

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **LUVERIS**^{MD}

(lutropine alfa pour injection)

75 UI/fiole
Poudre lyophilisée pour reconstitution

Gonadotrophine

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

2695 North Sheridan Way, Suite 200

Mississauga, Ontario, Canada

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

www.emdserono.ca

Date d'approbation initiale :

24 juin 2005

Date de révision :

10 juin 2019

Numero de controle de soumission: 226215

Luveris^{MD} et Gonal-F^{MD} sont des marques déposées de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

Table des Matieres

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| DESCRIPTION | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 14 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 14 |
| SURDOSAGE | 16 |
| MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 16 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 18 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 18 |
| PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | 19 |
| INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES | 19 |
| ESSAIS CLINIQUES | 20 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 23 |
| TOXICOLOGIE | 25 |
| RÉFÉRENCES | 27 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 28 |

LUVERIS^{MD}

lutropine alfa pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique / dosage | Ingrédients non médicinaux significatifs sur le plan clinique |
|------------------------|---|--|
| Injection sous-cutanée | Poudre lyophilisée pour reconstitution/75 UI pour 1 ml de lutropine alfa (hormone lutéinisante recombinante humaine ou r-hLH) | Sucrose, L-méthionine, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté et polysorbate 20. <i>Pour avoir la liste complète, consultez la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i> |

DESCRIPTION

LUVERIS^{MD} (lutropine alfa pour injection) est une hormone lutéinisante humaine recombinante (hLH-r), il s'agit d'une glycoprotéine hétérodimérique consistant en deux sous-unités liées par liaison non covalente (indiqué alpha et bêta) de 92 et de 121 acides aminés, respectivement. L'alfa de Lutropin est produit par technologie de recombinaison de l'ADN Dans un système chinois d'expression de cellules mammifères de l'ovaire de hamster (CHO).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LUVERIS administré de façon concomitante avec GONAL-F^{MD} (follitropine alfa pour injection) est indiqué pour la stimulation du développement folliculaire chez les femmes infertiles atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique et ayant une insuffisance marquée en LH (LH <1,2 UI/l).

Un effet marqué sur la grossesse dans cette population n'a pas été démontré. L'innocuité et l'efficacité de l'administration concomitante de LUVERIS avec toute autre préparation de FSH recombinante humaine ou de FSH urinaire humaine sont inconnues.

Gériatrie (>60 ans):

LUVERIS n'est pas indiqué chez les patients gériatriques. L'innocuité et l'efficacité chez ces populations de patients n'ont pas été établies.

Pédiatrie (<16 ans):

LUVERIS n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité chez ces populations de patients n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant. Pour avoir la liste complète, consultez la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la monographie de produit;
- Les patientes avec insuffisance thyroïdienne ou surrénale non contrôlée.;
- Les patientes avec tumeurs actives et non traitées de l'hypothalamus ou de l'hypophyse;
- Les patientes grossesse et allaitement;
- Carcinome ovarien, utérin ou mammaire;
- Hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien non relié au syndrome des ovaires polykystiques d'origine inconnue;
- Saignements anormaux de l'utérus dont l'origine est inconnue

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

- Insuffisance ovarienne primaire
- Malformations des organes sexuels incompatibles avec la grossesse
- Léiomyomes de l'utérus incompatibles avec la grossesse

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Général

LUVERIS ne doit être utilisé que par des médecins ayant une expérience approfondie dans le traitement de l'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH).

Avant le début du traitement, il faut évaluer les contre-indications, plus particulièrement déterminer si la patiente présente une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie ou une tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, et administrer un traitement en conséquence.

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

Chez les patientes atteintes de porphyrie ou présentant des antécédents familiaux de porphyrie, les gonadotrophines peuvent accroître le risque de crise aiguë. Une détérioration ou une première manifestation de cet état peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Les porphyries constituent un ensemble d'affections héréditaires ou acquises de certaines enzymes dans la voie biosynthétique de l'hème. Elles se manifestent soit par des complications neurologiques soit par des troubles cutanés, parfois les deux. Les symptômes des crises de porphyrie peuvent être des douleurs, des nausées ou des vomissements, des changements de personnalité ou des troubles mentaux.

On impute en général les crises aiguës de porphyrie à des facteurs environnementaux, à certains médicaments, à des infections, à l'alcool, au jeûne et au stress. On a également conclu que les hormones sexuelles jouaient un rôle important dans la survenue des crises de porphyrie. Les femmes présentent au moins trois fois plus de risques que les hommes de subir une crise aiguë; chez certaines femmes (10 à 30 %), les crises sont clairement liées à la phase prémenstruelle de leur cycle.

LUVERIS et GONAL-F étant tous deux associés à des niveaux supraphysiologiques d'œstrogènes, en théorie il existe un risque pour que les deux gonadotrophines entraînent une crise de porphyrie. Seuls des cas isolés ont été signalés après une stimulation ovarienne par des gonadotrophines.

La patiente doit être avisée :

- De la durée du traitement et du besoin de faire un suivi sur son état
- de son propre risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- Qu'il existe un risque de naissances multiples

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir cancérigène de LUVERIS.

Toutefois, LUVERIS n'a présenté aucune activité mutagène lors d'une série de tests effectués visant à évaluer la toxicité génétique possible, dont des tests cytogénétiques de bactéries et de mammifères, un test d'aberration chromosomique et un test du micronoyau.

Chez des animaux exposés à des doses élevées de lutropine alfa, on a observé un déficit de la fonction reproductrice; à des doses de 10 UI/kg/jour et plus, l'administration répétée de lutropine alfa à des rates et à des lapines gravides a provoqué des pertes avant et après implantation.

Cardiovasculaire

Comme avec tout autre produit gonadotrope, il y a un risque de thrombo-embolie artérielle.

Événements thromboemboliques

Chez les femmes souffrant d'une maladie thromboembolique récente ou continue ou chez les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus pour des événements thromboemboliques, tels que des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut augmenter davantage le risque 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, toutefois, de remarquer que la grossesse elle-même ainsi que le SHO s'accompagnent également d'un risque accru d'événements thromboemboliques.

Function Sexuelle/Reproduction

Hypertrophie ovarienne:

Une hypertrophie ovarienne légère ou modérée, sans autre complication éventuelle qu'une distension ou une douleur abdominale, peut survenir chez les patientes traitées avec des gonadotrophines (comme LUVERIS). Cette situation disparaît normalement en deux ou trois

semaines, sans intervention particulière. Un suivi attentif de la réponse ovarienne réduira les risques d'hypertrophie.

Si les ovaires sont hypertrophiés le dernier jour du traitement avec LUVERIS et GONAL-F, il ne faut pas administrer de hCG afin de réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO):

Un des effets escomptés de la stimulation ovarienne contrôlée est un certain degré d'hypertrophie ovarienne. Elle est observée plus fréquemment chez les femmes présentant un syndrome ovarien polykystique et disparaît habituellement sans traitement.

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

Un SHO grave comprend également des symptômes tels que l'hypertrophie ovarienne grave, le gain pondéral, la dyspnée ou l'oligurie. Le SHO peut progresser rapidement (en 24 heures ou en quelques jours) et devenir un trouble grave. Il se caractérise par une augmentation manifeste et considérable de la perméabilité des vaisseaux pouvant provoquer une accumulation rapide de liquide dans le péritoine, le thorax et, quoique rarement, le péricarde. Les signes avant-coureurs du SHO sont d'intenses douleurs pelviennes, des nausées, des vomissements et un gain pondéral. On a observé les symptômes suivants en présence du SHO : douleurs ou distension abdominales, symptômes gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements et diarrhée, hypertrophie ovarienne très importante, gain pondéral, dyspnée et oligurie. Un examen clinique peut révéler une hypovolémie, une hémococoncentration, un déséquilibre électrolytique, une ascite, un hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax, une détresse respiratoire aiguë et des manifestations thromboemboliques (voir "Complications pulmo-vasculaires").

Le SHO grave s'accompagne très rarement de complications telles qu'une embolie pulmonaire, une attaque ischémique ou un infarctus du myocarde (voir Événements thromboemboliques). Le SHO grave est potentiellement mortel. Huit décès dus au SHO, mais aucun ne mettant en cause LUVERIS, apparaissent dans la littérature médicale. Les causes du décès ont été attribuées à une maladie thromboembolique, à un syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte et à une insuffisance hépato-rénale. Des anomalies transitoires, signe d'un dysfonctionnement hépatique, observées dans une épreuve fonctionnelle hépatique, lesquelles peuvent être accompagnées de modifications morphologiques hépatiques confirmées par biopsie, ont été signalées en rapport avec le SHO.

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

ainsi qu'un suivi attentif par un médecin expérimenté peuvent réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne.

Le suivi des cycles de stimulation par échographie ainsi que des mesures d'estradiol sont recommandés afin d'identifier les facteurs de risque de manière précoce.

Dans le cadre de cinq essais cliniques chez des femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH) présentant une insuffisance grave en LH et en FSH, quatre cas de CHO ont été relevés chez 4 des 70 (5,7 %) patientes traitées avec 75 UI de LUVERIS et de GONAL-F et un cas a été noté chez 1 des 31 (3,2 %) patientes traitées avec GONAL-F seul. Chez les femmes traitées avec une dose quelconque de LUVERIS dans ces études, 5 des 96 (5,2 %) patientes ont fait l'objet de 6 cas de SHO après le traitement avec LUVERIS et GONAL-F.

