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

[Pr]PERGOVERIS[MD]

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

Poudre et diluant pour solution injectable

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

Classification thérapeutique : gonadotrophine

EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada
2695, North Sheridan Way, Suite 200
Mississauga (Ontario) CANADA
L5K 2N6

Une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne
www.emdserono.ca

Date de l'autorisation initiale :
2015-08-25

Date de révision : 2026-05-11

Numéro de contrôle : 500139

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	2024/10

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 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 6

4.5 Dose oubliée 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8

7.1 Populations particulières 12

7.1.1 Femmes enceintes **12**

7.1.2 Femmes qui allaitent **12**

7.1.3 Enfants et adolescents **12**

7.1.4 Personnes âgées **12**

8 EFFETS INDÉSIRABLES 13
8.1 Aperçu des effets indésirables 13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 15
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 15
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 16
9.4 Interactions médicament-médicament 16
9.5 Interactions médicament-aliment 16
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 16
10.1 Mode d'action 16
10.2 Pharmacodynamie 16
10.3 Pharmacocinétique 16
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 20
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 22
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 22
14 ÉTUDES CLINIQUES 24
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 24
14.2 Résultats de l'étude 26
14.3 Études de biodisponibilité comparatives 26
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 28
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 30
MODE D'EMPLOI (poudre et diluant pour solution injectable) 36
MODE D'EMPLOI (solution pour injection à l'aide d'un stylo prérempli) 39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa [150 UI:75 UI]) est indiqué pour :

la stimulation du développement folliculaire chez les femmes présentant un déficit sévère de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH) et qui sont candidates à un traitement concomitant aux hormones FSH et LH.

1.1 Pédiatrie

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 Gériatrie

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

PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI:75 UI]) est contre-indiqué chez les patientes dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la follitropine alpha ou à la lutropine alpha (les substances actives), à l'un des excipients ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- Insuffisance ovarienne primaire ou anovulation avec des concentrations normales de la LH et de la FSH
- Dysfonction de la thyroïde ou de la surrénale non maîtrisée
- Tumeurs hypothalamiques ou de la glande pituitaire
- Hypertrophie ovarienne ou des kystes d'origine non définie
- Saignements gynécologiques d'origine non définie
- Tumeurs dépendant des hormones sexuelles de l'appareil génital et des organes connexes
- Grossesse en cours ou allaitement

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

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

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

PERGOVERIS doit être administré par voie sous-cutanée.

Chez les femmes présentant une insuffisance en LH et en FSH, le traitement par PERGOVERIS a comme objectif de stimuler le développement folliculaire suivi d'une maturation finale après l'administration de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). PERGOVERIS doit être administré en une série d'injections quotidiennes. Si ces patientes présentent une aménorrhée et que leur sécrétion d'œstrogènes endogènes est faible, le traitement peut débuter en tout temps.

La posologie initiale recommandée est d'une dose de PERGOVERIS (contenant 150 UI de hFSH-r et 75 UI de hLH-r) par jour. Si une quantité inférieure à la dose quotidienne recommandée est utilisée, la réponse folliculaire pourrait être insatisfaisante, puisque la concentration de lutropine alpha pourrait être insuffisante.

Le traitement doit être adapté en fonction de la réponse de la patiente, que l'on peut évaluer en mesurant la taille du follicule par échographie et la réponse œstrogénique.

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

Quand une réponse optimale est obtenue, il convient de faire une seule injection de 250 mcg de hCG-r ou de 5 000 à 10 000 UI de hCG urinaire de 24 à 48 heures après la dernière injection de PERGOVERIS. On doit recommander à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour de l'administration de hCG ainsi que le lendemain. Autrement, on peut réaliser une insémination intra-utérine (IIU) ou une autre intervention de reproduction médicalement assistée, selon le jugement du médecin sur le cas clinique.

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

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

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

4.4 Administration

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

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

Pour obtenir des directives sur la reconstitution et l'administration du médicament sous forme de poudre et diluant pour une solution injectable, voir la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.

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

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

Pour des directives sur l'administration du médicament et la façon d'utiliser le stylo prérempli, voir la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Les effets d'une surdose de PERGOVERIS (follitropine alfa/lutropine alfa [150 UI:75 UI]) ne sont pas connus, mais la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne demeure possible, lequel est décrit plus en détail dans la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperstimulation ovarienne de la monographie du produit.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PERGOVERIS sous forme de poudre et diluant pour une solution injectable

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

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

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

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

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour reconstitution avec 1 ml d'eau stérile pour injection/150 UI de hFSH-r et 75 UI de hLH-r	Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, méthionine, phosphate disodique dihydraté, polysorbate 20 et saccharose.

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

PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI:75 UI]) est une solution limpide et incolore ou légèrement jaunâtre avec un pH de 6,5 à 7,5. La solution est présentée en cartouches de verre incolore de 3 ml (verre borocilicate de type 1, un bouchon de piston gris de bromobutyl et un embout avec bouchon de caoutchouc gris [sans latex] septum et aluminium) préassemblés dans un stylo prérempli.

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

- 300 UI (équivalent à 22 microgrammes) de follitropine alpha (hFSH-r) et 150 UI (équivalent à 6 microgrammes) de lutropine alpha (hLH-r) dans 0,48 ml de solution et peut fournir deux doses de PERGOVERIS à 150 UI/75 UI;

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

Le produit est offert en emballages de :

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

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution injectable à l'aide d'un stylo prérempli 300 UI de hFSH-r/150 UI de hLH-r dans 0,48 ml; 450 UI de hFSH-r/225 UI de hLH-r dans 0,72 ml; 900 UI de hFSH-r/450 UI de hLH-r dans 1,44 ml.	Acide phosphorique (pour l'ajustement du pH), dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), méthionine, monochlorhydrate d'arginine, phénol, phosphate disodique dihydraté, poloxamère 188.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

<u>Information pour les patientes :</u>

PERGOVERIS est une association de GONAL-f et de LUVERIS à dose fixe de 150 UI de FSH et de 75 UI de LH. Avant de commencer à prendre PERGOVERIS, les patientes doivent être informées de la durée du traitement et de la nécessité d'un suivi. Il faut également discuter avec elles du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (voir **Hyperstimulation ovarienne**) et des autres effets indésirables possibles (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Critères de sélection des patientes :

1. Avant de procéder au traitement par PERGOVERIS, il faut procéder à une évaluation gynécologique et endocrinologique rigoureuse. Cette évaluation doit comprendre une évaluation de l'anatomie pelvienne et l'exclusion d'une grossesse.
2. Les patientes doivent présenter une insuffisance grave en LH et en FSH telle que déterminée par le professionnel de la santé.
3. Vers la fin de leur vie reproductive, les femmes sont davantage sujettes au cancer de l'endomètre ainsi qu'à une incidence plus élevée de troubles anovulatoires. Il faut procéder à une évaluation diagnostique détaillée chez les patientes qui présentent des saignements utérins anormaux ou d'autres signes d'anomalie de l'endomètre.

