ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pergoveris 150 UI/75 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 150 UI (équivalant à 11 microgrammes) de follitropine alfa* (r-hFSH) et 75 UI (équivalant à 3 microgrammes) de lutropine alfa* (r-hLH).

Après reconstitution, chaque mL de la solution contient 150 UI de r-hFSH et 75 UI de r-hLH par millilitre.

* Produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) génétiquement modifiées.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre : granulé lyophilisé blanc à blanc cassé.
Solvant : solution incolore limpide.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pergoveris est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement par Pergoveris doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

<u>Posologie</u>

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par Pergoveris est de favoriser le développement de follicules suivi de leur maturation finale après administration de choriogonadotropine humaine (hCG). Pergoveris doit être administré en injections quotidiennes. Si la patiente est aménorrhéique et présente une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.

Le traitement recommandé commence par un flacon de Pergoveris par jour. Si moins d'un flacon est administré par jour, la quantité de lutropine alfa risque d'être insuffisante pour assurer une réponse folliculaire satisfaisante (voir rubrique 5.1).

Le traitement devra être adapté individuellement en fonction de la réponse de la patiente déterminée par la taille des follicules à l'échographie et par la sécrétion estrogénique.

Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 UI à 75 UI, en utilisant une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Pergoveris. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin sur le cas clinique.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné (voir rubrique 4.4).

Personnes particulières

Personnes âgées
Il n'existe pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Pergoveris dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les patientes âgées n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale et hépatique
La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de ce médicament n'ont pas été établies chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Pergoveris est destiné à être administré par voie sous-cutanée. La première injection devra être réalisée sous la surveillance d'un médecin. La poudre devra être reconstituée avec le solvant fourni, immédiatement avant utilisation. L'auto-injection ne devra être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.

Pour de plus amples instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Pergoveris est contre-indiqué chez les patientes présentant :
- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- une tumeur hypothalamique ou hypophysaire
- une hypertrophie ovarienne ou des kystes de l'ovaire, sans lien avec un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue
- des saignements gynécologiques d'étiologie inconnue
- un carcinome ovarien, utérin ou mammaire

Pergoveris ne doit pas être utilisé lorsqu'une réponse efficace ne peut pas être obtenue, par exemple :
- une insuffisance ovarienne primaire
- une malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse
- un fibrome utérin incompatible avec une grossesse

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Pergoveris contient des substances gonadotropes puissantes susceptibles de provoquer des effets indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisé que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.

Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être correctement évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens rechercheront tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie, et des traitements spécifiques appropriés devront être prescrits.

Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de santé, ainsi que l'utilisation des moyens de suivi appropriés. Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de Pergoveris nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des concentrations plasmatiques d'estradiol. La réponse à l'administration de FSH/LH pouvant varier d'une patiente à l'autre, certaines patientes peuvent présenter une réponse insuffisante. En fonction de l'objectif du traitement, la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

Porphyrie

Les patientes présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie devront être surveillées étroitement pendant le traitement par Pergoveris. Chez ces patientes, Pergoveris peut augmenter le risque de crise aiguë. L'aggravation ou la survenue d'une porphyrie peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement.

À la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est une pathologie qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, une concentration plasmatique élevée de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et plus rarement, péricardique.

La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne sévère, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements et diarrhées.

Un bilan clinique peut révéler une hypovolémie, une hémoconcentration, un déséquilibre électrolytique, une ascite, un hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax ou une détresse respiratoire aiguë et des événements thromboemboliques.

Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.

Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO sont le jeune âge, un poids faible, un syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, un taux sérique d'œstradiol absolu élevé ou en augmentation rapide (> 900 pg/mL ou > 3 300 pmol/L en cas d'anovulation), des antécédents de SHO et un nombre important de follicules ovariens en développement (3 follicules d'un diamètre ≥ 14 mm en cas d'anovulation).

Le respect des doses et des schémas d'administration recommandés pour Pergoveris et pour la FSH peuvent permettre de réduire au minimum le risque d'hyperstimulation ovarienne. Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'œstradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.

Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que le syndrome peut être plus sévère et plus long si une grossesse survient. Par conséquent, en cas d'apparition de signes de SHO, tels qu'un taux sérique d'œstradiol > 5 500 pg/mL ou > 20 200 pmol/L et/ou ≥ 40 follicules au total, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après l'arrêt du traitement hormonal, et atteint son maximum après environ sept à dix jours de traitement. En général, le SHO régresse spontanément avec la survenue des menstruations. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

En cas de SHO sévère, on arrêtera le traitement par gonadotrophines en cours, la patiente devra être hospitalisée et un traitement spécifique du SHO devra être débuté. L'incidence de ce syndrome est plus élevée chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques.

En cas de suspicion de risque de SHO, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Torsion de l'ovaire

Une torsion de l'ovaire a été rapportée après traitement par d'autres gonadotrophines. Ceci peut être associé à d'autres facteurs de risque comme un SHO, une grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsion de l'ovaire, un kyste ovarien antérieur ou actuel et un syndrome des ovaires polykystiques. Les dommages causés à l'ovaire dus à une réduction de l'apport sanguin peuvent être limités par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate de l'ovaire.

Grossesse multiple

Chez les patientes suivant un traitement de stimulation ovarienne, l'incidence de grossesses et de naissances multiples est plus élevée en comparaison à une conception naturelle. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, en particulier celle de haut rang, est associée à un risque plus élevé de complications maternelles et périnatales. Afin de minimiser le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.

Les patientes devront être informées des risques éventuels de naissances multiples avant le début du traitement. En cas de suspicion de risque de grossesse multiple, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Fausse couche

L'incidence de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevée chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire pour induire l'ovulation que dans la population générale.

Grossesse ectopique

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après une assistance médicale à la procréation (AMP) est plus élevée que dans la population générale.

Tumeurs de l'appareil génital

Des cas de tumeurs des ovaires ou de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant suivi plusieurs protocoles pour traiter l'infertilité. Il n'est pas encore établi si le traitement par gonadotrophines augmente le risque de ces tumeurs chez les patientes infertiles.

Malformations congénitales

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et au taux de grossesses multiples en AMP.