Le SHO semble plus grave et dure plus longtemps chez la femme enceinte. Puisque le SHO évolue rapidement, les patientes doivent donc 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, atteignant 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 SHO pourrait survenir avant l'administration de hCG (voir "Précautions, Épreuves de laboratoire"), il ne faut pas administrer la hCG.

Si l'on suppose un important risque de SHO ou de grossesses multiples, il est avisé de mettre fin au traitement.

En cas de SHO grave, le traitement doit être arrêté et la patiente hospitalisée.

Il faut consulter un médecin expérimenté dans la gestion des déséquilibres hydro-électrolytiques et/ou du SHO.

Naissances multiples:

Des naissances multiples ont été associées au traitement avec LUVERIS. Chez les patientes qui suivent des traitements d'induction ovarienne, l'incidence de grossesses et de naissances multiples est plus élevée que dans les cas de conception naturelle. Afin de réduire au minimum le risque de grossesse multiple, on recommande d'effectuer des échographies et des dosages d'estradiol. La patiente et son partenaire doivent être informés du risque de naissances multiples avant d'entreprendre le traitement. Si l'on suppose un important risque de SHO ou de grossesses multiples, il est avisé de mettre fin au traitement.

Grossesse improductive :

L'incidence de grossesse improductive par fausse couche ou avortement est plus élevée chez les patientes chez qui on a mené une stimulation folliculaire pour stimuler les ovaires que dans la production normale.

Grossesse extra-utérine :

Les femmes ayant des antécédents de maladie tubaire sont à risque d'une grossesse extra-utérine, que la grossesse ait été obtenue par une conception spontanée ou par traitements fertilisants. La prévalence de grossesse extra-utérine après la FIV a été établie à 2 à 5 %, en comparaison à 1 à 1,5 % dans la population générale.

Néoplasmes :

Il y a eu des rapports sur des néoplasmes de l'ovaire et d'autres organes associés à la reproduction, bénins et malins, chez des femmes qui ont suivi de multiples régimes posologiques pour des traitements fertilisants. On n'a pas encore établi si le traitement au moyen de gonadotrophines augmente le risque de base de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Populations spéciales

Femmes enceintes : Les données relatives à un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable des gonadotrophines sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal à la suite d'une stimulation ovarienne contrôlée. Les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Des études précliniques chez des rates à la dernière phase de la grossesse ont révélé que des doses de 10 UI/kg/jour et plus modifiaient le taux de survie et la croissance postnataux des nouveau-nés. On n'a décelé aucun signe d'effet tératogène chez les rates ou les lapines.

LUVERIS est contre-indiqué chez les femmes enceintes et peut causer du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Des études sur la toxicité reproductive effectuées chez les rates et les lapines ont montré que la lutropine alfa, à des doses de 10 UI/kg/jour et plus, a causé une hausse des pertes avant et après la nidation.

La prévalence de malformations congénitales après des techniques de reproduction assistée (TRA) peut être légèrement plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Cela peut être dû à des facteurs parentaux (p. ex. l'âge maternel, la génétique), des procédures de TRA et des grossesses multiples.

Femmes allaitantes : On ne sait pas si LUVERIS est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, les bienfaits pour la mère par rapport aux risques potentiels pour le bébé doivent être pesés avant que l'on décide ou non d'administrer LUVERIS à une femme qui allaite.

Gériatrie (>60 ans) : LUVERIS n'est pas indiqué chez les patients gériatriques. L'innocuité et l'efficacité chez ces populations de patients n'ont pas été établies.

Pédiatrie (<16 ans) : LUVERIS n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité chez ces populations de patients n'ont pas été établies.

Patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de LUVERIS n'ont pas été établies chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Analyses de laboratoire

Dans la plupart des cas, le traitement avec LH et FSH favorise seulement le recrutement de follicules et leur croissance. En l'absence d'une montée endogène de LH, il faut donner de la hCG lorsque le suivi clinique démontre que la croissance folliculaire est suffisante. À cette fin, on procède à une échographie des ovaires seule ou réalisée conjointement avec un dosage de l'estradiol sérique. La combinaison de l'échographie et du dosage de l'estradiol sérique est utile pour surveiller la croissance des follicules, déterminer le moment propice pour déclencher l'ovulation ainsi que pour déceler l'hypertrophie ovarienne et réduire au minimum le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et de grossesses multiples. Il est recommandé de confirmer par échographie le nombre de follicules en croissance, puisque les taux plasmatiques d'oestrogènes n'indiquent pas la taille ni le nombre de follicules.

Des indices directs et indirects de sécrétion de progestérone viennent confirmer l'ovulation, sauf en cas de grossesse. Les critères sur lesquels on se fonde généralement sont les suivants:

1. élévation de la température basale;
2. augmentation du taux sérique de progestérone; et,
3. déclenchement des règles consécutif à la modification de la température basale

Le recours à l'échographie des ovaires, allié à l'identification d'indices de sécrétion de progestérone, aide à déterminer si l'ovulation s'est produite. Cette technique révèle l'ovulation, notamment par ce qui suit :

1. présence de liquide dans le cul-de-sac;
2. présence de stigmates ovariens;
3. affaissement du follicule; et,
4. endomètre sécrétoire

Vu l'aspect complexe de l'interprétation avec précision des indices de croissance et de maturation folliculaires, on ne saurait trop insister sur le fait que le médecin devrait bien connaître ces tests.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Survol des réactions indésirables au médicament

Dans les essais cliniques, les événements indésirables (EI) les plus courants, ressentis par au moins 2 % des patients, étaient des maux de tête, des douleurs pelviennes et abdominales, des nausées, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, des douleurs aux seins, des kystes de l'ovaire, de la flatulence, des réactions au site d'injection, des douleurs en général, de la constipation, de la fatigue, la dysménorrhée, des troubles ovariens, de la diarrhée et des infections de l'appareil respiratoire supérieur. Dans toutes les études de comparaison, l'incidence des EI était supérieure dans les groupes traités par LUVERIS que chez les témoins, mais la gravité ou l'occurrence des EI ne dépendaient pas de la dose.

Événements qui mènent à l'arrêt du traitement

Pendant six études cliniques où l'on a examiné l'innocuité et l'efficacité de LUVERIS en présence d'HH (tableau 1, tableau 4), huit patientes, toutes dans des groupes de traitement, ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables. Le problème d'innocuité le plus fréquent qui a mené au retrait était le SHO ou le risque de SHO (trois patientes dans l'étude 6253, deux patientes dans l'étude

7798). Une patiente qui faisait partie de l'étude 21008 a cessé le traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité retardée. Aucune patiente n'a cessé de prendre le médicament dans les autres essais cliniques.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Dans des études cliniques, une patiente traitée au moyen de 25 UI de LUVERIS, six traitées au moyen de 75 UI de LUVERIS, une traitée au moyen de 150 UI de LUVERIS, une traitée au moyen de 225 UI de LUVERIS et une traitée au moyen d'un placebo ont développé le SHO. Toutes les patientes sauf trois ont été admises à l'hôpital et ont reçu un traitement liquide, après quoi la situation s'est résorbée. Les trois autres patientes, dont une traitée avec 25 UI de LUVERIS et deux traitées au moyen de 75 UI de LUVERIS, se sont rétablies immédiatement.

Réactions d'hypersensibilité

Dans des études cliniques, une patiente a cessé le traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité retardée. Cette patiente a développé des éruptions cutanées généralisées, associées à de l'urticaire, environ 6 heures après l'administration du médicament. L'événement s'est résorbé sans traitement après l'arrêt du médicament à l'étude.

Réactions indésirables au médicament dans le cadre d'essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés dans des essais cliniques pourraient ne pas représenter les taux observés en pratique, et ne doivent pas être comparés aux taux constatés dans des essais cliniques d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables de médicaments tirés d'essais cliniques sont utiles pour décrire ces effets indésirables et estimer les taux.

L'innocuité de LUVERIS a été examinée dans six essais cliniques qui ont traité 170 femmes infertiles atteintes d'HH, dont 152 avaient reçu LUVERIS et GONAL-F dans 283 cycles de traitement. Les événements indésirables signalés par ≥ 2 % des patientes (sans égard à la cause) traitées par toute dose de LUVERIS (25, 75, 150, 225 UI) figurent au tableau 1.