Cancérogenèse et mutagenèse

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

Respiratoire et cardiovasculaire

Le paragraphe suivant décrit les événements médicaux graves qui ont été signalés suivant un traitement par les gonadotrophines.

Des affections pulmonaires graves (p. ex., atélectasie, syndrome de détresse respiratoire aiguë et exacerbation de l'asthme) ont été rapportées. De plus, on a fait état de manifestations thromboemboliques, associées ou non au syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Une thrombose ou une embolie intravasculaire peuvent causer une diminution de l'apport sanguin aux organes essentiels ou aux extrémités. Les séquelles de ces événements ont inclus la thrombophlébite veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'infarctus du myocarde, l'occlusion vasculaire cérébrale (l'AVC ischémique) et l'occlusion artérielle entraînant la perte d'un membre. Dans de rares cas, des complications pulmonaires ou des événements thromboemboliques ont provoqué la mort.

Chez les femmes qui souffrent d'une maladie thromboembolique ou qui en ont souffert récemment, ou chez les femmes présentant les facteurs de risque typiques d'événements thromboemboliques, tels que des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut augmenter davantage

le risque d'une aggravation ou d'une manifestation de ces événements. Chez ces femmes, il faut évaluer les avantages de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il convient de noter, toutefois, que la grossesse elle-même ainsi que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) s'accompagnent également d'un risque accru d'événements thromboemboliques.

Hématologique

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

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

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

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

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

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

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

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

Perte de grossesse

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

Hyperstimulation ovarienne

Hypertrophie ovarienne

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

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

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

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

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

Les facteurs de risque indépendants du SHO comprennent le jeune âge, une masse corporelle maigre, le syndrome ovarien polykystique, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, des concentrations sériques absolues d'œstradiol qui sont élevées ou qui croissent rapidement et des épisodes antérieurs de SHO, la présence d'un grand nombre de follicules ovariens en développement et la récupération d'un grand nombre d'ovocytes dans les cycles de procréation médicalement assistée (PMA).

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

signe qu'un problème de SHO pourrait apparaître avant l'administration de hCG, il ne faut pas administrer la hCG.

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

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

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il ne faut pas prendre PERGOVERIS pendant une grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre PERGOVERIS (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.3 Enfants et adolescents

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment (fréquence ≥ 1 %) étaient les suivants : céphalées, douleur abdominale, nausées, douleur mammaire, hyperstimulation ovarienne, réactions au point d'injection, douleur et kystes ovariens. Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet des effets indésirables les plus graves et ceux pour lesquels des cas particulièrement sévères ont été signalés, veuillez consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

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.

L'innocuité de l'administration concomitante ou conjointe de follitropine alpha et de lutropine alpha par injection unique a été étudiée dans le cadre de six études cliniques portant sur le traitement de 170 femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Chez l'ensemble de ces patientes, 204 cycles de traitement ont été réalisés avec l'administration de 75 UI de LUVERIS et de 150 UI de GONAL-f. Le tableau 3 ci-dessous résume les effets indésirables signalés dans les essais contrôlés à une fréquence ≥ 1 % à la suite de l'administration concomitante ou conjointe de 150 UI de FSH et de 75 UI de LH.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patientes pour tous les cycles et toutes les patientes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique dans le cadre des études 6253, 6905[(a)], 7798[(b)], 8297[(c)], 21008 et 21415

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

L'effet indésirable le moins fréquemment signalé dans le cadre des essais cliniques était le suivant :

Infection et infestations : Infection des voies respiratoires supérieures (0,5 %)

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

En ce qui concerne les résultats aux examens de laboratoire, aucune variation cliniquement significative et aucun résultat anormal n'a été observé pendant les essais cliniques ou après la commercialisation du produit.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

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

Troubles du système nerveux : Céphalées

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

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

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

La pharmacocinétique de la lutropine alpha et de la follitropine alpha demeurait inchangée quand la lutropine alpha et la follitropine alpha étaient administrées ensemble comparativement aux deux agents administrés séparément (voir 14.3 Études de biodisponibilité comparatives).

Aucune interaction entre PERGOVERIS (follitropine alpha/lutropine alpha [150 UI:75 UI]) et d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 Pharmacocinétique

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

PERGOVERIS en poudre reconstituée est bioéquivalent à 150 UI de follitropine alpha + 75 UI de lutropine alpha à la suite de l'administration mixte d'une dose unique chez des femmes en bonne santé

(N = 42) régulées à la baisse avec des contraceptifs oraux avant l'injection de 900 UI de hFSH-r et de 450 UI de hLH-r par voie sous-cutanée. (voir les figures 1 et 2).