Accidents thromboemboliques

Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente ou chez les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2), le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque. Chez ces femmes, il est nécessaire de mesurer le bénéfice de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il est à noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Sodium

Pergoveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Pergoveris ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres médicaments, excepté avec la follitropine alfa pour laquelle des études ont montré que sa co-administration ne modifiait pas significativement l'activité, la stabilité, les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques des substances actives.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'indication à utiliser Pergoveris pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable de la follitropine alfa et de la lutropine alfa sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal après une stimulation ovarienne contrôlée. Aucun effet tératogène de ces gonadotrophines n'a été observé lors des études effectuées chez l'animal. En cas d'exposition pendant la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour permettre d'exclure un effet tératogène de Pergoveris.

Allaitement

Pergoveris n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Pergoveris est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pergoveris n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection). Un SHO d'intensité légère ou modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la procédure de stimulation. Le SHO d'intensité sévère est peu fréquent (voir rubrique 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire, généralement associé à un SHO sévère (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA) et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire
Très rare : réactions d'hypersensibilité, légère à sévère, y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique

Affections du système nerveux
Très fréquent : céphalée

Affections vasculaires
Très rare : thrombo-embolie, généralement associée à un SHO sévère

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Très rare : exacerbation ou aggravation de l'asthme

Affections gastro-intestinales
Fréquent : douleur abdominale, distension abdominale, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhées

Affections des organes de reproduction et du sein
Très fréquent : kystes ovariens
Fréquent : douleur mammaire, douleur pelvienne, SHO d'intensité légère ou modérée (et symptomatologie associée)
Peu fréquent : SHO d'intensité sévère (et symptomatologie associée) (voir rubrique 4.4)
Rare : complication d'un SHO sévère

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : réactions au site d'injection d'intensité légère à sévère (par exemple : douleur, érythème, hématome, contusion, œdème et/ou irritation au site d'injection)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les effets d'un surdosage avec Pergoveris ne sont pas connus. Néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO, comme décrit à la rubrique 4.4.

Prise en charge

Traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, Code ATC : G03GA30.

Pergoveris est une préparation composée de l'hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (follitropine alfa, r-hFSH) et de l'hormone lutéinisante humaine recombinante (lutropine alfa, r-hLH) produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Mécanisme d'action

L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) sont secrétées par l'antéhypophyse en réponse à l'hormone gonadolibérine (GnRH) et elles jouent un rôle complémentaire dans le développement folliculaire et l'ovulation. Dans les cellules thécales, la LH stimule la sécrétion d'hormones androgènes qui sont transférées vers les cellules de la granulosa pour y être transformées en œstradiol (E2) par l'aromatase. Dans les cellules de la granulosa, la FSH stimule le développement des follicules ovariens, tandis que la LH intervient dans le développement, la stéroïdogenèse et la maturation des follicules.

Effets pharmacodynamiques

Les taux d'inhibine et d'œstradiol augmentent après l'administration de r-hFSH, ce qui induit le développement folliculaire. L'augmentation du taux sérique d'inhibine est rapide et peut être observée dès le troisième jour de l'administration de la r-hFSH, tandis que l'augmentation des taux d'œstradiol prend plus de temps et n'est observée qu'à partir du quatrième jour de traitement. Le volume folliculaire total commence à croître après environ 4 à 5 jours d'administration quotidienne de r-hFSH et, selon la réponse de la patiente, l'effet maximal est atteint au bout d'environ 10 jours à compter du début de l'administration de la gonadotropine. Le principal effet de l'administration de r-hFSH est une augmentation liée à la dose de la sécrétion d'œstradiol, qui accroît l'effet de la r-hFSH sur le développement folliculaire.

Efficacité clinique

Dans les essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L (tel que mesuré dans un laboratoire d'analyses). Dans ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %. Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Au cours d'un essai clinique mené chez des femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope avec une concentration plasmatique de LH endogène inférieure à 1,2 UI/L, la dose appropriée de r-hLH a été recherchée. Les résultats indiquent qu'un développement folliculaire et une sécrétion estrogénique satisfaisants ont été obtenus à la dose quotidienne de 75 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH). Un développement folliculaire insuffisant a été observé avec une dose quotidienne de 25 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH).

Par conséquent, l'administration de moins d'un flacon de Pergoveris par jour pourrait provoquer une activité lutéotrope trop faible pour permettre un développement folliculaire adéquat.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études cliniques avec Pergoveris ont été menées avec une formulation lyophilisée. Une étude clinique comparative entre la formulation lyophilisée et la formulation liquide a montré que les deux étaient bioéquivalentes.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre la follitropine alfa et la lutropine alfa en cas d'administration simultanée.

Follitropine alfa

Distribution
Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée avec une demi-vie terminale de 14 à 17 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est se situe dans une intervalle de 9 à 11 L.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 66 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans une intervalle de 24 à 59 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 900 UI. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation d'environ 3.

Élimination
La clairance totale est de 0,6 L/h et environ 12 % de la dose de follitropine alfa administrée est excrété dans l'urine.

Lutropine alfa

Distribution
Après administration intraveineuse, la lutropine alfa est distribuée rapidement avec une demi-vie initiale d'environ 1 heure et est éliminée avec une demi-vie terminale d'environ 9 à 11 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ se situe dans une intervalle 5 à 14 L. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est linéaire, comme le montre l'aire sous la courbe (ASC) qui reste directement proportionnelle à la dose administrée.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 56 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans une intervalle de 8 à 21 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 450 UI e. La pharmacocinétique de la lutropine

alfa est comparable après administration unique et répétée de lutropine alfa et l'accumulation de la lutropine alfa est minime.

Élimination
La clairance totale est de l'ordre de 1,7 L à 1,8 L par heure, et moins de 5 % de la dose sont excrétés dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose
Polysorbate 20
Méthionine
Phosphate disodique dihydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

3 ans.

Solution reconstituée

Pergoveris est pour une utilisation immédiate et à usage unique après ouverture et reconstitution. En conséquence, le produit ne peut être conservé une fois ouvert et reconstitué.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : flacons de 3 mL (verre de type I), avec un bouchon de caoutchouc bromobutyle et un opercule détachable en aluminium.

