg SC); dose fixe tout au long de la stimulation La concentration d'AMH a été analysée en utilisant le dosage immunologique Elecsys® Plus AMH de Roche Diagnostics GONAL-F : dose initiale de 11 mcg remplie en masse (150 UI) SC; ajustements possibles de la dose après les 5 premiers jours	Total : 1 326 Rekovelle 665

AMH : hormone anti-Müllérienne; ESTHER : Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World ;

ICSI : intracytoplasmic sperm injection (injection intracytoplasmique du spermatozoïde); FIV : fécondation in vitro; UI : unités internationales, SC : sous-cutané

L'étude incluait des femmes qui avaient reçu un diagnostic d'infertilité d'origine tubaire ou inexplicite, d'endométriose de stade I ou II, ou qui avaient des partenaires ayant reçu un diagnostic d'infertilité masculine, et qui étaient considérées admissibles à la FIV ou l'ICSI.

L'un des critères d'évaluation principaux était le taux de grossesse en cours, définie comme la présence d'au moins un fœtus viable à l'intérieur de l'utérus 10 à 11 semaines après le transfert.

On ne dispose pas d'expérience issue d'essais cliniques avec Rekovelle dans un protocole long comprenant un agoniste de la GnRH.

## Résultats de l'étude

### Effacité

#### Étude ESTHER-1

L'étude a démontré que Rekovelle était non-inférieure à GONAL-F pour ce qui est du taux de grossesse en cours, comme on peut le voir dans le **tableau 6**.

**Tableau 6. Taux de grossesse en cours dans l'étude ESTHER-1 chez les patientes qui ont subi une stimulation ovarienne contrôlée pour leur traitement de FIV/ICSI (population en mITT)**

	Rekovelle dans un régime posologique individualisé (N = 665)	GONAL-F Follitropine alpha (N = 661)	Différence entre Rekovelle et GONAL-F [IC à 95 %]
Taux de grossesse en cours	204 (30,7 %)	209 (31,6 %)	-0,9 % [-5,9 %; 4,1 %]

Population : toutes les patientes réparties aléatoirement et exposées = intention de traiter modifiée (modified intention-to-treat, mITT). Trois patientes réparties aléatoirement mais non exposées ont été exclues de l'analyse en mITT.

L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % a été établi en utilisant la méthode de Mantel-Haenszel pour combiner les résultats des différentes strates en fonction de l'âge. Si la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence estimée entre Rekovelle et GONAL-F dans le taux de grossesse en cours était supérieure à la marge prédéfinie de -8,0 %, alors la non infériorité de Rekovelle aurait été démontrée.

Le nombre moyen global d'ovocytes récupérés parmi les femmes ayant subi un déclenchement de la maturation folliculaire finale était de 9,6 pour les patientes traitées avec Rekovelle et de 10,1 pour les patientes traitées avec GONAL-F. La proportion de patientes chez qui 8 à 14 ovocytes avaient été récupérés était de 41,4 % avec Rekovelle et de 37,4 % avec GONAL-F.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Des données non cliniques issues d'études classiques de pharmacologie évaluant l'innocuité, la toxicité de doses multiples et la génotoxicité ne montrent aucun risque particulier pour l'humain. Une surdose de follitropine delta a entraîné des effets pharmacologiques excessifs. Lorsqu'elle a été administrée à des doses  $\geq 0,8$  microgrammes/kg/jour, ce qui est supérieur à la dose maximale recommandée chez l'humain, la follitropine delta a eu un effet négatif sur la fertilité et

le développement embryonnaire précoce chez les rats.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

**PrREKOVELLE®**  
**(follitropine delta injection)**  
**Solution injectable dans un stylo prérempli**

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

#### **Pour quoi Rekovel est-il utilisé?**

Rekovel est utilisée pour traiter l'infertilité chez la femme et on l'utilise chez les femmes qui participent à un programme de reproduction assistée comme la fécondation in vitro (FIV) et l'injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI).

#### **Comment Rekovel agit-il?**

Rekovel stimule la croissance des ovaires pour que plusieurs follicules ovariens se développent, parmi lesquels on prélèvera les ovules pour les féconder en laboratoire (in vitro).

#### **Quels sont les ingrédients de Rekovel?**

Ingrédient médicamenteux : follitropine delta

Ingrédients non médicamenteux : acide phosphorique, eau pour injection, hydrogénophosphate de disodium dodécahydraté, hydroxyde de sodium, L-méthionine, phénol, polysorbate 20, sulfate de sodium décahydraté.