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

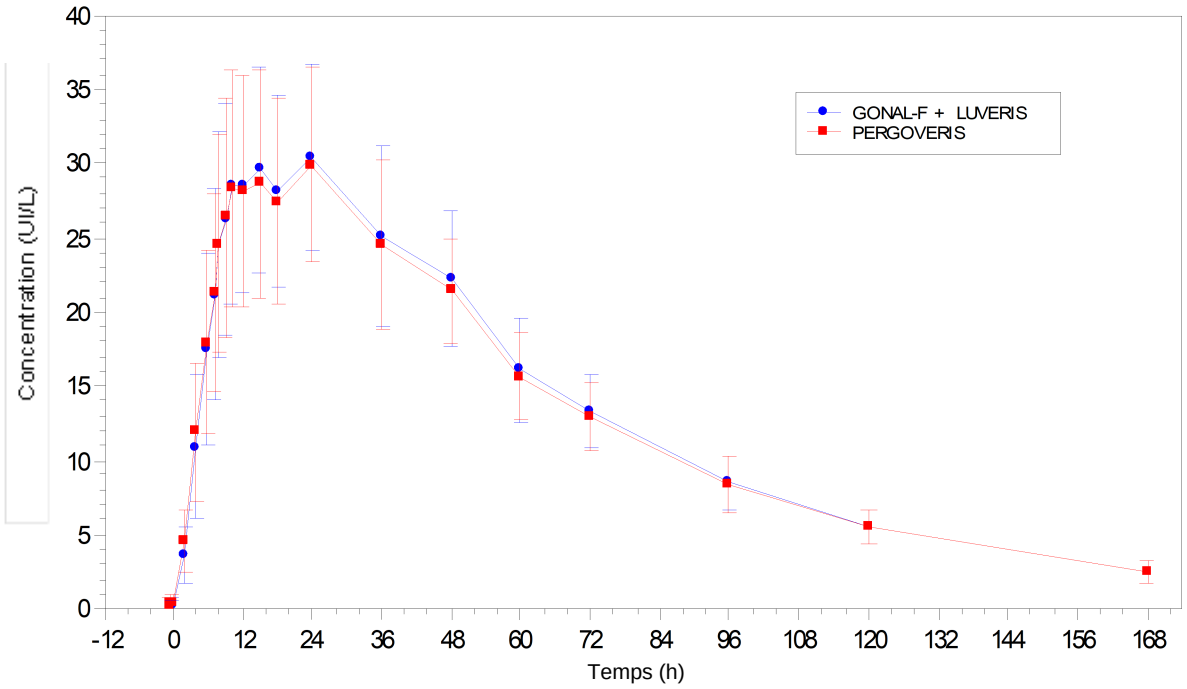
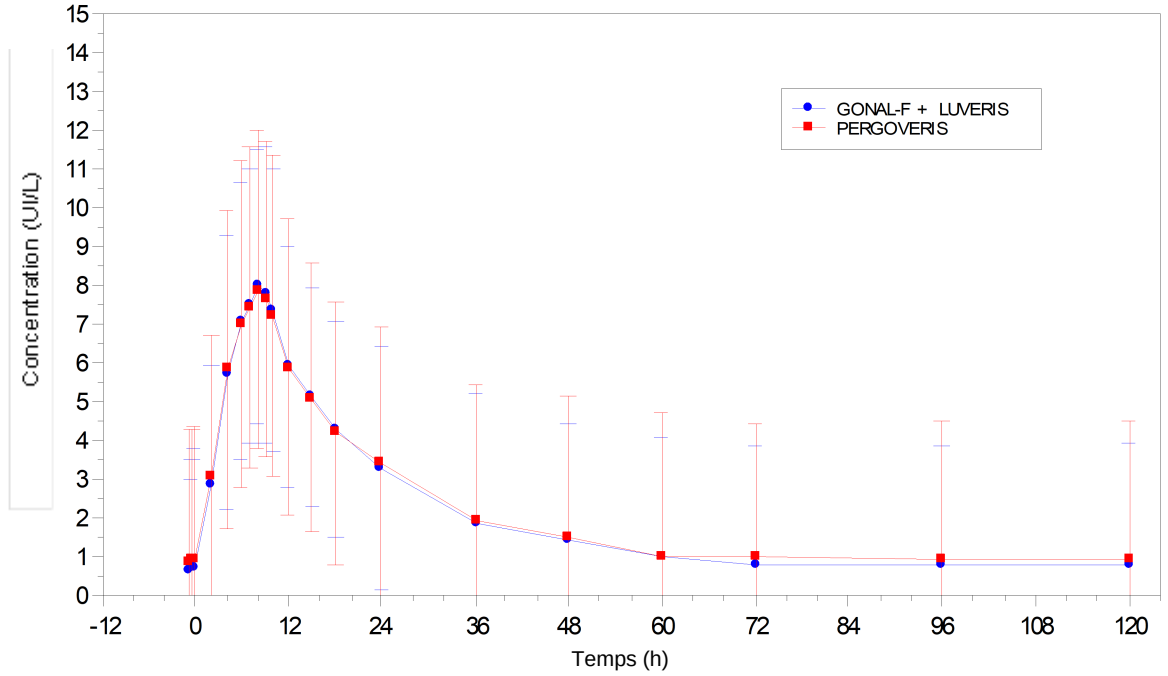


Figure 2 : Courbes des concentrations sériques moyennes (UI/L) de la LH en fonction du temps (n = 44), échelle linéaire



Le tableau 4 donne un aperçu des paramètres pharmacocinétiques de la FSH et de la LH après l'administration par voie sous-cutanée de PERGOVERIS ainsi que du mélange de hLH-r et de hFSH-r (Étude EMR200061-004). Les intervalles de confiance à 90 % des rapports des moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{fin} pour les deux produits se situaient à l'intérieur de l'intervalle prédéfini (0,8 à 1,25). Par conséquent, on peut conclure à la bioéquivalence de la monodose de l'association fixe de la hFSH-r et de la hLH-r en rapport 2:1 (dose test de PERGOVERIS) et de la dose de GONAL-f et de LUVERIS (dose de référence).

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques de la hFSH-r et de la hLH-r (moyenne géométrique, coefficient de variation géométrique [%] et écart) après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique de PERGOVERIS par rapport à l'administration conjointe de GONAL-f et de LUVERIS chez des femmes en bonne santé dont l'hypophyse avait subi une désensibilisation

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

* Médiane et écart ajustés selon les valeurs de départ[1]; UI : unités internationales; ASC = aire sous la courbe; CL/F = clairance apparente

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

Sur les 34 patientes réparties de façon aléatoire et ayant reçu une dose, 22 ont été incluses dans le groupe de l'analyse pharmacodynamique. Quatre (4) patientes ont été exclues en raison de données incomplètes, et huit (8) ont été exclues parce qu'il a été impossible de confirmer une régulation à la baisse réussie.