Tableau 1 : Événements indésirables signalés par ≥ 2 % des patientes dans tous les cycles chez toutes les patientes atteintes d'HH faisant partie des études 6253, 6905^(a), 7798^(b), 8297^(c), 21008 et 21415

| Étude | 6253 | | | | 6905 | | | | 7798 | | | 8297 | 21008 | 21415 |
|---|--|-----------|------------|------------|--|------------|------------|------------|--|-----------|-----------|--|---|---|
| | Une étude de phase II/III multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, comparative, avec contrôle parallèle, visant à établir la dose, n = 34 | | | | Une 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 et non comparative, n = 38 | Étude de phase III multicentrique, prospective, à répartition aléatoire, contrôlée, à double insu, n = 27 | Étude de phase III multicentrique, ouverte, non comparative, n = 31 |
| | LUVÉRIS (UI) | | | | LUVÉRIS (UI) | | | | LUVÉRIS (UI) | | | LUVÉRIS (UI) | LUVÉRIS (UI) | LUVÉRIS (UI) |
| | 0 | 25 | 75 | 225 | 0 | 25 | 75 | 225 | 75 | 150 | 225 | 75 | 75 | 75 |
| Troubles du système gastro-intestinal | | | | | | | | | | | | | | |
| Flatulence | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1 %) | | | | | 1 (3,7 %) | 5 (16,1 %) |
| Constipation | | | | | | | | | | | | | 1 (3,7 %) | 2 (6,5 %) |
| Nausées | 2 (14,3 %) | 1 (6,3 %) | | | 0 | 0 | 1 (9,1 %) | 2 (22,2 %) | | | | 1 (2,6 %) | 2 (7,4 %) | 2 (6,5 %) |
| Diarrhée | | | 1 (6,3 %) | | | | | | | | | | 0 | 1 (3,2 %) |
| Troubles du système reproducteur féminin | | | | | | | | | | | | | | |
| Douleur aux seins chez les femmes | 2 (18,1 %) | 1 (7,1 %) | 2 (12,5 %) | | 1 (9,1 %) | 0 | 2 (18,2 %) | 3 (33,3 %) | | | | | | 2 (6,5 %) |
| Trouble ovarien | | | 1 (6,3 %) | 1 (8,3 %) | | | | | | | | | | 1 (3,2 %) |
| Hyperstimulation ovarienne | | | | | 0 | 1 (11,1 %) | 1 (9,1 %) | 0 | 1 (6,7 %) | 1 (6,7 %) | 1 (6,7 %) | 3 (7,9 %) | 0 | 1 (3,2 %) |
| Dysménorrhée | | | | | 1 (9,1 %) | 1 (11,1 %) | 2 (18,2 %) | 1 (11,1 %) | | | | | | |
| Kyste ovarien | 1 (9,1 %) | | | | 2 (18,2 %) | 1 (11,1 %) | 3 (27,3 %) | 1 (11,1 %) | | | | | 1 (3,7 %) | 1 (3,2 %) |
| L'organisme en entier – maladies générales | | | | | | | | | | | | | | |
| Mal de tête | 1 (9,1 %) | 1 (7,1 %) | 5 (18,8 %) | | 0 | 2 (22,2 %) | 1 (9,1 %) | 1 (11,1 %) | | | | 1 (2,6 %) | 4 (14,8 %) | 3 (9,7 %) |
| Fatigue | | | | | 0 | 1 (11,1 %) | 1 (9,1 %) | 0 | | | | | 1 (3,7 %) | 1 (3,2 %) |
| Douleur | 2 (18,2 %) | 1 (7,1 %) | 3 (12,5 %) | 2 (16,7 %) | 0 | 2 (22,2 %) | 0 | 1 (11,1 %) | | | | | | 1 (3,2 %) |
| Douleur abdominale | | | | 2 (16,7 %) | 2 (18,2 %) | 2 (22,2 %) | 1 (9,1 %) | 2 (22,2 %) | | | | | 4 (14,8 %) | 2 (6,5 %) |
| Troubles du système respiratoire | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections de l'appareil respiratoire supérieur | | | | | 1 (9,1 %) | 0 | 0 | 1 (11,1 %) | | | | | | 1 (3,2 %) |
| Troubles au site de l'application | | | | | | | | | | | | | | |
| Réaction au site d'injection | | | | | 0 | 1 (11,1 %) | 0 | 0 | | | | | 2 (7,4 %) | 2 (6,5 %) |

^(a) L'étude 6905 était une étude avec répartition aléatoire, ouverte et visant à établir la dose pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de LUVÉRIS administré avec 150 UI de GONAL-F pour induire le développement folliculaire chez des femmes atteintes d'HH.

^(b) L'étude 7798 était une étude multicentrique, sans contrôle par placebo et visant à établir la dose pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de LUVÉRIS administré avec 150 UI de GONAL-F pour induire le développement folliculaire chez des femmes anovulatoires en raison d'une insuffisance en LH et en FSH en Allemagne.

^(c) L'étude 8297 était une étude multicentrique, sans contrôle par placebo et visant à établir la dose pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de LUVÉRIS administré avec 150 UI de GONAL-F pour induire le développement folliculaire chez des femmes atteintes d'HH en Espagne.

Les événements médicaux suivants ont été signalés à la suite de grossesses provoquées par l'administration de gonadotrophines pour l'induction ovarienne dans le cadre d'études cliniques contrôlées :

1. avortement spontané;
2. grossesse ectopique;
3. accouchement prématuré;
4. fièvre post-partum;
5. anomalies congénitales

La prévalence d'anomalies congénitales après une TRA peut être légèrement plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Elle pourrait être attribuable à des facteurs parentaux (p. ex. âge de la mère, génétique), aux procédures de la TRA et à des grossesses multiples.

Les réactions adverses suivantes ont déjà été signalées pendant le traitement avec ménotropine:

1. complications pulmo-vasculaires (voir "Mises en garde");
2. torsion des annexes cutanées (complication de l'hypertrophie ovarienne);
3. hypertrophie légère à modérée des ovaires;
4. hémopéritoine

Bien que rarement, on a fait état de néoplasmes ovariens, bénins et malins, chez des femmes qui avaient suivi une polychimiothérapie visant à déclencher l'ovulation; cependant, aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Tableau 2 : Événements indésirables signalés par <1 % des patientes dans tous les cycles chez toutes les patientes atteintes d'HH faisant partie des études 6253, 6905(a), 7798(b), 8297(c), 21008 et 21415

| | |
|--|---|
| Maladies de la peau et des appendices | Acné Maladie des ongles Éruption cutanée Assèchement de la peau Caries dentaires |
| Troubles du système musculo-squelettique | Asthénie Douleur au dos Crampes aux jambes Douleurs aux jambes Douleurs squelettiques |
| Troubles du système gastro-intestinal | Gonflement de l'abdomen Vomissements |
| Troubles du système nerveux central et périphérique | Hyperkinésie |
| Troubles de l'audition et du vestibule | Étourdissements |
| Troubles du système reproducteur féminin | Avortement Gonflement des seins Maladie de l'endomètre Œdème génital Hémorragie pendant la grossesse Leucorrhée Douleur pelvienne |

| | |
|---|---|
| | Congestion pelvienne Grossesse ectopique Tension prémenstruelle Maladie utérine non spécifiée Spasme utérin Candidose vaginale Saignements vaginaux Vaginite |
| Troubles urinaires | Dysurie Changements de la fréquence de la miction |
| L'organisme en entier – maladies générales | Accident dont la nature n'est pas précisée Conjonctivite Œdème, généralisé Fièvre non précisée Fièvre Herpes simplex Infection Symptômes pseudo-grippaux Klebsiella |
| Maladies psychiatriques | Anxiété Dépression Insomnie Malaise Nervosité Somnolence |
| Troubles du système respiratoire | Toux Dyspnée Pharyngite Rhinite |
| Troubles vasculaires (extracardiaques) | Vasodilatation |

- (a) L'étude 6905 était une étude avec répartition aléatoire, ouverte et visant à établir la dose pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de LUVERIS administré avec 150 UI de GONAL-F pour induire le développement folliculaire chez des femmes atteintes d'HH.
- (b) L'étude 7798 était une étude multicentrique, sans contrôle par placebo et visant à établir la dose pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de LUVERIS administré avec 150 UI de GONAL-F pour induire le développement folliculaire chez des femmes anovulatoires en raison d'une insuffisance en LH et en FSH en Allemagne.
- (c) L'étude 8297 était une étude multicentrique, sans contrôle par placebo et visant à établir la dose pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de LUVERIS administré avec 150 UI de GONAL-F pour induire le développement folliculaire chez des femmes atteintes d'HH en Espagne.

Observations anormales hématologiques et de chimie clinique

Deux patients dans l'étude 21008 présentaient des anomalies chimiques du sang qui ont été jugées cliniquement importantes par le chercheur principal. Le premier patient avait des taux cliniquement importants d'AST (73,0 U / L) et d'ALT (72,0 U / L) à la fin de l'étude. Un autre patient avait un taux de cholestérol cliniquement important (239,0 mg / dL) au début de l'étude.

Aucun autre changement de la chimie clinique ou de l'hématologie dans aucune des études n'a été jugé cliniquement important par les chercheurs de l'étude.

Surveillance post-commercialisation

Depuis le lancement de LUVERIS sur le marché mondial en 2000, on estime que plus de 22 000 patientes ont été traitées. Aucun nouvel événement indésirable imprévu n'a été signalé au cours de cette période. Les événements indésirables relevés ont été conformes au profil d'innocuité observé pendant les essais cliniques et, par conséquent, il n'y a pas eu de changements aux

renseignements d'innocuité de base pour LUVERIS jusqu'à maintenant.

La convention suivante a été utilisée pour la fréquence (événements/nombre de patients) : courants ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), très rares ($< 1/10\ 000$).

Les réactions indésirables suivantes peuvent être observées après l'administration de LUVERIS. Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées en ordre de gravité descendante.

Tableau 3 : Réactions indésirables

| Classe du système ou de l'organe | Courants | Très rares |
|---|---|---|
| Troubles gastro-intestinaux | Nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale et gêne abdominale | - |
| Troubles vasculaires | - | Thromboembolisme, habituellement associé au syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) grave |
| Troubles généraux et troubles associés au site d'administration | Mal de tête, somnolence, réaction au site de l'injection | - |
| Troubles du système reproducteur et des seins | Syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger ou modéré, kyste de l'ovaire, douleur mammaire, douleur pelvienne | - |
| Troubles du système immunitaire | | Réactions d'hypersensibilité faibles à graves, y compris les réactions anaphylactiques et le choc |

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

LUVERIS doit être administré uniquement de façon simultanée ou dans la même injection que GONAL-F. La poudre lyophilisée de LUVERIS peut être mélangée dans la même seringue que la poudre lyophilisée de GONAL-F, et la combinaison peut être donnée en une injection. Des études ont montré que la co-administration de LUVERIS et GONAL-F ne modifie pas de façon considérable l'activité, la stabilité ou les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'une ou l'autre des substances actives.