1 flacon contient 11 microgrammes de r-hFSH et 3 microgrammes de r-hLH.

Solvant : flacons de 3 mL (verre de type I), avec un bouchon de caoutchouc (revêtement en Téflon) et un opercule détachable en aluminium.
1 flacon de solvant contient 1 mL d'eau pour préparations injectables.

Boîtes de 1, 3 ou 10 flacons de poudre, accompagnés du nombre correspondant de flacons de solvant (1, 3 ou 10 flacons).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour une utilisation immédiate et à usage unique après ouverture et reconstitution.

Reconstitution

Le pH de la solution reconstituée est de 6,5 à 7,5.

Pergoveris doit être reconstitué avec le solvant avant utilisation, en remuant doucement.
La solution reconstituée ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.

Pergoveris peut être mélangé avec de la follitropine alfa et co-administré en une seule injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/396/001
EU/1/07/396/002
EU/1/07/396/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 juin 2007
Date du dernier renouvellement : 8 mai 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli multidose contient 300 UI (équivalant à 22 microgrammes) de follitropine alfa* (r-hFSH) et 150 UI (équivalant à 6 microgrammes) de lutropine alfa* (r-hLH) dans 0,48 mL de solution.

* La follitropine alfa humaine recombinante et la lutropine alfa humaine recombinante sont produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution limpide, incolore à légèrement jaune.

Le pH de la solution est compris entre 6,5 et 7,5 et son osmolarité entre 250 et 400 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pergoveris est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement par Pergoveris doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

<u>Posologie</u>

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par Pergoveris est de favoriser le développement de follicules suivi de leur maturation finale après administration de choriogonadotropine humaine (hCG). Pergoveris doit être administré en injections quotidiennes. Si la patiente est aménorrhéique et présente une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.

Le schéma thérapeutique commence par la dose recommandée de Pergoveris contenant 150 UI de r-hFSH/75 UI de r-hLH par jour. Si la dose quotidienne de Pergoveris administrée est inférieure à la dose recommandée, la quantité de lutropine alfa risque d'être insuffisante pour assurer une réponse folliculaire satisfaisante (voir rubrique 5.1).

Le traitement devra être adapté individuellement en fonction de la réponse de la patiente déterminée par la taille des follicules à l'échographie et par la sécrétion estrogénique.

Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 UI à 75 UI, en utilisant une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Pergoveris. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin sur le cas clinique.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné (voir rubrique 4.4).

Personnes particulières

Personnes âgées
Il n'existe pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Pergoveris dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les patientes âgées n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale et hépatique
La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de ce médicament n'ont pas été établies chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Pergoveris est destiné à être administré par voie sous-cutanée. La première injection devra être réalisée sous la surveillance d'un médecin. L'auto-injection ne devra être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.

Pour les instructions concernant l'utilisation de ce médicament, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Pergoveris est contre-indiqué chez les patientes présentant :
- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- une tumeur hypothalamique ou hypophysaire
- une hypertrophie ovarienne ou des kystes de l'ovaire, sans lien avec un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue
- des saignements gynécologiques d'étiologie inconnue
- un carcinome ovarien, utérin ou mammaire

Pergoveris ne doit pas être utilisé lorsqu'une réponse efficace ne peut pas être obtenue, par exemple :
- une insuffisance ovarienne primaire
- une malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse
- un fibrome utérin incompatible avec une grossesse

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Pergoveris contient des substances gonadotropes puissantes susceptibles de provoquer des effets indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisé que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.

Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être correctement évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens rechercheront tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie, et des traitements spécifiques appropriés devront être prescrits.

Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de santé, ainsi que l'utilisation des moyens de suivi appropriés. Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de Pergoveris nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des concentrations plasmatiques d'estradiol. La réponse à l'administration de FSH/LH pouvant varier d'une patiente à l'autre, certaines patientes peuvent présenter une réponse insuffisante. En fonction de l'objectif du traitement, la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

Porphyrie

Les patientes présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie devront être surveillées étroitement pendant le traitement par Pergoveris. Chez ces patientes, Pergoveris peut augmenter le risque de crise aiguë. L'aggravation ou la survenue d'une porphyrie peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement.

À la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est une pathologie qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, une concentration plasmatique élevée de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et plus rarement, péricardique.

La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne sévère, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements et diarrhées.

Un bilan clinique peut révéler une hypovolémie, une hémoconcentration, un déséquilibre électrolytique, une ascite, un hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax ou une détresse respiratoire aiguë et des événements thromboemboliques.

Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.

Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO sont le jeune âge, un poids faible, un syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, un taux sérique d'œstradiol absolu élevé ou en augmentation rapide (> 900 pg/mL ou > 3 300 pmol/L en cas d'anovulation), des antécédents de SHO et un nombre important de follicules ovariens en développement (3 follicules d'un diamètre ≥ 14 mm en cas d'anovulation).

Le respect des doses et des schémas d'administration recommandés pour Pergoveris et pour la FSH peuvent permettre de réduire au minimum le risque d'hyperstimulation ovarienne. Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'œstradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.

Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que le syndrome peut être plus sévère et plus long si une grossesse survient. Par conséquent, en cas d'apparition de signes de SHO, tels qu'un taux sérique d'œstradiol > 5 500 pg/mL ou > 20 200 pmol/L et/ou ≥ 40 follicules au total, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après l'arrêt du traitement hormonal, et atteint son maximum après environ sept à dix jours de traitement. En général, le SHO régresse spontanément avec la survenue des menstruations. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

En cas de SHO sévère, on arrêtera le traitement par gonadotrophines en cours, la patiente devra être hospitalisée et un traitement spécifique du SHO devra être débuté. L'incidence de ce syndrome est plus élevée chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques.

En cas de suspicion de risque de SHO, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Torsion de l'ovaire

Une torsion de l'ovaire a été rapportée après traitement par d'autres gonadotrophines. Ceci peut être associé à d'autres facteurs de risque comme un SHO, une grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsion de l'ovaire, un kyste ovarien antérieur ou actuel et un syndrome des ovaires polykystiques. Les dommages causés à l'ovaire dus à une réduction de l'apport sanguin peuvent être limités par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate de l'ovaire.