Le tableau 5 donne un aperçu des paramètres pharmacocinétiques de PERGOVERIS sous forme de poudre reconstituée et de PERGOVERIS sous forme de solution injectable après l'administration par voie

sous-cutanée (Étude EMR200061-006). Les intervalles de confiance à 90 % des rapports des moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{0-t} pour les deux produits FSH et LH se situaient à l'intérieur de l'intervalle prédéfini (0,8 à 1,25). Par conséquent, on peut conclure à la bioéquivalence des deux formulations.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de la hFSH-r et de la hLH-r (moyenne géométrique, coefficient de variation géométrique [%] et écart) après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique de PERGOVERIS sous forme de poudre reconstituée par rapport à l'administration de PERGOVERIS sous forme de solution injectable

	FSH		LH	
Paramètre	**PERGOVERIS sous forme de poudre reconstituée (N = 22)**	**PERGOVERIS sous forme de solution injectable (N = 22)**	**PERGOVERIS sous forme de poudre reconstituée (N = 22)**	**PERGOVERIS sous forme de solution injectable (N = 22)**
C_{max}, adj (UI/L)	42,55 (29,0) 22,6 – 77,6	47,92 (27,3) 27,5 – 88,3	9,782 (24,1) 6,38 – 17,78	10,126 (31,1) 6,00 – 18,58
AUC_{0-t}, adj (UI/L*h)	2775,4 (22,0) 1809 – 4242	3187,4 (24,3) 1921 – 5200	195,2 (22,5) 122 – 287	210,4 (25,8) 136 – 333
t_{max} [1] (h)	16,575 9,00 – 36,12	23,983 8,23 – 36,00	7,725 3,98 – 10,03	8,000 6,03 – 12,00
$t_{1/2}$ (h)	35,31 (10,0) 30,8 – 45,6	36,87 (14,2) 30,2 – 55,3	13,608 (25,5) 8,13 – 24,57	12,507 (17,1)* 9,27 – 18,92
CL/f (L/h)	0,3091 (22,2) 0,202 – 0,467	0,2673 (24,2) 0,166 – 0,440	2,238 (21,2) 1,54 – 3,38	2,082 (25,2) 1,36 – 3,16

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

Populations et états pathologiques particuliers

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

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

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

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

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

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

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

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

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

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

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

Utiliser seulement une solution limpide sans particules.

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

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

Pour des directives détaillées sur l'utilisation de PERGOVERIS, voir les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

follitropine alpha
Formule moléculaire : $C_{975}H_{1515}N_{267}O_{305}S_{26}$
Masse moléculaire relative : sous-unité α : 14 kDa; sous-unité β : 17 kDa

lutropine alpha
Formule moléculaire : $C_{1014}H_{1609}N_{287}O_{294}S_{27}$
Masse moléculaire relative : sous-unité α : 14 kDa; sous-unité β : 15 kDa

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

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

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

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

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

111 Glu

Asn : site de N-glycosylation

lutropine alpha

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

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

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

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

Asn : site de N-glycosylation

Propriétés physicochimiques :

follitropine alfa

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

lutropine alpha

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

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

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

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

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

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

Le tableau 6 ci-dessous présente les détails de ces études.

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques des patientes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique dans les essais cliniques

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)
6253[3]	Étude de phase II/III multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, comparative, avec contrôle parallèle, visant à établir la dose	Lutropine alpha à 0 UI, 25 UI, 75 UI ou 225 UI/jour SC pendant au plus 20 jours Lutropine alpha 0 UI Lutropine alpha 25 UI Lutropine alpha 75 UI Lutropine alpha 225 UI	 9 8 11 10	28,7 (20 – 35)
6905[4]	Étude de phase II/III	Lutropine alpha à 0 UI, 25 UI, 75 UI		30,5 (22 – 40)

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

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

(i) Au moins 1 follicule dont le diamètre moyen était ≥ 17 – 18 mm;

(ii) Niveau sérique préovulatoire de E2 ≥ 109 – 200 pg/ml; et

(iii) Niveau de P4 dans la phase lutéale moyenne ≥ 7,9 – 10 ng/ml (25 – 30 nmol/L).

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

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

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

14.2 Résultats de l'étude

Le tableau 7 présente les données des six études quant au paramètre d'évaluation principal d'efficacité.

Tableau 7 : Paramètre d'évaluation principal, développement folliculaire en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique

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

* Comprend 11 patientes n'ayant jamais reçu de LH provenant de l'étude 21008 et poursuivant avec l'étude 21415.
** Le paramètre d'évaluation principal des études 6905 et 6253 n'a été évalué que pour le cycle A. Dans les études 7798, 8297, 21008 et 21415, l'évaluation du paramètre d'évaluation principal a porté sur tous les cycles.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