Aucune autre interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été signalée lors du traitement par LUVERIS.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie et ajustement posologique recommandés

- 75 UI de LUVERIS une fois par jour sous forme d'injection sous-cutanée avec 75-150 UI de GONAL-F

Le traitement peut être entrepris à n'importe quel moment. La durée du traitement ne devrait normalement pas excéder 14 jours, sauf en présence de signes de développement folliculaire. La dose quotidienne de LUVERIS ne devrait pas dépasser 75 UI. Le traitement doit être adapté en fonction de la réponse de la patiente, que l'on peut évaluer en mesurant (i) la taille du follicule par échographie et (ii) la réponse oestrogénique.

Il pourrait être acceptable de prolonger la durée de la stimulation dans un cycle quelconque, jusqu'à 5 semaines.

Pour compléter le développement folliculaire et déclencher l'ovulation en l'absence d'une montée endogène de l'hormone lutéinisante (LH), il faut donner de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) le jour suivant l'administration de la dernière dose de LUVERIS et de GONAL-fm. Il ne faut pas administrer de hCG en présence d'hypertrophie ovarienne anormale ou de production excessive d'estradiol. En présence d'hypertrophie ovarienne ou de douleurs abdominales, le traitement avec LUVERIS et GONAL-F doit être cessé et il ne faut pas administrer de hCG; dans ce cas, il faut aussi recommander à la patiente de ne pas avoir de relations sexuelles. Ainsi, on peut réduire les risques de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et, en cas d'ovulation spontanée, réduire les possibilités de grossesse multiple. Une visite de suivi doit être prévue dans la phase lutéale.

Les doses administrées au cours des cycles ultérieurs doivent être adaptées à chaque patiente en fonction de sa réaction au cycle précédent. Des doses de GONAL-F supérieures à 225 UI par jour ne sont habituellement pas recommandées. Comme pour le cycle initial, il faut administrer la hCG afin d'induire une maturation folliculaire complète et de déclencher l'ovulation. Les précautions indiquées ci-dessus doivent être prises afin de réduire les risques de SHO.

Il convient alors d'encourager la patiente à avoir des relations sexuelles quotidiennement, à partir du jour qui précède l'administration de hCG et jusqu'à ce qu'il soit évident que l'ovulation s'est produite d'après les indices utilisés pour déterminer une activité progestative.

À la lumière des indices et paramètres mentionnés, il est manifeste qu'à moins d'être prêt à consacrer suffisamment de temps à ces patientes et de bien connaître et d'avoir effectué les études de laboratoires nécessaires, un médecin ne devrait pas prescrire LUVERIS.

Dose manquée

Une dose manquée de LUVERIS ne doit pas être compensée par une double dose. Si la patiente oublie de s'administrer LUVERIS, elle doit communiquer avec son médecin.

Administration

LUVERIS doit être reconstitué avec l'eau stérile pour injection fournie à l'aide d'une technique aseptique avant l'administration sous-cutanée.

Dissoudre le contenu du flacon de LUVERIS dans 1 ml d'eau stérile pour injection, USP. Le GONAL-F doit être reconstitué et administré selon les directives dans l'information posologique du produit. Il faut administrer tout le contenu du flacon par voie sous-cutanée. LUVERIS peut être mélangé dans la même seringue que GONAL-F, combinant ainsi les deux médicaments dans une seule injection. Pour usage unique. Utiliser le médicament immédiatement après la

reconstitution. Tout médicament reconstitué restant doit être jeté. **Mélanger délicatement. Ne pas agiter.**

La solution parentérale doit être examinée soigneusement afin de vérifier si elle ne contient pas de particules visibles et n'est pas décolorée.

SURDOSAGE

En cas de surdosage avec LUVERIS, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut survenir. Le SHO se caractérise par une augmentation manifeste et considérable de la perméabilité des vaisseaux pouvant provoquer une accumulation rapide de liquide dans le péritoine, le thorax et, quoique rarement, le péricarde. Les signes avant-coureurs du SHO sont d'intenses douleurs pelviennes, des nausées, des vomissements et un gain pondéral.

Puisque le SHO évolue rapidement, les patientes doivent donc faire l'objet d'un suivi pendant au moins deux semaines après l'administration de hCG. 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 doit être arrêté et la patiente hospitalisée pour être traitée par un médecin (voir "Mises en garde" pour de plus amples renseignements sur le SHO).

Des doses uniques de 40 000 UI maximum de lutropine alfa ont été administrées à des femmes volontaires en bonne santé sans que celles-ci ne souffrent d'effets indésirables graves.

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

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

LUVERIS, une hormone lutéinisante recombinante humaine (r-hLH), est une glycoprotéine hétérodimérique consistant en deux sous-unités non liées par des liaisons covalentes (désignées α et β) de 92 et 121 acides aminés, respectivement. L'hormone lutéinisante se lie à un récepteur qu'elle partage avec la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) dans les cellules de la thèque ovarienne (et de la granulosa) et les cellules de Leydig testiculaires. Ce récepteur transmembranaire de LH/CG est un membre de la super-famille des récepteurs associés aux protéines G. *In vitro*, l'affinité de la hLH recombinante à se lier au récepteur de LH/CG sur les cellules tumorales de Leydig (MA-10) se situe entre celle de la hCG et de la hLH hypophysaire, mais l'ampleur est la même.

Dans les ovaires, pendant la phase folliculaire, la LH stimule les cellules thécales pour qu'elles sécrètent des androgènes, qui sont par la suite utilisés en tant que substrats par l'enzyme aromatasé des cellules granulosa pour produire l'œstradiol, ce qui donne lieu au développement folliculaire induit par la FSH. Au milieu du cycle, les niveaux élevés de LH déclenchent la formation de corps jaunes et l'ovulation. Après l'ovulation, la LH stimule la production de

progestérone dans les corps jaunes, en augmentant la conversion du cholestérol en pregnénone. Dans la stimulation du développement folliculaire chez les femmes anovulatoires qui présentent une insuffisance en LH et en FSH, le principal effet qui découle de l'administration de la lutropine alfa est une hausse de la sécrétion d'œstradiol par les follicules, dont la croissance est stimulée par la follitropine alfa.

Après une administration intramusculaire, LUVERIS affiche une biodisponibilité absolue de 0,54 et une demi-vie terminale de 16 heures. La durée d'élimination prolongée de l'organisme avec des doses intramusculaires en comparaison à des doses intraveineuses indique que l'absorption peut être un facteur qui restreint le taux.

À la suite de l'administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 0,56; la demi-vie terminale est légèrement prolongée (moyenne = 21 h) en comparaison à l'administration IM. La pharmacocinétique de la lutropine alfa après l'administration unique et répétée de LUVERIS est comparable, et le rapport d'accumulation de la lutropine alfa est minimal. Celle-ci n'a aucune interaction pharmacocinétique avec la follitropine alfa avec laquelle elle est administrée simultanément.

Pharmacodynamie

Les marqueurs pharmacodynamiques de l'activité de la LH ont été notés dans une étude pharmacocinétique, dans laquelle la r-hLH a été administrée en combinaison avec de la r-hFSH pendant 7 jours. Cette étude a été menée avec un groupe de 12 volontaires en santé traitées au préalable avec un agoniste de GnRH pour supprimer la sécrétion de gonadotrophine endogène. Les volontaires ont affiché un développement folliculaire ovarien, comme cela a été démontré par échogramme. Les marqueurs biochimiques du développement folliculaire, comme l'œstradiol sérique et les niveaux d'inhibine, ont également montré une augmentation évidente. Cependant, une évaluation quantitative de l'effet pharmacodynamique de la LH a été difficile à effectuer dans le cadre de cette étude. En effet, dans ce modèle, la LH endogène n'est pas entièrement supprimée, et comme cela a été démontré précédemment, la croissance folliculaire accompagnée d'une sécrétion d'œstradiol est attendue si ces volontaires sont stimulées au moyen de FSH seulement.

Une autre étude a démontré que les variables d'exposition ont joué un rôle clé dans la prédiction du rapport entre les ovocytes et les follicules.

Pharmacocinétique

Après une administration intraveineuse, LUVERIS est rapidement distribué, et la demi-vie d'élimination initiale de l'organisme est d'environ une heure. La demi-vie terminale est d'environ 10 à 12 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 10 à 14 L. S'il est administré par voie intraveineuse, LUVERIS a une pharmacocinétique linéaire à des doses élevées (300 à 40 000 UI). Cependant, à la suite de l'administration de la faible dose (75 UI), l'intervalle de concentration est trop petit pour bien quantifier les paramètres pharmacocinétiques. L'élimination de la r-hLH est décrite fidèlement par un modèle bi-exponentiel. La clairance totale se situe autour de 2 l/h, et moins de 5 % de la dose sont excrétés dans l'urine. Le temps de séjour moyen est d'environ 5 heures.

À la suite d'une administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 0,56. La pharmacocinétique de la lutropine alfa après l'administration unique et répétée de LUVERIS est comparable, et le rapport d'accumulation de la lutropine alfa est minimal. Celle-ci n'a aucune interaction pharmacocinétique avec la follitropine alfa avec laquelle elle est administrée simultanément.

Populations et conditions spéciales

Pédiatrie : LUVERIS n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques. Les paramètres pharmacocinétiques chez ces populations de patients n'ont pas été établis.