Rekovel contient moins d'une (1) mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'essentiellement, elle ne contient pas de sodium.

#### **Rekovel est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Rekovel est une solution transparente incolore pour injection. Elle est offerte dans un stylo multidose prérempli.

Les stylos préremplis sont offerts dans les concentrations et emballages suivants :

- 12 mcg/0,36 mL dans un emballage comprenant 1 stylo et 3 aiguilles
- 36 mcg/1,08 mL dans un emballage comprenant 1 stylo et 9 aiguilles
- 72 mcg/2,16 mL dans un emballage comprenant 1 stylo et 15 aiguilles

#### **Ne prenez pas Rekovel si:**

- vous êtes allergique à la folliculostimuline ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament

- vous avez une tumeur de l'utérus, des ovaires, des seins, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus
- vos ovaires sont plus volumineux qu'à la normale ou si vous avez des kystes ovariens (à moins qu'ils soient causés par une maladie ovarienne polykystique)
- vous avez des saignements vaginaux d'origine inconnue
- vous êtes enceinte ou vous allaitez un enfant
- vous avez subi une ménopause précoce
- vous avez une forme anormale des organes sexuels qui rend impossible une grossesse normale
- vous avez des fibromes dans l'utérus qui rendent impossible une grossesse normale

Rekovellev ne doit pas être utilisée pour des enfants ou des adolescentes.

Aucune étude d'interactions n'a été menée avec Rekovellev.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Rekovellev, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

#### Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Les gonadotrophines comme Rekovellev peuvent provoquer l'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cette maladie est caractérisée par le développement excessif de vos follicules qui deviennent des kystes de gros volume.

Consultez votre professionnel de la santé si :

- vous ressentez de l'inconfort, de la douleur, ou de l'enflure abdominale
- vous ressentez de la nausée
- vous vomissez
- vous avez de la diarrhée
- vous prenez du poids
- vous éprouvez des difficultés respiratoires

Il se peut que votre professionnel de la santé vous demande d'arrêter de prendre ce médicament.

#### Troubles de la coagulation sanguine (événements thromboemboliques)

Le traitement de l'infertilité peut accroître le risque de tels événements, en particulier si vous avez un excédent de poids ou si un membre de votre famille (avec qui vous êtes parent par le sang) est atteint d'une maladie affectant la coagulation (thrombophilie). Informez votre professionnel de la santé si cette situation s'applique à vous.

#### Torsion d'un ovaire (torsion ovarienne)

On a rapporté des cas de torsion ovarienne après un traitement de technique de reproduction assistée. Une telle affection pourrait couper la circulation sanguine vers l'ovaire affecté.

#### Grossesses multiples et malformations congénitales

Lorsqu'on se soumet à un traitement par technique de reproduction assistée, le risque d'obtenir une grossesse multiple (comme des jumeaux) est surtout associé au nombre d'embryons qui sont placés à l'intérieur de votre utérus, de même qu'à la qualité de ces embryons et à votre



âge. Le fait d'avoir une grossesse multiple peut mener à des complications médicales pour les bébés et pour vous. De plus, le risque de malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevé après un traitement pour l'infertilité, possiblement à cause des caractéristiques des parents (comme votre âge et les caractéristiques des spermatozoïdes de votre partenaire, le cas échéant) et de l'augmentation de la probabilité de grossesse multiple.

#### Perte de grossesse

Lorsque vous vous soumettez à un traitement par technique de reproduction assistée, la probabilité de subir un avortement spontané est plus grande que pour les personnes qui conçoivent un enfant naturellement.

#### Grossesse ectopique

Lorsque vous vous soumettez à un traitement par technique de reproduction assistée, la probabilité pour que la grossesse se produise à l'extérieur de l'utérus (grossesse ectopique) est plus grande que si vous aviez conçu un enfant de façon naturelle. Si vous avez des antécédents de maladie tubaire, votre risque de grossesse ectopique est augmenté.

#### Tumeurs ovariennes et autres tumeurs du système reproducteur

On a rapporté des cas de tumeurs ovariennes et d'autres tumeurs du système reproducteur chez des femmes qui se sont soumises à un traitement d'infertilité. On ignore si le traitement avec des médicaments favorisant la fertilité augmente le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

#### Autres affections médicales

De plus, avant de commencer à utiliser ce médicament, indiquez à votre professionnel de la santé si un autre professionnel de la santé vous a déjà dit qu'une grossesse pourrait être dangereuse pour votre santé.