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

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

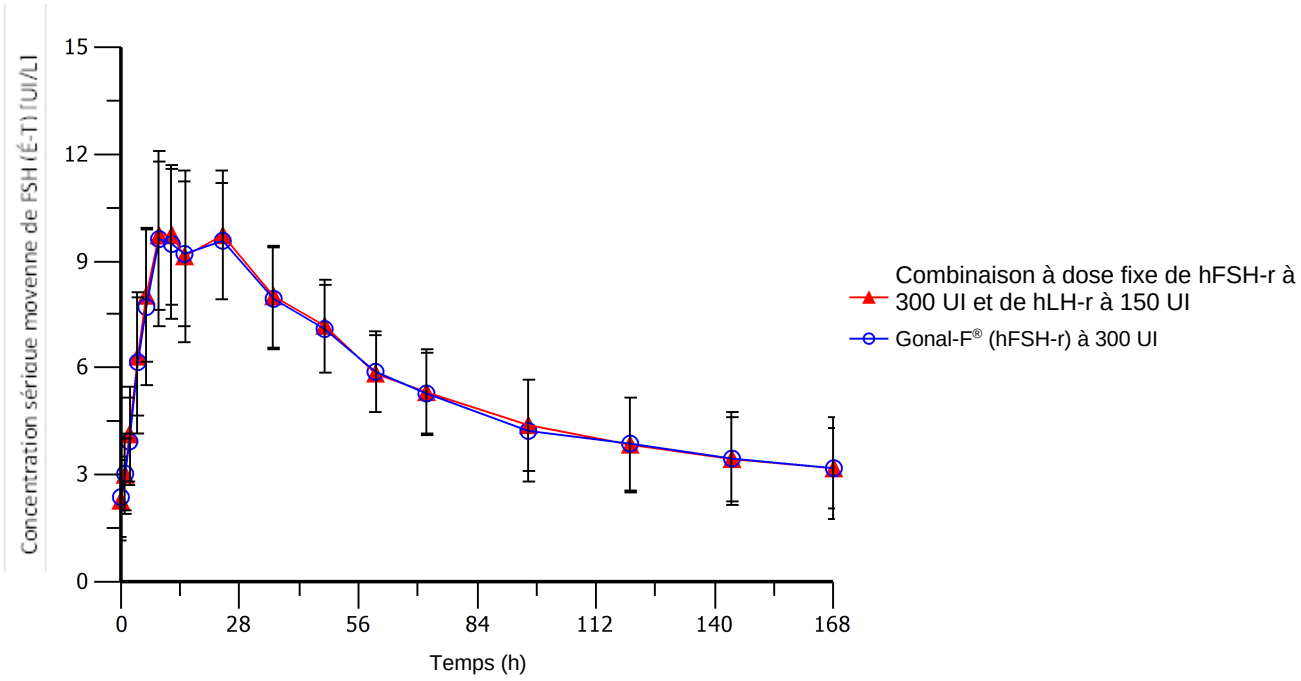
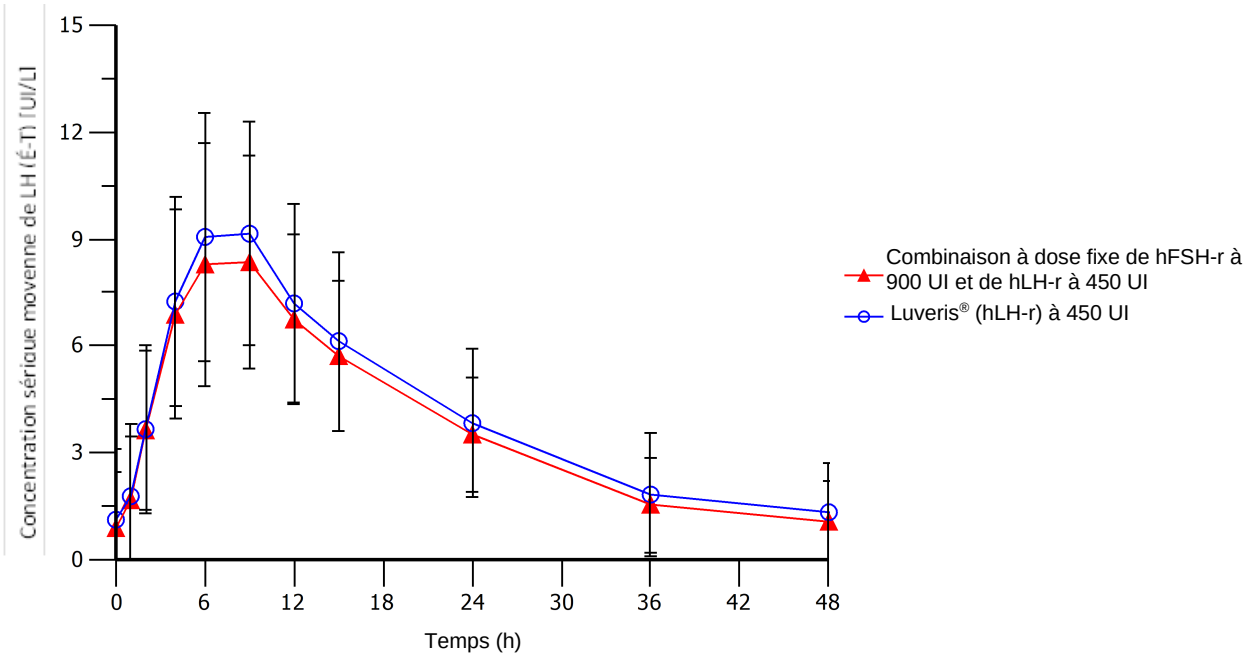


Figure 4 : Étude 23722 : Courbes des concentrations sériques de LH en fonction du temps après l'administration par voie sous-cutanée de 450 UI de hLH-r (LUVERIS, le produit de référence) comparativement à la hLH-r en association fixe avec 900 UI de hFSH-r (n = 35), échelle linéaire



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

Pour obtenir plus de renseignements sur la bioéquivalence de PERGOVERIS sous forme de poudre pour injection et de l'administration conjointe de FSH et de LH et sur les profils pharmacocinétiques de la FSH et de la LH, consulter la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, et les renseignements posologiques de GONAL-f et de LUVERIS.

Pour obtenir plus de renseignements sur la bioéquivalence de PERGOVERIS sous forme de poudre pour injection et de PERGOVERIS sous forme de solution pour injection à l'aide d'un stylo prérempli, consulter la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

[Pr]PERGOVERIS[MD]
follitropine alpha/lutropine alpha pour injection (150 UI:75 UI)

Poudre et diluant pour solution injectable
Solution pour injection à l'aide d'un stylo prérempli

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PERGOVERIS** 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. 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 de **PERGOVERIS**.

Pourquoi utilise-t-on PERGOVERIS?

- PERGOVERIS est indiqué pour la stimulation du développement folliculaire chez les femmes présentant un déficit sévère de l'hormone lutéinisante (LH) et un déficit de l'hormone folliculostimulante (FSH), et qui sont candidates à un traitement concomitant aux hormones FSH et LH.

Le médicament doit uniquement être utilisé sous la stricte supervision d'un professionnel de la santé.

Comment PERGOVERIS agit-il?

Les ingrédients actifs de PERGOVERIS sont l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). La FSH et la LH sont des hormones produites naturellement chez la femme :

- la FSH stimule la production des ovules; et
- la LH stimule la libération des ovules.

PERGOVERIS aide les femmes qui ont de faibles taux de FSH et de LH en remplaçant les hormones manquantes dans le but de développer un follicule et de libérer un ovule après une injection d'une hormone appelée « gonadotrophine chorionique humaine » (hCG). Cela permet à la femme de devenir enceinte.

Quels sont les ingrédients de PERGOVERIS?

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

Ingrédients non médicinaux : acide phosphorique concentré, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium, méthionine, phosphate disodique dihydraté, polysorbate 20 et saccharose.

Le diluant est l'eau pour la préparation injectable.

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

PERGOVERIS se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

PERGOVERIS se présente sous la forme d'une poudre et d'un diluant pour une solution injectable ou d'un stylo prérempli (voir la monographie de produit pour plus de renseignements).

Poudre et diluant pour solution injectable : la poudre PERGOVERIS est une pastille blanche lyophilisée. Le diluant est une solution limpide et incolore. Un flacon de poudre contient 150 UI de follitropine alpha et 75 UI de lutropine alpha. Un flacon de diluant contient 1 ml d'eau pour une préparation injectable. Le produit est offert en emballages de 1, 3 et 10 flacons avec le nombre correspondant de flacons de diluant. Certains des formats peuvent ne pas être commercialisés.