Gériatrie : LUVERIS n'est pas indiqué chez les patients gériatriques. Les paramètres pharmacocinétiques chez ces populations de patients n'ont pas été établis.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le produit lyophilisé est stable lorsqu'il est conservé dans sa fiole à une température comprise entre 2 et 25 °C, à l'abri de la lumière. Le produit ne devrait pas être exposé à des températures extrêmes. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption figurant sur l'étiquette.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

LUVERIS se présente sous forme lyophilisée stérile, dans une fiole à dose unique contenant 75 UI (3.0 microgrammes) de LH active.

Le combinaison de conditionnement suivantes est offerte :

- 1 fiole de 75 UI de LUVERIS et de solvant (1 ml d'eau stérile pour injection, Ph. Eur/USP)

LUVERIS est offert en fioles de 3 ml de verre incolore et neutre (type I, Ph. Eur).

Chaque fiole contient 75 UI de r-hLH, avec 47,75 mg de sucrose, 0,1 mg de L-méthionine, 0,825 mg de phosphate disodique dihydraté, 0,052 mg de dihydrogénophosphate de sodium monohydraté et 0,05 mg de polysorbate 20. De l'acide phosphorique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour ajuster le pH avant la lyophilisation. De l'eau stérile pour des injections est le diluant fourni pour la reconstitution (Ph. Eur/USP).

Le produit reconstitué doit être administré par voie sous-cutanée.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Lutropine alfa (dénomination commune internationale approuvée)

Autre appellation : Hormone lutéinisante humaine recombinée (hLH-r)

Masse moléculaire relative : Sous-unité alpha : C₄₃₇H₆₈₂N₁₂₂O₁₃₄S₁₃/14 kDa
Sous-unité bêta : C₅₇₇H₉₂₉N₁₆₅O₁₆₁S₁₄/15 kDa

Formule développée : Séquence d'acides aminés de la sous-unité alpha 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
22 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

Asn (asparagine) : site de la N-glycosylation

Séquence d'acides aminés de la sous-unité bêta 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 (asparagine) : site de la N-glycosylation

Caractéristiques physiques: La substance médicamenteuse de la hLH-r est une glycoprotéine hétérodimérique, formée de deux sous-unités non identiques et

non liées par covalence, désignées par les appellations sous-unité alpha et sous-unité bêta. La sous-unité alpha se compose de 92 acides aminés porteurs de deux fractions glucidiques liées à l'Asn aux sites 52 et 78 et la sous-unité bêta se compose de 121 acides aminés porteurs d'une seule fraction glucidique liée à l'Asn au site 30.

ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de LUVERIS (lutropine alfa pour injection) ont été examinées dans six essais cliniques chez 197 femmes adultes (tableau 4). Dans toutes les études, les patientes anovulatoires avec faibles taux de LH et FSH faisaient partie du groupe I de la classification de l'OMS. Elles étaient âgées de 20 à 40 ans. Les patientes ont reçu des doses sous-cutanées quotidiennes de LUVERIS de 0 à 225 UI en plus d'injections sous-cutanées quotidiennes de 75 à 150 UI de GONAL-F (follitropine alfa pour injection).

Aspects démographiques et plan de l'essai

Tableau 4 : Sommaire des données démographiques de patientes pour des essais cliniques menés auprès de femmes atteintes d'HH

| Numéro de l'étude | Type d'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude (n) | Âge moyen (intervalle) |
|-------------------|--|--|-----------------------|------------------------|
| 6253 | Une étude de phase II/III multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, comparative, avec contrôle parallèle, visant à établir la dose | LUVERIS 0 UI, 25 UI, 75 UI, ou 225 UI/jour SC pendant au plus 20 jours | 8 | 28,7 (20 – 35) |
| | | LUVERIS 0 UI | 7 | |
| | | LUVERIS 25 UI | 9 | |
| | | LUVERIS 75 UI | 10 | |
| | | LUVERIS 225 UI | | |
| 6905 | Une étude de phase II/III multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, comparative, avec contrôle parallèle, visant à établir la dose | r-hLH 0 UI, 25 UI, 75 UI ou 225 UI SC tous les jours, pendant au plus 21 jours | 11 | 30,5 (22 – 40) |
| | | LUVERIS 0 UI | 9 | |
| | | LUVERIS 25 UI | 11 | |
| | | LUVERIS 75 UI | 9 | |
| | | LUVERIS 225 UI | | |
| 7798 | Étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, visant à établir la dose | r-hLH 75 UI, 150 UI ou 225 UI SC tous les jours, pendant au plus 21 jours | 5 | 29 (20 – 34) |
| | | LUVERIS 75 UI | 5 | |
| | | LUVERIS 150 UI | 5 | |
| | | LUVERIS 225 UI | | |
| 8297 | Étude de phase III multicentrique, non comparative | r-hLH 75 UI SC tous les jours, pendant au plus 21 jours | 38 | 30 (25 – 40) |
| 21008 | Étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée, à double insu | r-hLH 0 UI ou 75 UI SC tous les jours, pendant au plus 14 jours | 39 | 30 (21 – 39) |
| 21415 | Étude de phase III multicentrique, ouverte, non comparative | r-hLH 75 UI SC tous les jours, pendant au plus 21 jours | 31 | 30,5 (21 – 40) |

Dans toutes les études, les patientes ont reçu des doses concomitantes de r-hFSH 150 UI SC tous les jours, à l'exception de l'étude 7798, où les patientes ont reçu jusqu'à 225 UI de r-hFSH tous les jours, et de l'étude 21415, où les patientes ont reçu de 75 à 150 UI de r-hFSH par jour.

L'étude 6253 a évalué 38 patientes atteintes d'une anovulation du groupe I de l'OMS avec faibles valeurs hormonales de FSH (<5 UI/l) et de LH (<1,2 UI/l). Les médicaments à l'étude, LUVERIS et GONAL-F, ont été administrés une fois par jour en tant que deux injections SC distinctes dans la paroi abdominale antérieure. Selon le traitement attribué au hasard, la dose quotidienne de LUVERIS administrée était de 0, 25, 75 ou 225 UI SC. Dans tous les cas, une dose quotidienne de 150 UI de GONAL-F a été administrée par voie sous-cutanée. Le critère principal d'efficacité a été établi à au moins un follicule dont le diamètre moyen est ≥ 16 mm, P₄ maximum avec hCG 6-9 ≥ 30 nmol/l et niveau E₂ le jour de l'administration de hCG est de ≥ 160 pg/ml.

L'étude 6905 était une étude ouverte visant à déterminer la dose minimale efficace de LUVERIS. L'étude a évalué 40 femmes anovulatoires atteintes d'HH dont les valeurs sériques de FSH ($\leq 10,85$ UI/l), de LH ($\leq 13,3$ UI/l) et d'œstradiol (E₂ <60 pg/ml) étaient faibles. Les médicaments à l'étude, LUVERIS et GONAL-F, ont été administrés une fois par jour. La dose quotidienne de LUVERIS était de 0, 25, 75 ou 225 UI SC. Dans tous les cas, la dose quotidienne de GONAL-F était de 150 UI SC. Le critère principal d'efficacité était le développement folliculaire, défini par la présence d'au moins un follicule dont le diamètre moyen était ≥ 17 mm, un niveau sérique pré-ovulatoire E₂ ≥ 160 pg/ml et un niveau de P₄ dans la phase moyenne lutéale ≥ 10 ng/ml.

L'étude 7798 était une étude de phase III, randomisée et multicentrique visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de LUVERIS. L'étude a évalué 15 femmes anovulatoires dont les concentrations sériques de LH étaient <1,2 UI/l. La dose quotidienne de LUVERIS était de 75, 150 ou 225 UI SC. Les patientes ont reçu des doses quotidiennes concomitantes de 75-225 UI de GONAL-F. Le critère principal d'efficacité était le développement d'au moins un follicule de ≥ 17 mm de diamètre, un niveau sérique pré-ovulatoire de E₂ ≥ 200 pg/ml et un niveau de P₄ ≥ 10 ng/ml dans la phase moyenne lutéale. Le critère principal d'efficacité était le développement folliculaire, défini par la présence d'au moins un follicule dont le diamètre était ≥ 17 mm, un niveau sérique E₂ d'au moins 200 pg/ml le jour de l'administration de hCG et un niveau P₄ >10 ng/ml dans la phase moyenne lutéale.

L'étude 8297 était une étude de phase III multicentrique et non comparative dont l'objectif était de déterminer l'innocuité et l'efficacité de LUVERIS chez des femmes anovulatoires du groupe I de l'OMS atteintes d'HH, dont les niveaux de gonadotrophine sériques étaient faibles ou normaux, et dont les résultats au test de provocation à la progestérone étaient négatifs. Les sujets ont reçu des doses quotidiennes de 75 UI SC de LUVERIS et 150 UI SC de GONAL-F. Le principal critère d'efficacité était défini comme étant la présence d'au moins un follicule dont le diamètre moyen était ≥ 18 mm et dont le niveau de P₄ était ≥ 30 nmol/l dans la phase moyenne lutéale.

L'étude 21008 a été entreprise pour confirmer l'efficacité de la dose choisie de 75 UI en co-administration avec 150 UI de r-hFSH pour l'induction du développement folliculaire chez les femmes atteintes d'HH. Cette étude a été menée dans 25 centres aux États-Unis, au Canada, en Israël et en Australie. Au total, 39 patientes ont été réparties aléatoirement selon un rapport de 2:1 et ont reçu soit 75 UI de LUVERIS et 150 UI de GONAL-F, soit un placebo et 150 UI de

GONAL-F. Le principal critère d'efficacité était le développement folliculaire, défini par les trois paramètres suivants : au moins un follicule dont le diamètre était ≥ 17 mm, un niveau sérique pré-ovulatoire de $E_2 \geq 109$ pg/ml et un niveau de $P_4 \geq 7,9$ ng/ml à la phase moyenne lutéale.