**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.**

#### **Comment prendre Rekovelle :**

Les instructions distinctes pour l'utilisation du stylo prérempli doivent être suivies attentivement. N'utilisez pas la cartouche si la solution contient des particules ou si elle n'est pas transparente.

L'administration de Rekovelle doit se faire au moyen d'une injection sous-cutanée (tout juste sous la peau) et le site d'administration normal est la paroi abdominale. On peut utiliser le stylo prérempli pour faire plusieurs injections.

La première injection de ce médicament doit être administrée sous la supervision d'un professionnel de la santé. Par la suite, votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez vous administrer Rekovelle vous-même à la maison, mais seulement après avoir obtenu une formation appropriée.

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

**Dose habituelle :**

La dose de Rekovelle que vous utiliserez pour votre premier cycle de traitement sera calculée par votre professionnel de la santé en utilisant le taux de l'hormone anti-Müllérienne (anti-Müllerian hormone, AMH) – un marqueur de la réponse de vos ovaires à la stimulation par des gonadotrophines – présente dans votre sang, de même que votre poids corporel. Ainsi, la mesure de l'AMH provenant d'un échantillon sanguin (prélevé au cours des 12 derniers mois) doit être disponible avant que vous commenciez le traitement. Votre poids sera également mesuré avant que vous ne commenciez le traitement. La dose de Rekovelle est mesurée en microgrammes.

La dose quotidienne de Rekovelle est constante tout au long de la période de traitement. Le traitement est interrompu lorsqu'un nombre approprié de follicules ovariens est présent.

Votre professionnel de la santé suivra les effets de votre traitement avec Rekovelle. Selon votre réponse au traitement, il pourrait arrêter votre traitement avec Rekovelle et ne pas vous administrer l'injection de hCG.

**Surdosage :**

Les effets d'une utilisation excessive de Rekovelle sont inconnus. Toutefois, on doit envisager l'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

Si vous croyez avoir pris trop de Rekovelle, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez d'utiliser Rekovelle, ne prenez pas une double dose pour compenser pour la dose omise. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé dès que vous constatez votre omission.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Rekovelle?**

La liste d'effets secondaires suivante n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés ici lors de la prise de Rekovelle, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, ce produit peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne soient pas ressentis par toutes.

**Effets indésirables importants :**

Les hormones servant au traitement de l'infertilité, comme Rekovelle, peuvent provoquer un niveau élevé d'activité des ovaires (syndrome d'hyperstimulation ovarienne, SHO). Parmi les symptômes de cette affection, on retrouve de la douleur, de l'inconfort ou de l'enflure de l'abdomen, de la nausée, des vomissements, de la diarrhée, une prise de poids et des difficultés respiratoires. Si vous subissez l'un ou l'autre de ces symptômes, vous devez communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé.

Le risque de subir un effet indésirable est décrit dans les catégories suivantes :

**Réactions fréquentes (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :**

- Maux de tête
- Nausée
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)
- Douleur et inconfort pelviens
- Douleur ovarienne ou tubaire
- Fatigue

**Réactions infréquentes (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :**

- Sautes d'humeur
- Somnolence
- Étourdissements
- Diarrhée
- Vomissements
- Constipation
- Inconfort abdominal
- Saignements vaginaux
- Problèmes mammaires (notamment douleur et sensibilité mammaire)

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b> Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)		✓	✓

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

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo prérempli ou de l'emballage. La date de péremption s'applique au dernier jour du mois indiqué.

### Entreposage :

Conserver au réfrigérateur entre les températures de 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Avant son utilisation, garder le produit dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, Rekovelle peut être sortie du réfrigérateur et conservée à une température de 25°C ou moins pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 mois en incluant la période d'utilisation de 28 jours. Après cette période, on ne doit pas réfrigérer le produit de nouveau et il faut le jeter.

Après la première injection, conserver le stylo prérempli Rekovelle à une température de 25 °C ou moins pendant 28 jours. À la fin de cette période, tout matériel inutilisé doit être jeté. Demandez à votre pharmacien la manière de jeter les médicaments que vous n'utilisez plus.

Garder ce médicament dans un endroit sûr et hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir davantage au sujet de Rekovelle, vous pouvez :

- 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 pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <[www.ferring.ca/fr/produits/](http://www.ferring.ca/fr/produits/)>, ou en téléphonant le 1-866-374-1314.

Le présent dépliant a été rédigé par Ferring Inc.

Dernière révision : 3 novembre 2023