Solution pour injection à l'aide d'un stylo prérempli : PERGOVERIS est une solution injectable limpide et incolore ou légèrement jaunâtre offerte en stylos préremplis qui peut contenir 2 doses, 3 doses ou 6 doses de 150 UI de follitropine alpha et 75 UI de lutropine alpha. Certains des formats peuvent ne pas être commercialisés.

hFSH-r à 300 UI et hLH-r à 150 UI dans 0,48 ml
hFSH-r à 450 UI et hLH-r à 225 UI dans 0,72 ml
hFSH-r à 900 UI et hLH-r à 450 UI dans 1,44 ml

N'utilisez pas PERGOVERIS dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à la FSH, à la LH ou à tout autre ingrédient du médicament;
- si vous présentez une insuffisance ovarienne primaire ou anovulation avec des concentrations normales de la LH et de la FSH;
- si vous êtes atteinte d'un dysfonctionnement de la thyroïde ou de la surrénale non maîtrisée;
- si vous êtes atteinte de tumeurs hypothalamiques ou de la glande pituitaire;
- si vous présentez une hypertrophie ovarienne ou un kyste d'origine non définie;
- si vous avez des saignements gynécologiques d'origine non définie;
- si vous êtes atteinte de tumeurs dépendant des hormones sexuelles de l'appareil génital et des organes connexes;
- si vous êtes enceinte ou vous allaitez actuellement.

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

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser PERGOVERIS, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

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

Ce traitement augmente votre risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Le traitement par PERGOVERIS cause rarement un SHO important, à moins que le médicament utilisé pour induire la maturation folliculaire finale (qui contient de la gonadotrophine chorionique humaine, ou hCG) soit

administré. Il est donc prudent de refuser l'administration de hCG dans les cas où un SHO se développe et de ne pas avoir de rapports sexuels. Vous devez utiliser des méthodes de barrière pendant au moins quatre jours.

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

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

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

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

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

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interaction avec PERGOVERIS :

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

Dose habituelle :

La dose habituelle correspond à PERGOVERIS contenant 150 UI de follitropine alpha et 75 UI de lutropine alpha pris tous les jours pendant un maximum de trois semaines. D'après votre réponse, votre professionnel de la santé peut augmenter votre dose de follitropine alpha, généralement de 37,5 à 75 UI, à intervalles de 7 à 14 jours.

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

Comment utiliser PERGOVERIS?

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

Consultez les instructions détaillées dans le « Mode d'emploi » fourni avec PERGOVERIS pour connaître la manière de préparer et d'injecter PERGOVERIS.

Surdose

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

Si vous avez accidentellement injecté trop de PERGOVERIS, communiquez avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional immédiatement, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Si vous éprouvez des effets secondaires graves, ou si vous remarquez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette brochure, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PERGOVERIS, veuillez communiquer avec 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 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 courriel ou par télécopieur;

ou

- En 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

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

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

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

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

Le médicament doit être administré immédiatement après sa reconstitution.

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

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur PERGOVERIS :

- 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 destinés aux patient·e·s. 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), le site Web du fabricant (https://www.emdserono.ca), ou peut être obtenu en téléphonant à EMD Serono au 1-800-387-8479.

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

Dernière révision : 2026-05-11

MODE D'EMPLOI (poudre et diluant pour solution injectable)
follitropine alpha à 150 UI/lutropine alpha à 75 UI

Comment utiliser PERGOVERIS?

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

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

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

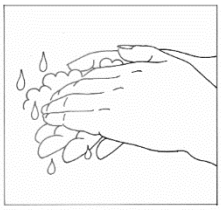
Lorsque la réponse désirée a été obtenue, une seule injection de hCG est administrée de 24 à 48 heures suivant la dernière injection de PERGOVERIS. Il est recommandé d'avoir des rapports sexuels le jour même et le jour suivant l'administration de hCG. Autrement, une insémination intra-utérine (IIU) ou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

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

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

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

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



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

    - un flacon contenant du PERGOVERIS (poudre) (ou tel qu'indiqué par votre professionnel de la santé)
    - un flacon de diluant (liquide)
    - trois tampons d'alcool
    - une seringue
    - une aiguille pour mélanger (longue)

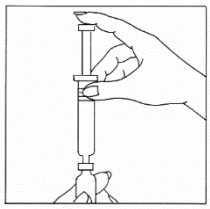
- une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée (courte)
- un contenant pour objets tranchants (qui peut être fourni par votre clinique ou votre pharmacien)

ASPIRER LE DILUANT À PARTIR DU FLACON

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

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

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



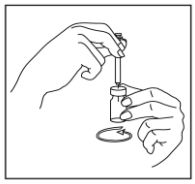
Tout en conservant l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon en dirigeant la tête vers le bas. Vérifiez que la pointe de l'aiguille se trouve dans le liquide. Faites bien attention à couvrir complètement la pointe de l'aiguille avec le liquide avant de tirer sur le piston. Tirez lentement sur le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

MÉLANGER LE MÉDICAMENT POUR INJECTION

Retirez le capuchon protecteur placé sur le flacon de poudre de PERGOVERIS. Utilisez un tampon d'alcool pour nettoyer le bouchon en caoutchouc et l'anneau métallique. Jetez le tampon d'alcool.

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

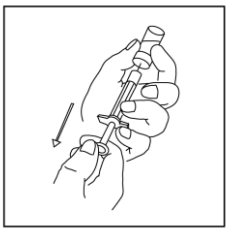
En laissant l'aiguille dans le flacon, faites doucement tourner le flacon entre vos doigts jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas agiter. Vérifiez que la solution est limpide et incolore. Ne pas utiliser si la solution est trouble, décolorée ou contient des particules.



ASPIRER LE MÉDICAMENT

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

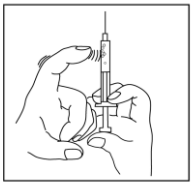
Faites bien attention à couvrir complètement la pointe de l'aiguille avec le liquide avant de tirer sur le piston.



CHANGER L'AIGUILLE

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

Tenez la seringue avec l'aiguille vers le haut et tapotez doucement la seringue afin que, s'il y a de grosses bulles d'air, elles se dirigent vers la partie supérieure.



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

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

PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

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

INJECTION DU MÉDICAMENT

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

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

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

Comment utiliser PERGOVERIS?