L'étude 21415 était une étude de prolongation multicentrique et ouverte de l'étude 21008 pour permettre aux patientes de continuer le traitement avec LUVERIS 75 UI. Trente-et-une des 39 patientes de l'étude 21008 ont été traitées pendant un maximum de trois cycles lors de l'étude 21415. Onze patientes avaient été traitées avec un placebo et GONAL-F, et 20 avaient été traitées avec 75 UI de LUVERIS et GONAL-F dans l'étude 21008. Le critère principal d'efficacité était le développement folliculaire, défini par la présence d'au moins un follicule dont le diamètre moyen était ≥ 17 mm, un niveau de sérum pré-ovulatoire $E_2 \geq 109$ pg/ml et un niveau de P_4 dans la phase moyenne lutéale $\geq 7,9$ ng/ml.

Le traitement consistait en 75 UI de LUVERIS et une dose de départ recommandée de 75 à 150 UI de GONAL-F. LUVERIS et GONAL-F ont tous deux été administrés par voie sous-cutanée une fois par jour. Après 7 jours de traitement, si la réponse de la patiente était considérée sous-optimale compte tenu de la croissance folliculaire et des niveaux sériques d'œstradiol, son médecin pouvait ajuster la dose de GONAL-F dans l'intervalle de 75 à 225 UI/jour. Étant donné que la grossesse était l'objectif du traitement des patientes, des cycles multiples de traitement et des ajustements de la dose de GONAL-F ont été permis, selon les pratiques médicales établies.

Résultats de l'étude

Des données tirées de ces études et rattachées aux critères principaux d'efficacité sont indiquées aux tableaux 5 à 9.

Tableau 5 : Résultats de l'étude 6253 sur l'hypogonadisme hypogonadotrope

| Critères principaux | LUVERIS + 150 UI/jour GONAL-F | | | |
|--|-------------------------------|----------|----------|----------|
| | n (%) | | | |
| | 0 | 25 | 75 | 225 |
| ≥ 1 follicule dont le diamètre moyen est ≥ 16 mm | 2 (22,2) | 4 (50,0) | 7 (58,3) | 6 (60,0) |
| P_4 maximum avec hCG 6-9 ≥ 30 nmol/l | 1 (11,1) | 2 (25,0) | 5 (41,7) | 5 (50,0) |
| Niveau de E_2 le jour de hCG ≥ 160 pg/ml | 1 (11,1) | 2 (25,0) | 6 (50,0) | 5 (50,0) |

Tableau 6 : Résultats de l'étude 6905 sur l'hypogonadisme hypogonadotrope

| Critères principaux | LUVERIS + 150 UI/jour GONAL-F | | | |
|--|-------------------------------|-----------|------------|----------|
| | N (%) | | | |
| | LUVERIS (UI) | | | |
| | 0 | 25 | 75 | 225 |
| ≥ 1 follicule dont le diamètre moyen est ≥ 17 mm | 10 (90,9) | 9 (100,0) | 11 (100,0) | 7 (77,8) |
| Niveau sérique pré-ovulatoire de $E_2 \geq 160$ pg/ml | 7 (63,6) | 9 (100,0) | 9 (81,8) | 6 (66,7) |
| Niveau $P_4 \geq 10$ ng/l à la phase moyenne lutéale | 10 (90,0) | 9 (100,0) | 9 (81,8) | 7 (77,8) |

Tableau 7 : Résultats de l'étude 8297 sur l'hypogonadisme hypogonadotrope

| Critères principaux | LUVERIS 75 UI/jour + GONAL-F 150 UI/jour n (%) |
|---|---|
| ≥1 follicule dont le diamètre moyen est ≥ 18 mm | 33 (86,8) |
| Niveau P ₄ ≥30 nmol/l à la phase moyenne lutéale | 22 (84,6) |

Tableau 8 : Résultats de l'étude 21008 sur l'hypogonadisme hypogonadotrope

| Critères principaux | Placebo + 150 UI/jour de GONAL-F n (%) | LUVERIS 75 UI/jour + GONAL-F 150 UI/jour n (%) |
|--|--|--|
| ≥1 follicule dont le diamètre moyen est ≥ 17 mm | 4 (40,0) | 15 (62,5) |
| Niveau sérique pré-ovulatoire de E ₂ ≥109 pg/ml | 2 (20,0) | 16 (66,7) |
| Niveau P ₄ ≥7,9 ng/ml à la phase moyenne lutéale | 2 (20,0) | 12 (50,0) |

Tableau 9 : Résultats de l'étude 21415 sur l'hypogonadisme hypogonadotrope

| Critères principaux | Toutes les patientes n (%) |
|---|-------------------------------|
| ≥1 follicule dont le diamètre moyen est ≥ 17 mm | 26 (83,9) |
| Niveau sérique pré-ovulatoire de E ₂ ≥109 pg/ml | 26 (83,9) |
| Niveau P ₄ ≥7,9 ng/ml à la phase moyenne lutéale | 18 (58,1) |

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique humaine

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la hLH-r ont été évaluées dans deux études de phase I. Les études ont montré que la hLH-r avait un comportement comparable à celui de la LH d'origine urinaire *in vivo*. LUVERIS, administré par voie intraveineuse, présente une pharmacocinétique linéaire par rapport à l'administration de doses élevées (300 à 40 000 UI). Toutefois, après l'administration de la dose de 75 UI, l'intervalle de concentration est trop petit pour permettre une quantification satisfaisante des paramètres pharmacocinétiques. D'après les études de phase I, la pharmacocinétique de la hLH-r peut se caractériser comme suit chez l'être humain:

Dans la première étude, la pharmacocinétique de la hLH-r examinée sur un éventail de doses variant de 75 à 40 000 UI a été bien décrite à partir d'un modèle biexponentiel. Après une phase rapide de distribution dans l'organisme, exprimée par une demi-vie d'élimination initiale de 1 h, la demi-vie d'élimination terminale de la hLH-r a été d'environ 10 h. La clairance totale du médicament s'est établie à 2 L/h, et moins de 5 % de la dose a été excrétée dans l'urine. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était d'environ 8 L. La pharmacocinétique de la hLH-r a adopté un comportement linéaire jusqu'à 40 000 UI. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la demi-vie de la hLH-u (urinaire) et la demi-vie de la hLH-r.

Le comportement de la hLH-r par voie intraveineuse a été confirmé dans une deuxième étude, et les principaux paramètres pharmacocinétiques (demi-vie $[T_{1/2}]$, clairance et volume à l'état d'équilibre) étaient comparables à ceux observés dans la première étude (GF 6135). Les meilleures données sur les caractéristiques extravasculaires ont été obtenues à partir d'un modèle monocompartimental établi à l'aide d'une fonction d'entrée d'ordre zéro et d'un temps de latence. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différentes voies d'administration en ce qui concerne la concentration maximale (C_{max}), le temps pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) et la biodisponibilité. La biodisponibilité du médicament après l'injection par voie extravasculaire était d'environ 55 %.

Une troisième étude visait à évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques respectives de la hLH-r et de la hFSH-r administrées en concomitance. On a d'abord administré chacune des préparations séparément, à raison d'une seule injection sous-cutanée de 150 UI. On a ensuite administré les deux préparations en concomitance, tous les jours, pendant 7 jours. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre la LH et la FSH en ce qui concerne les valeurs de départ de la C_{max} , de la SSC_{0-24} et du T_{max} après l'administration isolée de chacune des substances ou leur administration concomitante, ce qui indique l'absence d'interaction pharmacocinétique entre la hLH-r et la hFSH-r. L'accumulation moyenne de la LH s'est établie à 1,6. Aussi a-t-on conclu que l'administration concomitante de LUVERIS et de GONAL-F ne modifiait pas les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances.

Humain Pharmacodynamie

Au début de la phase folliculaire, la LH stimule la production d'androgènes par les cellules thécales, qui servent de substrat à la prolifération de cellules de la granulosa, provoquée par la FSH, et à l'expression de l'aromatase, ce qui suscite la production et la sécrétion d'oestradiol. Associée à la FSH, la LH stimule également la production d'inhibine par les cellules de la granulosa, substance reconnue comme un important facteur de sécrétion endocrine dans la potentialisation des cellules thécales pour la synthèse d'androgènes stimulée par la LH.

Pharmacocinétique non clinique

Le profil pharmacocinétique de la lutropine a été évalué chez les rats et les macaques de Buffon. Chez cette dernière espèce, la lutropine injectée par voie SC ou IM a été assez rapidement absorbée et avait une biodisponibilité d'environ 0,50 et 0,60, respectivement, et une demi-vie d'élimination d'environ 11 h. Les données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après des doses répétées pendant 7 jours étaient semblables à celles qui suivaient une dose unique.

La r-hLH était distribuée dans la majeure partie de l'organisme et n'était concentrée que dans les testicules et les ovaires (fait que l'on pourrait attribuer à une liaison spécifique avec des récepteurs), et a été éliminée rapidement par protéolyse. Une excrétion rénale et une protéolyse intra-tubulaire sont également une possibilité, mais il est probable qu'elles soient beaucoup moins importantes que la protéolyse dans la circulation. On ne remarque aucune tendance à l'accumulation après une administration répétée.