Grossesse multiple

Chez les patientes suivant un traitement de stimulation ovarienne, l'incidence de grossesses et de naissances multiples est plus élevée en comparaison à une conception naturelle. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, en particulier celle de haut rang, est associée à un risque plus élevé de complications maternelles et périnatales. Afin de minimiser le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.

Les patientes devront être informées des risques éventuels de naissances multiples avant le début du traitement. En cas de suspicion de risque de grossesse multiple, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Fausse couche

L'incidence de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevée chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire pour induire l'ovulation que dans la population générale.

Grossesse ectopique

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après une assistance médicale à la procréation (AMP) est plus élevée que dans la population générale.

Tumeurs de l'appareil génital

Des cas de tumeurs des ovaires ou de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant suivi plusieurs protocoles pour traiter l'infertilité. Il n'est pas encore établi si le traitement par gonadotrophines augmente le risque de ces tumeurs chez les patientes infertiles.

Malformations congénitales

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et au taux de grossesses multiples en AMP.

Accidents thromboemboliques

Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente ou chez les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2), le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque. Chez ces femmes, il est nécessaire de mesurer le bénéfice de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il est à noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Sodium

Pergoveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Pergoveris solution injectable en stylo prérempli ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments lors d'une même injection.

Pergoveris solution injectable en stylo prérempli peut être administré en concomitance avec une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché, en effectuant des injections distinctes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'indication à utiliser Pergoveris pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable de la follitropine alfa et de la lutropine alfa sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal après une stimulation ovarienne contrôlée. Aucun effet tératogène de ces gonadotrophines n'a été observé lors des études effectuées chez l'animal. En cas d'exposition pendant la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour permettre d'exclure un effet tératogène de Pergoveris.

Allaitement

Pergoveris n’est pas indiqué pendant l’allaitement.

Fertilité

Pergoveris est indiqué en cas d’infertilité (voir rubrique 4.1).

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pergoveris n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d’emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d’injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d’injection). Un SHO d’intensité légère ou modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la procédure de stimulation. Le SHO d’intensité sévère est peu fréquent (voir rubrique 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire, généralement associé à un SHO sévère (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d’organes (terminologie MedDRA) et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire
Très rare : réactions d'hypersensibilité, légère à sévère, y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique

Affections du système nerveux
Très fréquent : céphalée

Affections vasculaires
Très rare : thrombo-embolie, généralement associée à un SHO sévère

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Très rare : exacerbation ou aggravation de l’asthme

Affections gastro-intestinales
Fréquent : douleur abdominale, distension abdominale, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhées

Affections des organes de reproduction et du sein
Très fréquent : kystes ovariens
Fréquent : douleur mammaire, douleur pelvienne, SHO d’intensité légère ou modérée (et symptomatologie associée)
Peu fréquent : SHO d’intensité sévère (et symptomatologie associée) (voir rubrique 4.4)
Rare : complication d’un SHO sévère

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : réactions au site d'injection d'intensité légère à sévère (par exemple : douleur, érythème, hématome, contusion, œdème et/ou irritation au site d'injection)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les effets d'un surdosage avec Pergoveris ne sont pas connus. Néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO, comme décrit à la rubrique 4.4.

Prise en charge

Traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, Code ATC : G03GA30.

Pergoveris est une préparation composée de l'hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (follitropine alfa, r-hFSH) et de l'hormone lutéinisante humaine recombinante (lutropine alfa, r-hLH) produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Mécanisme d'action

L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) sont secrétées par l'antéhypophyse en réponse à l'hormone gonadolibérine (GnRH) et elles jouent un rôle complémentaire dans le développement folliculaire et l'ovulation. Dans les cellules thécales, la LH stimule la sécrétion d'hormones androgènes qui sont transférées vers les cellules de la granulosa pour y être transformées en œstradiol (E2) par l'aromatase. Dans les cellules de la granulosa, la FSH stimule le développement des follicules ovariens, tandis que la LH intervient dans le développement, la stéroïdogenèse et la maturation des follicules.

Effets pharmacodynamiques

Les taux d'inhibine et d'œstradiol augmentent après l'administration de r-hFSH, ce qui induit le développement folliculaire. L'augmentation du taux sérique d'inhibine est rapide et peut être observée dès le troisième jour de l'administration de la r-hFSH, tandis que l'augmentation des taux d'œstradiol prend plus de temps et n'est observée qu'à partir du quatrième jour de traitement. Le volume folliculaire total commence à croître après environ 4 à 5 jours d'administration quotidienne de r-hFSH et, selon la réponse de la patiente, l'effet maximal est atteint au bout d'environ 10 jours à compter du début de l'administration de la gonadotropine. Le principal effet de l'administration de r-hFSH est une augmentation liée à la dose de la sécrétion d'œstradiol, qui accroît l'effet de la r-hFSH sur le développement folliculaire.

Efficacité clinique

Dans les essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L (tel que mesuré dans un laboratoire d'analyses). Dans ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %. Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Au cours d'un essai clinique mené chez des femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope avec une concentration plasmatique de LH endogène inférieure à 1,2 UI/L, la dose appropriée de r-hLH a été recherchée. Les résultats indiquent qu'un développement folliculaire et une sécrétion estrogénique satisfaisants ont été obtenus à la dose quotidienne de 75 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH). Un développement folliculaire insuffisant a été observé avec une dose quotidienne de 25 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH).

Par conséquent, l'administration de Pergoveris contenant moins de 75 UI de r-hLH par jour pourrait provoquer une activité lutéotrope trop faible pour permettre un développement folliculaire adéquat.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études cliniques avec Pergoveris ont été menées avec une formulation lyophilisée. Une étude clinique comparative entre la formulation lyophilisée et la formulation liquide a montré que les deux étaient bioéquivalentes.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre la follitropine alfa et la lutropine alfa en cas d'administration simultanée.

Follitropine alfa

Distribution
Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée avec une demi-vie terminale de 14 à 17 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est se situe dans une intervalle de 9 à 11 L.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 66 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans une intervalle de 24 à 59 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 900 UI. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation d'environ 3.