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

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

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

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

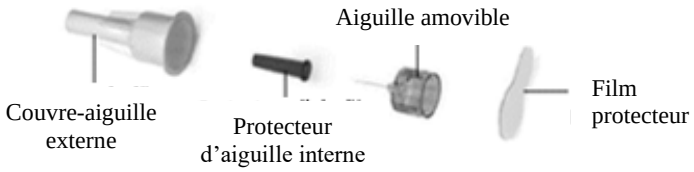
Si une réaction excessive se produit, le traitement doit être interrompu et il ne faut pas administrer de hCG (voir la section EFFETS SECONDAIRES). Pour le cycle suivant, votre professionnel de la santé peut vous prescrire de la follitropine alpha à une dose plus faible que celle utilisée lors du cycle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

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

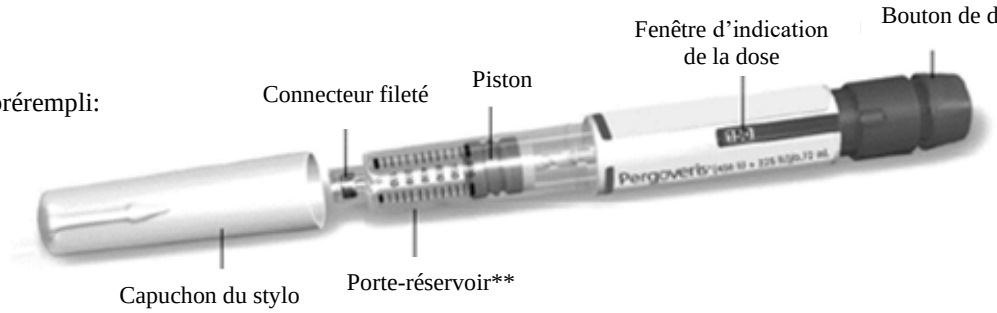
Si vous vous administrez PERGOVERIS, veuillez lire attentivement les instructions suivantes :

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

Votre aiguille*:



Votre stylo prérempli:



Stylo Pergoveris^{MD} (450 UI + 255 UI)/ 0,72 mL illustré ici.

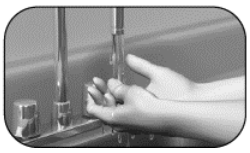
* À titre indicatif seulement. Les aiguilles fournies peuvent être légèrement différentes.
** Les chiffres sur l'indicateur de dose et le porte-réservoir représentent le nombre d'unités internationales (UI) de médicament.

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

- Laissez le stylo prérempli reposer à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant de l'utiliser pour permettre au médicament d'atteindre la température ambiante.

  N'utilisez pas le micro-onde ou un autre élément chauffant pour réchauffer le stylo.

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



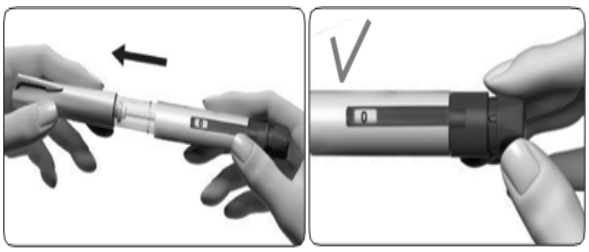
- Rassemblez et étalez sur une surface propre (p. ex., une table propre ou un comptoir de cuisine) tout ce

dont vous avez besoin :
- Stylo prérempli PERGOVERIS
- Une aiguille amovible pour l'injection
- Tampons d'alcool
- Contenant pour objets tranchants

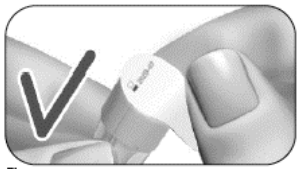
- Vérifiez la **date d'expiration** sur l'étiquette. N'utilisez pas de médicament périmé.

2. Préparer votre stylo PERGOVERIS pour l'injection

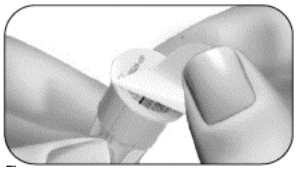
- Retirez le capuchon du stylo.
- Essuyez l'extrémité de la pointe filetée (qui contient le centre de caoutchouc) à l'aide d'un tampon d'alcool.
- Vérifiez que l'indicateur de dose se trouve à « 0 ». Les chiffres dans la fenêtre d'indication de la dose représentent le nombre d'unités internationales,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



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



- Retirez le film protecteur



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

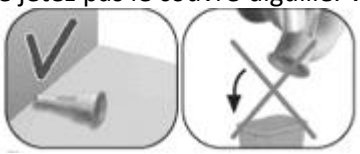
3. Fixez l'aiguille

- Vissez la pointe filetée du stylo PERGOVERIS dans le couvre-aiguille externe jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance.

  - Remarque importante : Ne fixez pas l'aiguille de façon trop serrée, sinon il pourrait être difficile de la retirer après l'injection.

- Retirez le couvre-aiguille externe en tirant doucement dessus. Mettez-le de côté pour l'utiliser plus tard.

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



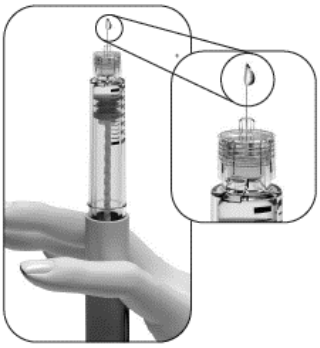
- Tenez le stylo PERGOVERIS, l'aiguille dirigée vers le haut.

- Retirez avec précaution le protecteur vert interne en le tirant en ligne droite et jetez-le.
  - Avertissement : Ne replacez pas le protecteur vert interne sur l'aiguille, car vous risqueriez de vous piquer.

- **Veuillez prendre note : s'il ne s'agit PAS d'un stylo PERGOVERIS neuf (vous avez déjà fait des injections avec ce stylo), alors allez à la section 4 : « Régler la dose prescrite par votre professionnel de la santé ».**

- **S'il s'agit d'un NOUVEAU STYLO que vous utilisez pour la première fois**, vérifiez attentivement si une gouttelette de liquide perle à la pointe de l'aiguille.
  - Si vous voyez une ou des gouttelettes de liquide, allez à la section 4 : « Régler la dose prescrite par votre médecin ».
  - Si vous ne voyez pas de gouttelettes, allez à la section 7 « Préparer votre nouveau stylo prérempli PERGOVERIS pour une première utilisation ».