Pharmacodynamie non clinique

L'expérience chez des singes Rhesus matures et sensibilisés a montré que la r-hLH ne pouvait être distinguée d'une préparation authentique de LH produite par l'hypophyse humaine quant à sa

capacité d'induire la maturation des ovocytes, le développement de cellules lutéales dans les follicules ovariens et la stimulation de récepteurs de progestérone et la formation de progestérone aux sites concernés. De plus, les ovocytes étaient assez matures pour pouvoir être fertilisés *in vitro* par le sperme. Dans cette expérience, le hCG, l'autre médicament ovulatoire utilisé cliniquement, possède une demi-vie plus longue et une ASC plus grande que celles de la r-hLH. Le développement de la r-hLH s'explique en partie par le fait qu'on s'attend à ce que sa durée d'action soit plus courte, et donc qu'elle soit plus facile à contrôler, ce qui réduirait par conséquent le risque d'hyperstimulation ovarienne clinique. Cette étude pharmacodynamique *in vivo* menée chez des singes a montré que l'administration de r-hLH, de façon similaire au traitement par hCG, s'est révélée efficace pour provoquer des flambées de LH et favoriser la maturation et la lutéinisation folliculaires finales.

Dans une autre expérience importante, la r-hLH et la p-hLH avaient une affinité de liaison semblable pour un récepteur de LH sur des cellules de culture. Ces expériences fournissent assez de preuves pour confirmer la nature biologique de la r-hLH et pour montrer qu'elle a des propriétés très semblables à la p-hLH naturelle.

TOXICOLOGIE

Toxicité:

Des études toxicologiques approfondies ont été menées sur la lutropine alfa dans différents modèles animaux. On a soumis des rats et des singes à un traitement quotidien à la lutropine alfa pendant trois mois, et seuls des effets pharmacologiques et morphologiques bien connus de la LH ont été relevés. Aucun signe de toxicité n'a été observé dans l'une ou l'autre des espèces.

Mutagénicité:

La hLH-r n'a montré aucun signe d'activité mutagène dans les différentes études sur la mutagénicité.

Reproduction et tératologie:

L'administration répétée de lutropine alfa à des doses égales ou supérieures à 10 UI/kg/jour à des rates et à des lapines gravides a causé des troubles de la reproduction, dont la résorption des fœtus et une réduction du gain pondéral chez les mères. Toutefois, aucun effet tératogène lié au médicament n'a été observé dans l'un ou l'autre des modèles animaux.

Autres études:

Même si la tolérabilité locale de la hLH-r a été évaluée dans des études toxicologiques sur l'administration de doses seules ou de doses répétées de médicament, qui a d'ailleurs été bien toléré après des injections sous-cutanées (s.c.), intramusculaires (i.m.) ou intraveineuses (i.v.), on a effectué des tests de sensibilisation sur des cobayes, de tolérance locale sur des lapins et d'allergénicité sur des souris et des cobayes.

La hLH-r a montré une très bonne tolérabilité après des injections sous-cutanées ou intraveineuses isolées de médicament, ainsi que dans les analyses toxicologiques d'une durée de 13 semaines. Comme la substance est une protéine hétérologue, elle peut provoquer la formation d'anticorps dans différentes espèces. Il n'existe pas de lien clairement établi entre cette dernière observation et

le risque clinique de sensibilisation à l'injection d'une faible quantité de hLH-r chez l'homme, espèce homologue.

Les observations précédentes ainsi que les résultats beaucoup plus nombreux des études toxicologiques sur l'administration répétée du médicament permettent de conclure que la hLH-r se tolère bien au point d'administration.

RÉFÉRENCES

1. Butt, WR. Gonadotropins in the treatment of infertility. *Acta Endocrinologica* 1988; 288:51-57.
2. Couzinet B, Lestrat N, Brailly S, Forest M, Schaison G. Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle stimulating hormone in women with gonadotrophin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:552-556.
3. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagle MA. Follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: A meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64:347-354.
4. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 2nd edition, 1982. Eds Marcel Dekker.
5. Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 1994; 9:188-191.
6. Hull, M, Corrigan E, Piazzzi A, Loumaye E. Recombinant human luteinizing hormone: an effective new gonadotropin preparation. *Lancet* 1994; 344:334-335.
7. Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Human Fertility* 2007; 10(2):75-85.
8. Seiden W.B., Kelly L.P. and Ali R. Acute intermittent porphyria associated with ovarian stimulation. A case report. *J. Reprod. Med.* 2003;48(3):201-203.
9. Shoham Z, Loumaye E, Piazzzi A. A dose finding study to determine the effective dose of recombinant human luteinizing hormone to support FSH-induced follicular development in hypogonadotropic hypogonadal (HH) women. *Am Soc Rep Med Suppl* 1995; 0-142:S69-S70.
10. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl 1): S188-S193
11. Porchet H, Le Cottonnec J-Y, Loumaye E. Clinical Pharmacology of recombinant human follicle stimulating hormone. III. Pharmacokinetic-pharmacokinetic modeling after repeated administration. *Fertil Steril* 1994; 61:687-695.
12. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 883-896.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LUVERIS^{MD} (lutropine alfa pour injection) Poudre lyophilisée pour reconstitution

Ce feuillet est la partie III d'une « Monographie du produit » publiée en trois parties lorsque la commercialisation de LUVERIS a été approuvée au Canada et est spécifiquement conçue pour les consommateurs. Ce feuillet est un résumé qui ne vous apprendra pas tout à propos de LUVERIS. Communiquez avec votre médecin ou pharmacien si vous avez des questions quelconques à propos du médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Ce à quoi sert le médicament :

- Médicament biologique utilisé pour soigner l'hypogonadisme hypogonadotrope chez les femmes
- Hormone purifiée qui devrait être prise sous l'étroite surveillance du médecin qui l'a prescrite

Sa fonction :

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

LUVERIS vous fournit de la LH qui peut être nécessaire à administrer en même temps que GONAL-F^{MD} (follitropine alfa pour injection) qui vous fournit de la FSH. La FSH est nécessaire pour le recrutement, la croissance et la maturation des follicules ovariens qui contiennent des œufs appelés ovules ou ovocytes. L'ajout de LUVERIS à GONAL-F peut améliorer ce processus. Cela survient durant la première moitié du cycle reproductif de la femme. Après que LUVERIS et GONAL-F ont été administrés pour aider au développement des follicules ovariens, une autre hormone, la hCG (gonadotrophine chorionique humaine), peut être donnée à mi-parcours du cycle pour déclencher la maturation des ovules et provoquer l'ovulation.

Quand ne pas l'utiliser :

- si vous êtes allergique (hypersensible) aux gonadotrophines (telles que l'hormone lutéinisante, l'hormone folliculostimulante ou la gonadotrophine chorionique humaine), ou à l'un ou l'autre des autres ingrédients de LUVERIS;
- Si vous avez reçu un diagnostic de cancer de

l'ovaire, de l'utérus ou du sein.

- Si vous avez reçu un diagnostic de tumeur cérébrale.
- Si vous avez une hypertrophie de l'ovaire ou un kyste ovarien non relié au syndrome des ovaires polykystiques d'origine inconnue.
- Si vous avez un saignement vaginal inexplicable.

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

- ménopause prématurée
- malformation des organes sexuels
- tumeurs spécifiques de l'utérus

L'ingrédient médicamenteux est :

la lutropine alfa, qui est une protéine naturellement présente dans l'organisme. Les produits fabriqués par la technologie de l'ADN recombiné (ADNr) sont composés d'hormones hautement purifiées permettant une posologie régulière et ne contenant aucune protéine urinaire.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Sucrose, L-méthionine, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté et polysorbate 20.

Ses formes pharmaceutiques :

Poudre sèche pour reconstitution. Une solution est préparée (75 UI de LUVERIS avec 1 ml d'eau stérile pour injection) et ensuite injectée par voie sous-cutanée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser LUVERIS, parlez à votre médecin ou pharmacien si:

- vous avez des tumeurs dépendant des hormones sexuelles de l'appareil génital et des organes connexes
- vous avez des tumeurs actives et non traitées de l'hypothalamus ou de la glande pituitaire
- vous êtes enceinte ou allaitez votre bébé
- vous avez les ovaires endommagés
- vous avez un saignement anormal de l'utérus dont l'origine est inconnue
- vous êtes hypersensible aux gonadotrophines ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicamenteux

Comparativement à la conception naturelle, la probabilité d'apparition de grossesses (principalement des jumeaux) et naissances multiples augmente chez les patientes suivant ce type de traitement. Cependant,

cela peut être minimisé par le respect de la dose et du calendrier d'administration recommandés.

Les avortements spontanés surviennent plus souvent que dans la population normale, mais leur fréquence est comparable à celle trouvée chez les femmes ayant des problèmes de fertilité.

Les femmes ayant 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.

Il y a eu des rapports sur des tumeurs de l'ovaire et d'autres organes associés à la reproduction, bénignes et malignes, chez des femmes qui ont suivi de multiples régimes posologiques pour des traitements fertilisants.

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

Les anomalies congénitales après utilisation de TRA (techniques de reproduction assistée) peuvent être légèrement plus fréquentes qu'après les conceptions spontanées, bien que cela ne soit pas confirmé. Cela pourrait être dû à des différences dans les facteurs parentaux tels que l'âge de la mère, la génétique ainsi que les procédures de TRA et les grossesses multiples.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Veuillez dire à votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris ceux obtenus sans ordonnance. LUVERIS n'a pas été prouvé comme affectant l'activité de GONAL-F en coadministration.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

LUVERIS est habituellement pris tous les jours pour une durée pouvant atteindre trois semaines en même temps que des injections de FSH. La dose habituelle commence à 75 UI de LUVERIS avec 75 UI ou 150 UI de FSH. D'après votre réponse, votre médecin peut augmenter votre dose de FSH, de 37,5 à 75 UI à

intervalles de 7 à 14 jours de préférence. Votre médecin peut décider de prolonger votre traitement de 5 semaines.