Élimination
La clairance totale est de 0,6 L/h et environ 12 % de la dose de follitropine alfa administrée est excrété dans l'urine.

Lutropine alfa

Distribution
Après administration intraveineuse, la lutropine alfa est distribuée rapidement avec une demi-vie initiale d'environ 1 heure et est éliminée avec une demi-vie terminale d'environ 9 à 11 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ se situe dans une intervalle 5 à 14 L. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est linéaire, comme le montre l'aire sous la courbe (ASC) qui reste directement proportionnelle à la dose administrée.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 56 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans une intervalle de 8 à 21 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 450 UI e. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est comparable après administration unique et répétée de lutropine alfa et l'accumulation de la lutropine alfa est minime.

Élimination
La clairance totale est de l'ordre de 1,7 L à 1,8 L par heure, et moins de 5 % de la dose sont excrétés dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Monochlorhydrate d'arginine
Poloxamère 188
Méthionine
Phénol
Phosphate disodique dihydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à 25 °C.
Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant 28 jours maximum à 25 °C. Les autres durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament en cours d'utilisation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche en verre incolore de 3 mL (verre borosilicaté de type I, avec un bouchon piston en caoutchouc bromobutyle gris et un septum en caoutchouc gris avec un opercule de sertissage en aluminium) préassemblée dans un stylo prérempli.

Chaque stylo prérempli de Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL contient 0,48 mL de solution injectable et peut délivrer deux doses de Pergoveris 150 UI/75 UI.

Boîte de 1 stylo prérempli de Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL avec 5 aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il convient d'utiliser la solution seulement si elle est limpide et qu'elle ne contient pas de particules. Toute solution inutilisée doit être éliminée au plus tard 28 jours après la première ouverture.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pour les instructions d'utilisation de ce médicament, voir la notice et la rubrique « Instructions d'utilisation ».

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/396/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 juin 2007
Date du dernier renouvellement : 8 mai 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli multidose contient 450 UI (équivalant à 33 microgrammes) de follitropine alfa* (r-hFSH) et 225 UI (équivalant à 9 microgrammes) de lutropine alfa* (r-hLH) dans 0,72 mL de solution.

* La follitropine alfa humaine recombinante et la lutropine alfa humaine recombinante sont produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution limpide, incolore à légèrement jaune.

Le pH de la solution est compris entre 6,5 et 7,5 et son osmolarité entre 250 et 400 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pergoveris est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement par Pergoveris doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

<u>Posologie</u>

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par Pergoveris est de favoriser le développement de follicules suivi de leur maturation finale après administration de choriogonadotropine humaine (hCG). Pergoveris doit être administré en injections quotidiennes. Si la patiente est aménorrhéique et présente une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.

Le schéma thérapeutique commence par la dose recommandée de Pergoveris contenant 150 UI de r-hFSH/75 UI de r-hLH par jour. Si la dose quotidienne de Pergoveris administrée est inférieure à la dose recommandée, la quantité de lutropine alfa risque d'être insuffisante pour assurer une réponse folliculaire satisfaisante (voir rubrique 5.1).

Le traitement devra être adapté individuellement en fonction de la réponse de la patiente déterminée par la taille des follicules à l'échographie et par la sécrétion estrogénique.

Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 UI à 75 UI, en utilisant une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Pergoveris. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin sur le cas clinique.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné (voir rubrique 4.4).

Personnes particulières

Personnes âgées
Il n'existe pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Pergoveris dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les patientes âgées n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale et hépatique
La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de ce médicament n'ont pas été établies chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Pergoveris est destiné à être administré par voie sous-cutanée. La première injection devra être réalisée sous la surveillance d'un médecin. L'auto-injection ne devra être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.

Pour les instructions concernant l'utilisation de ce médicament, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Pergoveris est contre-indiqué chez les patientes présentant :
- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- une tumeur hypothalamique ou hypophysaire
- une hypertrophie ovarienne ou des kystes de l'ovaire, sans lien avec un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue
- des saignements gynécologiques d'étiologie inconnue
- un carcinome ovarien, utérin ou mammaire

Pergoveris ne doit pas être utilisé lorsqu'une réponse efficace ne peut pas être obtenue, par exemple :
- une insuffisance ovarienne primaire
- une malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse
- un fibrome utérin incompatible avec une grossesse

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Pergoveris contient des substances gonadotropes puissantes susceptibles de provoquer des effets indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisé que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.

Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être correctement évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens rechercheront tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie, et des traitements spécifiques appropriés devront être prescrits.

Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de santé, ainsi que l'utilisation des moyens de suivi appropriés. Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de Pergoveris nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des concentrations plasmatiques d'estradiol. La réponse à l'administration de FSH/LH pouvant varier d'une patiente à l'autre, certaines patientes peuvent présenter une réponse insuffisante. En fonction de l'objectif du traitement, la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

Porphyrie

Les patientes présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie devront être surveillées étroitement pendant le traitement par Pergoveris. Chez ces patientes, Pergoveris peut augmenter le risque de crise aiguë. L'aggravation ou la survenue d'une porphyrie peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement.

À la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est une pathologie qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, une concentration plasmatique élevée de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et plus rarement, péricardique.

La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne sévère, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements et diarrhées.

Un bilan clinique peut révéler une hypovolémie, une hémoconcentration, un déséquilibre électrolytique, une ascite, un hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax ou une détresse respiratoire aiguë et des événements thromboemboliques.

Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.

Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO sont le jeune âge, un poids faible, un syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, un taux sérique d'œstradiol absolu élevé ou en augmentation rapide (> 900 pg/mL ou > 3 300 pmol/L en cas d'anovulation), des antécédents de SHO et un nombre important de follicules ovariens en développement (3 follicules d'un diamètre ≥ 14 mm en cas d'anovulation).

Le respect des doses et des schémas d'administration recommandés pour Pergoveris et pour la FSH peuvent permettre de réduire au minimum le risque d'hyperstimulation ovarienne. Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'œstradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.

Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que le syndrome peut être plus sévère et plus long si une grossesse survient. Par conséquent, en cas d'apparition de signes de SHO, tels qu'un taux sérique d'œstradiol > 5 500 pg/mL ou > 20 200 pmol/L et/ou ≥ 40 follicules au total, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après l'arrêt du traitement hormonal, et atteint son maximum après environ sept à dix jours de traitement. En général, le SHO régresse spontanément avec la survenue des menstruations. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

En cas de SHO sévère, on arrêtera le traitement par gonadotrophines en cours, la patiente devra être hospitalisée et un traitement spécifique du SHO devra être débuté. L'incidence de ce syndrome est plus élevée chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques.

En cas de suspicion de risque de SHO, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Torsion de l'ovaire

Une torsion de l'ovaire a été rapportée après traitement par d'autres gonadotrophines. Ceci peut être associé à d'autres facteurs de risque comme un SHO, une grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsion de l'ovaire, un kyste ovarien antérieur ou actuel et un syndrome des ovaires polykystiques. Les dommages causés à l'ovaire dus à une réduction de l'apport sanguin peuvent être limités par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate de l'ovaire.

Grossesse multiple

Chez les patientes suivant un traitement de stimulation ovarienne, l'incidence de grossesses et de naissances multiples est plus élevée en comparaison à une conception naturelle. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, en particulier celle de haut rang, est associée à un risque plus élevé de complications maternelles et périnatales. Afin de minimiser le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.

Les patientes devront être informées des risques éventuels de naissances multiples avant le début du traitement. En cas de suspicion de risque de grossesse multiple, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Fausse couche

L'incidence de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevée chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire pour induire l'ovulation que dans la population générale.

Grossesse ectopique

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après une assistance médicale à la procréation (AMP) est plus élevée que dans la population générale.

Tumeurs de l'appareil génital

Des cas de tumeurs des ovaires ou de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant suivi plusieurs protocoles pour traiter l'infertilité. Il n'est pas encore établi si le traitement par gonadotrophines augmente le risque de ces tumeurs chez les patientes infertiles.

Malformations congénitales

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et au taux de grossesses multiples en AMP.

Accidents thromboemboliques

Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente ou chez les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2), le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque. Chez ces femmes, il est nécessaire de mesurer le bénéfice de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il est à noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Sodium

Pergoveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Pergoveris solution injectable en stylo prérempli ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments lors d'une même injection.

Pergoveris solution injectable en stylo prérempli peut être administré en concomitance avec une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché, en effectuant des injections distinctes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'indication à utiliser Pergoveris pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable de la follitropine alfa et de la lutropine alfa sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal après une stimulation ovarienne contrôlée. Aucun effet tératogène de ces gonadotrophines n'a été observé lors des études effectuées chez l'animal. En cas d'exposition pendant la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour permettre d'exclure un effet tératogène de Pergoveris.

Allaitement

Pergoveris n’est pas indiqué pendant l’allaitement.

Fertilité

Pergoveris est indiqué en cas d’infertilité (voir rubrique 4.1).

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pergoveris n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d’emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d’injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d’injection). Un SHO d’intensité légère ou modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la procédure de stimulation. Le SHO d’intensité sévère est peu fréquent (voir rubrique 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire, généralement associé à un SHO sévère (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d’organes (terminologie MedDRA) et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire
Très rare : réactions d'hypersensibilité, légère à sévère, y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique

Affections du système nerveux
Très fréquent : céphalée

Affections vasculaires
Très rare : thrombo-embolie, généralement associée à un SHO sévère

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Très rare : exacerbation ou aggravation de l’asthme

Affections gastro-intestinales
Fréquent : douleur abdominale, distension abdominale, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhées

Affections des organes de reproduction et du sein
Très fréquent : kystes ovariens
Fréquent : douleur mammaire, douleur pelvienne, SHO d’intensité légère ou modérée (et symptomatologie associée)
Peu fréquent : SHO d’intensité sévère (et symptomatologie associée) (voir rubrique 4.4)
Rare : complication d’un SHO sévère

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : réactions au site d'injection d'intensité légère à sévère (par exemple : douleur, érythème, hématome, contusion, œdème et/ou irritation au site d'injection)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les effets d'un surdosage avec Pergoveris ne sont pas connus. Néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO, comme décrit à la rubrique 4.4.

Prise en charge

Traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, Code ATC : G03GA30.

Pergoveris est une préparation composée de l'hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (follitropine alfa, r-hFSH) et de l'hormone lutéinisante humaine recombinante (lutropine alfa, r-hLH) produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Mécanisme d'action

L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) sont secrétées par l'antéhypophyse en réponse à l'hormone gonadolibérine (GnRH) et elles jouent un rôle complémentaire dans le développement folliculaire et l'ovulation. Dans les cellules thécales, la LH stimule la sécrétion d'hormones androgènes qui sont transférées vers les cellules de la granulosa pour y être transformées en œstradiol (E2) par l'aromatase. Dans les cellules de la granulosa, la FSH stimule le développement des follicules ovariens, tandis que la LH intervient dans le développement, la stéroïdogenèse et la maturation des follicules.

Effets pharmacodynamiques

Les taux d'inhibine et d'œstradiol augmentent après l'administration de r-hFSH, ce qui induit le développement folliculaire. L'augmentation du taux sérique d'inhibine est rapide et peut être observée dès le troisième jour de l'administration de la r-hFSH, tandis que l'augmentation des taux d'œstradiol prend plus de temps et n'est observée qu'à partir du quatrième jour de traitement. Le volume folliculaire total commence à croître après environ 4 à 5 jours d'administration quotidienne de r-hFSH et, selon la réponse de la patiente, l'effet maximal est atteint au bout d'environ 10 jours à compter du début de l'administration de la gonadotropine. Le principal effet de l'administration de r-hFSH est une augmentation liée à la dose de la sécrétion d'œstradiol, qui accroît l'effet de la r-hFSH sur le développement folliculaire.