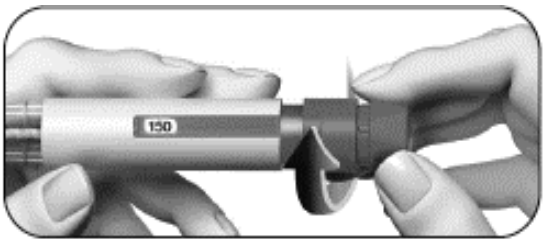
- **Remarque importante : Vérifiez la présence de gouttelettes seulement avec un nouveau stylo. Cette étape n'est pas nécessaire si vous faites d'autres injections à l'aide du même stylo.**



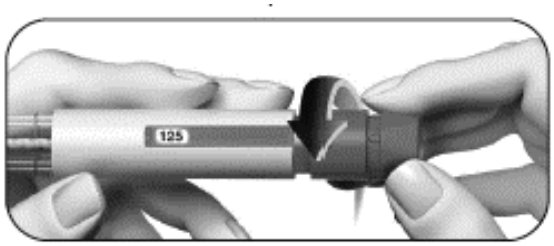
4. Régler la dose prescrite par votre professionnel de la santé

- Tournez le bouton de dosage vers l'avant (ou en sens horaire) jusqu'à ce que votre dose prescrite apparaisse dans l'indicateur de dose. Ne pressez pas ou ne tirez pas sur le bouton de dosage en le tournant.

  - Dans l'exemple ci-dessous, la dose s'élève à 150 UI.



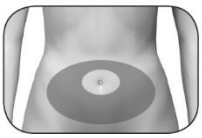
- Si vous avez tourné le bouton plus loin que votre dose prescrite, tournez le bouton en sens inverse (ou en sens antihoraire) jusqu'à la dose appropriée.



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

5. Administrer la dose

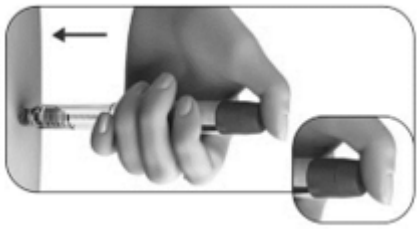
- Choisissez un site d'injection dans la région indiquée par votre professionnel de la santé ou votre infirmière.
  - Remarque : Afin de réduire au minimum l'irritation de la peau, choisissez un site d'injection différent chaque jour.

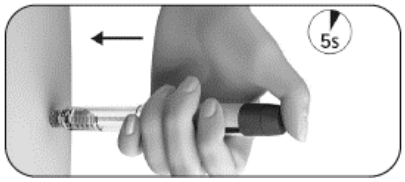


- Nettoyez la peau en essuyant la région avec un tampon d'alcool. Laissez sécher le site.
- Mettez de côté le tampon d'alcool.
- Vérifiez une fois de plus que l'indicateur de dose affiche la dose appropriée. S'il ne s'agit pas de la dose appropriée, vous devez l'ajuster en tournant le bouton de dosage en sens horaire ou antihoraire (voir l'étape 4 « Régler la dose prescrite par votre professionnel de la santé »).
- Administrez-vous la dose de la manière dont vous l'a expliqué votre professionnel de la santé ou votre infirmière.
  - En tenant le stylo d'une main, servez-vous de votre autre main pour pincer doucement la peau de façon à créer un bourrelet au site d'injection.
  - Enfoncez l'aiguille à un angle de 90° dans la peau. Vous pourriez plier l'aiguille si vous ne l'enfoncez pas à un angle de 90°.

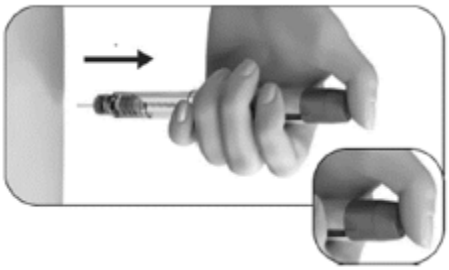
- Positionnez votre pouce au milieu du bouton.
- Pressez doucement le bouton de dosage vers le bas aussi loin que possible et tenez-le pour administrer la dose complète.

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





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



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

6. Après l'injection

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

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

Réalisez une injection partielle (seulement si nécessaire) :

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

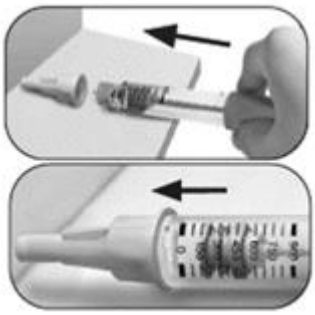
- Répétez la section 1 « Avant de commencer à utiliser PERGOVERIS » jusqu'à la section 2 « Préparer votre stylo PERGOVERIS pour l'injection » avec un deuxième stylo.

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

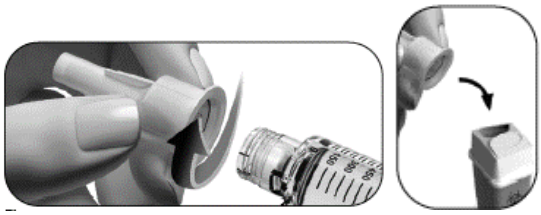
  Remarque importante : Assurez-vous toujours d'utiliser une nouvelle aiguille pour chaque injection.

Retirer l'aiguille après chaque injection :

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



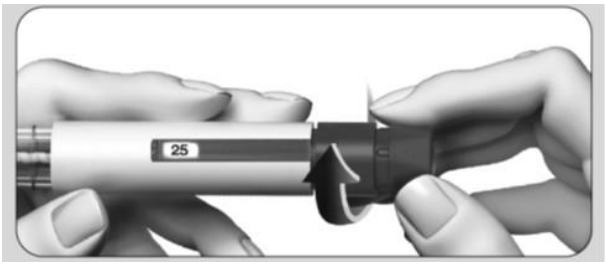
- Saisissez le couvre-aiguille externe et dévissez l'aiguille en tournant en sens horaire. Éliminez l'aiguille utilisée de façon sécuritaire.



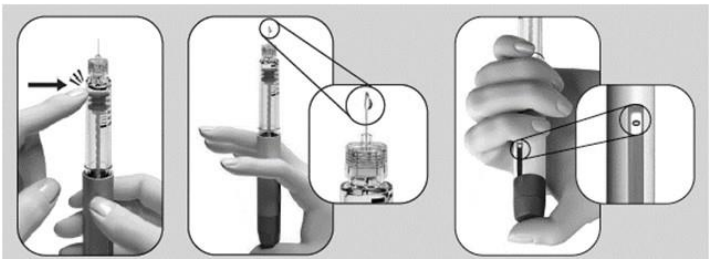
- Ne réutilisez jamais une aiguille déjà utilisée. Ne partagez jamais les aiguilles.
- Replacez le capuchon sur le stylo.

7. <u>Préparer votre nouveau stylo PERGOVERIS pour une première utilisation</u>

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



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



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

Ranger le stylo PERGOVERIS :

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

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

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