Surdose :

Les effets d'une surdose de LUVERIS sont inconnus. Cependant, il y a une possibilité que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne apparaisse. Si, à un moment donné, vous injectez plus de médicament que ce que l'on vous a prescrit, vous devez communiquer avec votre médecin.

En cas de surdose de médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :

Si vous avez oublié de prendre LUVERIS, ne prenez pas de double dose. En cas de dose oubliée, veuillez communiquer avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET COMMENT AGIR VIS-À-VIS D'EUX

Comme avec tout médicament, vous pouvez ressentir des effets secondaires en prenant LUVERIS. Dans des essais cliniques, les effets secondaires les plus courants (ressentis par plus de 2 % des patients) étaient des maux de tête, des douleurs pelviennes et abdominales, des nausées, le SHO, des douleurs aux seins, des kystes de l'ovaire, de la flatulence, des réactions au site d'injection, des douleurs en général, de la constipation, de la fatigue, des douleurs menstruelles, des troubles ovariens, de la diarrhée et des infections de l'appareil respiratoire supérieur.

En prenant LUVERIS, il existe un risque de développer le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Signes avant-coureurs du développement du SHO : douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements et gain de poids. Puisque le SHO se développe rapidement, si vous ressentez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Il importe de dire régulièrement à votre professionnel de la santé comment vous vous sentez et si vous avez développé de nouveaux symptômes en prenant LUVERIS.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET COMMENT AGIR VIS-À-VIS D'EUX

L'effet secondaire le plus grave associé à LUVERIS est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Si vous ressentez les signes avant-coureurs du SHO, notamment des douleurs abdominales intenses des nausées, des vomissements et un gain de poids, communiquez avec votre médecin dès que possible.

Ce n'est pas une liste complète des effets secondaires. Si vous constatez des effets inattendus en prenant LUVERIS, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT LE CONSERVER

Les fioles de poudre lyophilisée sont stables si elles sont conservées à une température de 2 à 25 °C et à l'abri de la lumière. Ne pas les exposer à la chaleur ou au froid extrême. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Ne pas utiliser LUVERIS si vous remarquez des signes quelconques de détérioration ou de dommages du contenant. La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas claire.

Comment préparer et injecter une dose de LUVERIS

Avant de commencer, nettoyez votre surface de travail. Lavez bien vos mains à l'eau et au savon.

Il est important que vos mains et les instruments que vous utilisez soient aussi propres que possible. L'aiguille ne doit jamais toucher une surface autre que l'intérieur de la fiole de LUVERIS et votre peau qui a été nettoyée avec de l'alcool. L'aiguille doit être protégée à l'aide du bouchon avant d'être utilisée. Assurez-vous d'utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection pour éviter la contamination. Jetez toutes les aiguilles et le verre utilisés dans le contenant fourni à cet effet.

Rassemblez tout ce dont vous avez besoin :

- Deux tampons d'alcool
- Une fiole de diluant
- Une fiole de LUVERIS
- Une seringue
- Une aiguille pour le mélange (longue)
- Une aiguille de petit calibre pour l'injection sous-cutanée (courte)

Si vous préparez votre injection dans votre cuisine, assurez-vous que tous les médicaments et toutes les aiguilles sont à bonne distance des aliments. En ce qui

concerne l'injection elle-même, elle peut être administrée dans toute pièce où vous êtes à l'aise.

Ouvrir et aspirer le diluant

Ouvrir la (les) fiole(s) du diluant :

Vous devriez avoir une fiole qui contient du diluant (liquide transparent) et une fiole qui contient LUVERIS (poudre blanche), selon la prescription du médecin.

- Retirer le bouchon protecteur de la fiole qui contient le diluant.
- Utiliser un tampon d'alcool pour nettoyer l'anneau de métal et le bouchon de caoutchouc.
- Jeter le tampon d'alcool

Comment aspirer le diluant de la fiole :

- Retirer la seringue de son emballage et, prudemment, découvrir l'aiguille, en prenant soin d'éviter qu'elle entre en contact avec quoi que ce soit.
- Tirer sur le piston jusqu'à ce qu'il se trouve à la ligne à côté du numéro correspondant à la quantité de diluant dont vous avez besoin (par exemple, 1 cc).
- Placer la fiole sur une surface propre et plane. Transpercer le centre du bouchon de caoutchouc de la fiole avec l'aiguille. Par la suite, pousser le piston jusqu'au bout.
- En gardant l'aiguille dans la fiole, soulever la fiole et la tourner à l'envers. Vérifier si le bout de l'aiguille touche au liquide. S'assurer de couvrir complètement le bout de l'aiguille de liquide avant de tirer sur le piston.
- Tirer lentement sur le piston jusqu'à ce que vous voyiez la quantité requise de diluant dans la seringue. Jeter la fiole qui contient le diluant non utilisé dans le contenant prévu à cet effet.
- Replacer prudemment le bouchon sur l'aiguille et placer l'aiguille sur une surface propre.

Comment préparer la solution à injecter

- Retirer le bouchon protecteur de la fiole de poudre LUVERIS. Utiliser un tampon d'alcool pour nettoyer l'anneau de métal et le bouchon de caoutchouc. Jeter le tampon d'alcool.
- Reprendre la seringue qui contient le diluant et retirer prudemment le bouchon.
- Injecter lentement la quantité de diluant dans la fiole qui contient la poudre.

- En laissant l'aiguille dans la fiole, faire rouler doucement la fiole avec vos doigts jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. Ne pas agiter la fiole. S'assurer que la solution est claire et incolore. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, décolorée ou si elle contient des particules.

Comment aspirer la solution

- Après la dissolution de la poudre, tourner la fiole à l'envers et aspirer doucement tout le contenu de la fiole dans la seringue, en prenant soin de ne pas retirer le piston de la seringue. Pour que ce soit plus facile, vous pouvez pencher la fiole légèrement.
- Vous pouvez également mélanger LUVERIS et GONAL-F ensemble au lieu d'injecter chaque produit séparément. Ajouter la solution de GONAL-F à la fiole de LUVERIS.

Comment changer l'aiguille

- Tenir la seringue, l'aiguille pointée vers le haut. Créer un espace pour l'air en haut du corps de la seringue en tirant légèrement sur le piston. Remettre doucement le bouchon sur l'aiguille, puis tourner le bouchon et l'enlever.
- Remplacer l'aiguille longue qui a servi au mélange par l'aiguille de petit calibre, qui servira à l'injection. Tenir la seringue, l'aiguille pointée vers le haut, et lui donner une petite secousse s'il y a des bulles d'air visibles. Pousser doucement le piston jusqu'à ce que toutes les bulles d'air aient disparu.
- Ne vous inquiétez pas si vous n'êtes pas en mesure de retirer de très petites bulles d'air. Pousser lentement sur le piston, jusqu'à ce qu'une petite goutte de liquide sorte au bout de l'aiguille.
- Replacer prudemment le bouchon sur l'aiguille et placer la seringue sur une surface propre.

Comment préparer le site de l'injection

- Choisir le site de l'injection (p. ex. haut de la cuisse, ventre). Consulter le diagramme sur le site d'injection que vous a fourni votre médecin, dans les « Directives sur LUVERIS à l'intention du patient ». Choisir un site différent chaque jour.
- Nettoyer le site choisi avec un tampon d'alcool, que vous frotterez sur une zone d'environ 5 cm par 5 cm (environ la grosseur

d'un sachet de thé).

- Poser le côté utilisé du tampon contre la surface de travail, ou sur son emballage.

Comment injecter la solution

- Reprendre la seringue et retirer le bouchon de l'aiguille. Prendre la seringue, l'aiguille vers le bas, avec la main avec laquelle vous écrivez, comme si vous teniez un crayon, ou comme si vous lanciez une fléchette. Avec votre autre main, pincer légèrement la peau pour que le site d'injection soit un peu surélevé.
- Par un « mouvement comparable à un lancer de fléchette », insérer l'aiguille à un angle de 90° dans la peau. (Vous devez exercer peu de force, mais faire un mouvement rapide.)
- Injecter la solution en poussant légèrement sur le piston avec votre index. Prenez autant de temps que vous voulez pour injecter toute la solution. En même temps que vous relâchez la peau, retirer l'aiguille d'un seul geste.
- Nettoyer la peau avec le côté propre du tampon d'alcool, en faisant des mouvements circulaires. S'il y a un léger écoulement, vous pourriez devoir appliquer un peu de pression pendant quelques secondes.

Élimination

Quand vous aurez terminé votre injection, jetez immédiatement les aiguilles et la seringue (sans remettre le bouchon sur l'aiguille) dans le contenant prévu à cet effet.

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable présumé associé à la prise de produits médicaux au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- Effectuez le signalement en ligne sur <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- Téléphonnez sans frais au 1 866 234-2345
- Remplissez un formulaire de signalement Canada Vigilance et :
 - Envoyez-le par télécopie sans frais au 1 866 678-6789, ou
 - Envoyez-le par courriel à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 0701E
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de signalement Canada Vigilance et les lignes directrices de signalement d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à l'adresse suivante : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document en plus de la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, sont disponibles à l'adresse suivante : <http://www.emdserono.ca> ou en communiquant avec le commanditaire, EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada au : 1 888 737-6668

EMD Serono est une filiale de Merck KGaA Darmstadt, Allemagne

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

Dernière révision : juin 2019