Efficacité clinique

Dans les essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L (tel que mesuré dans un laboratoire d'analyses). Dans ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %. Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Au cours d'un essai clinique mené chez des femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope avec une concentration plasmatique de LH endogène inférieure à 1,2 UI/L, la dose appropriée de r-hLH a été recherchée. Les résultats indiquent qu'un développement folliculaire et une sécrétion estrogénique satisfaisants ont été obtenus à la dose quotidienne de 75 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH). Un développement folliculaire insuffisant a été observé avec une dose quotidienne de 25 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH).

Par conséquent, l'administration de Pergoveris contenant moins de 75 UI de r-hLH par jour pourrait provoquer une activité lutéotrope trop faible pour permettre un développement folliculaire adéquat.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études cliniques avec Pergoveris ont été menées avec une formulation lyophilisée. Une étude clinique comparative entre la formulation lyophilisée et la formulation liquide a montré que les deux étaient bioéquivalentes.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre la follitropine alfa et la lutropine alfa en cas d'administration simultanée.

Follitropine alfa

Distribution
Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée avec une demi-vie terminale de 14 à 17 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est se situe dans une intervalle de 9 à 11 L.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 66 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans une intervalle de 24 à 59 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 900 UI. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation d'environ 3.

Élimination
La clairance totale est de 0,6 L/h et environ 12 % de la dose de follitropine alfa administrée est excrété dans l'urine.

Lutropine alfa

Distribution
Après administration intraveineuse, la lutropine alfa est distribuée rapidement avec une demi-vie initiale d'environ 1 heure et est éliminée avec une demi-vie terminale d'environ 9 à 11 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ se situe dans une intervalle 5 à 14 L. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est linéaire, comme le montre l'aire sous la courbe (ASC) qui reste directement proportionnelle à la dose administrée.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 56 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans une intervalle de 8 à 21 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 450 UI e. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est comparable après administration unique et répétée de lutropine alfa et l'accumulation de la lutropine alfa est minime.

Élimination
La clairance totale est de l'ordre de 1,7 L à 1,8 L par heure, et moins de 5 % de la dose sont excrétés dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Monochlorhydrate d'arginine
Poloxamère 188
Méthionine
Phénol
Phosphate disodique dihydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à 25 °C.
Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant 28 jours maximum à 25 °C. Les autres durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament en cours d'utilisation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche en verre incolore de 3 mL (verre borosilicaté de type I, avec un bouchon piston en caoutchouc bromobutyle gris et un septum en caoutchouc gris avec un opercule de sertissage en aluminium) préassemblée dans un stylo prérempli.

Chaque stylo prérempli de Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL contient 0,72 mL de solution injectable et peut délivrer trois doses de Pergoveris 150 UI/75 UI.

Boîte de 1 stylo prérempli de Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL avec 7 aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il convient d'utiliser la solution seulement si elle est limpide et qu'elle ne contient pas de particules. Toute solution inutilisée doit être éliminée au plus tard 28 jours après la première ouverture.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pour les instructions d'utilisation de ce médicament, voir la notice et la rubrique « Instructions d'utilisation ».

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/396/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 juin 2007
Date du dernier renouvellement : 8 mai 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli multidose contient 900 UI (équivalant à 66 microgrammes) de follitropine alfa* (r-hFSH) et 450 UI (équivalant à 18 microgrammes) de lutropine alfa* (r-hLH) dans 1,44 mL de solution.

* La follitropine alfa humaine recombinante et la lutropine alfa humaine recombinante sont produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution limpide, incolore à légèrement jaune.

Le pH de la solution est compris entre 6,5 et 7,5 et son osmolarité entre 250 et 400 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pergoveris est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement par Pergoveris doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

<u>Posologie</u>

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par Pergoveris est de favoriser le développement de follicules suivi de leur maturation finale après administration de choriogonadotropine humaine (hCG). Pergoveris doit être administré en injections quotidiennes. Si la patiente est aménorrhéique et présente une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.

Le schéma thérapeutique commence par la dose recommandée de Pergoveris contenant 150 UI de r-hFSH/75 UI de r-hLH par jour. Si la dose quotidienne de Pergoveris administrée est inférieure à la dose recommandée, la quantité de lutropine alfa risque d'être insuffisante pour assurer une réponse folliculaire satisfaisante (voir rubrique 5.1).

Le traitement devra être adapté individuellement en fonction de la réponse de la patiente déterminée par la taille des follicules à l'échographie et par la sécrétion estrogénique.

Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 UI à 75 UI, en utilisant une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Pergoveris. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin sur le cas clinique.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné (voir rubrique 4.4).

Personnes particulières

Personnes âgées
Il n'existe pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Pergoveris dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les patientes âgées n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale et hépatique
La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de ce médicament n'ont pas été établies chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Pergoveris est destiné à être administré par voie sous-cutanée. La première injection devra être réalisée sous la surveillance d'un médecin. L'auto-injection ne devra être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.

Pour les instructions concernant l'utilisation de ce médicament, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Pergoveris est contre-indiqué chez les patientes présentant :
- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- une tumeur hypothalamique ou hypophysaire
- une hypertrophie ovarienne ou des kystes de l'ovaire, sans lien avec un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue
- des saignements gynécologiques d'étiologie inconnue
- un carcinome ovarien, utérin ou mammaire

Pergoveris ne doit pas être utilisé lorsqu'une réponse efficace ne peut pas être obtenue, par exemple :
- une insuffisance ovarienne primaire
- une malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse
- un fibrome utérin incompatible avec une grossesse

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Pergoveris contient des substances gonadotropes puissantes susceptibles de provoquer des effets indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisé que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.

Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être correctement évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens rechercheront tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie, et des traitements spécifiques appropriés devront être prescrits.

Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de santé, ainsi que l'utilisation des moyens de suivi appropriés. Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de Pergoveris nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des concentrations plasmatiques d'estradiol. La réponse à l'administration de FSH/LH pouvant varier d'une patiente à l'autre, certaines patientes peuvent présenter une réponse insuffisante. En fonction de l'objectif du traitement, la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

Porphyrie

Les patientes présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie devront être surveillées étroitement pendant le traitement par Pergoveris. Chez ces patientes, Pergoveris peut augmenter le risque de crise aiguë. L'aggravation ou la survenue d'une porphyrie peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement.

À la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est une pathologie qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, une concentration plasmatique élevée de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et plus rarement, péricardique.

La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne sévère, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements et diarrhées.

Un bilan clinique peut révéler une hypovolémie, une hémoconcentration, un déséquilibre électrolytique, une ascite, un hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax ou une détresse respiratoire aiguë et des événements thromboemboliques.

Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.

Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO sont le jeune âge, un poids faible, un syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, un taux sérique d'œstradiol absolu élevé ou en augmentation rapide (> 900 pg/mL ou > 3 300 pmol/L en cas d'anovulation), des antécédents de SHO et un nombre important de follicules ovariens en développement (3 follicules d'un diamètre ≥ 14 mm en cas d'anovulation).

Le respect des doses et des schémas d'administration recommandés pour Pergoveris et pour la FSH peuvent permettre de réduire au minimum le risque d'hyperstimulation ovarienne. Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'œstradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.

Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que le syndrome peut être plus sévère et plus long si une grossesse survient. Par conséquent, en cas d'apparition de signes de SHO, tels qu'un taux sérique d'œstradiol > 5 500 pg/mL ou > 20 200 pmol/L et/ou ≥ 40 follicules au total, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après l'arrêt du traitement hormonal, et atteint son maximum après environ sept à dix jours de traitement. En général, le SHO régresse spontanément avec la survenue des menstruations. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

En cas de SHO sévère, on arrêtera le traitement par gonadotrophines en cours, la patiente devra être hospitalisée et un traitement spécifique du SHO devra être débuté. L'incidence de ce syndrome est plus élevée chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques.

En cas de suspicion de risque de SHO, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Torsion de l'ovaire

Une torsion de l'ovaire a été rapportée après traitement par d'autres gonadotrophines. Ceci peut être associé à d'autres facteurs de risque comme un SHO, une grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsion de l'ovaire, un kyste ovarien antérieur ou actuel et un syndrome des ovaires polykystiques. Les dommages causés à l'ovaire dus à une réduction de l'apport sanguin peuvent être limités par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate de l'ovaire.

Grossesse multiple

Chez les patientes suivant un traitement de stimulation ovarienne, l'incidence de grossesses et de naissances multiples est plus élevée en comparaison à une conception naturelle. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, en particulier celle de haut rang, est associée à un risque plus élevé de complications maternelles et périnatales. Afin de minimiser le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.

Les patientes devront être informées des risques éventuels de naissances multiples avant le début du traitement. En cas de suspicion de risque de grossesse multiple, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Fausse couche

L'incidence de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevée chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire pour induire l'ovulation que dans la population générale.

Grossesse ectopique

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après une assistance médicale à la procréation (AMP) est plus élevée que dans la population générale.

Tumeurs de l'appareil génital

Des cas de tumeurs des ovaires ou de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant suivi plusieurs protocoles pour traiter l'infertilité. Il n'est pas encore établi si le traitement par gonadotrophines augmente le risque de ces tumeurs chez les patientes infertiles.

Malformations congénitales

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et au taux de grossesses multiples en AMP.

Accidents thromboemboliques

Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente ou chez les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2), le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque. Chez ces femmes, il est nécessaire de mesurer le bénéfice de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il est à noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Sodium

Pergoveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Pergoveris solution injectable en stylo prérempli ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments lors d'une même injection.

Pergoveris solution injectable en stylo prérempli peut être administré en concomitance avec une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché, en effectuant des injections distinctes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'indication à utiliser Pergoveris pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable de la follitropine alfa et de la lutropine alfa sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal après une stimulation ovarienne contrôlée. Aucun effet tératogène de ces gonadotrophines n'a été observé lors des études effectuées chez l'animal. En cas d'exposition pendant la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour permettre d'exclure un effet tératogène de Pergoveris.

Allaitement

Pergoveris n’est pas indiqué pendant l’allaitement.

Fertilité

Pergoveris est indiqué en cas d’infertilité (voir rubrique 4.1).

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pergoveris n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d’emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d’injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d’injection). Un SHO d’intensité légère ou modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la procédure de stimulation. Le SHO d’intensité sévère est peu fréquent (voir rubrique 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire, généralement associé à un SHO sévère (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d’organes (terminologie MedDRA) et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire
Très rare : réactions d'hypersensibilité, légère à sévère, y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique

Affections du système nerveux
Très fréquent : céphalée

Affections vasculaires
Très rare : thrombo-embolie, généralement associée à un SHO sévère

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Très rare : exacerbation ou aggravation de l’asthme

Affections gastro-intestinales
Fréquent : douleur abdominale, distension abdominale, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhées

Affections des organes de reproduction et du sein
Très fréquent : kystes ovariens
Fréquent : douleur mammaire, douleur pelvienne, SHO d’intensité légère ou modérée (et symptomatologie associée)
Peu fréquent : SHO d’intensité sévère (et symptomatologie associée) (voir rubrique 4.4)
Rare : complication d’un SHO sévère

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : réactions au site d'injection d'intensité légère à sévère (par exemple : douleur, érythème, hématome, contusion, œdème et/ou irritation au site d'injection)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les effets d'un surdosage avec Pergoveris ne sont pas connus. Néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO, comme décrit à la rubrique 4.4.

Prise en charge

Traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, Code ATC : G03GA30.

Pergoveris est une préparation composée de l'hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (follitropine alfa, r-hFSH) et de l'hormone lutéinisante humaine recombinante (lutropine alfa, r-hLH) produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Mécanisme d'action

L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) sont secrétées par l'antéhypophyse en réponse à l'hormone gonadolibérine (GnRH) et elles jouent un rôle complémentaire dans le développement folliculaire et l'ovulation. Dans les cellules thécales, la LH stimule la sécrétion d'hormones androgènes qui sont transférées vers les cellules de la granulosa pour y être transformées en œstradiol (E2) par l'aromatase. Dans les cellules de la granulosa, la FSH stimule le développement des follicules ovariens, tandis que la LH intervient dans le développement, la stéroïdogenèse et la maturation des follicules.

Effets pharmacodynamiques

Les taux d'inhibine et d'œstradiol augmentent après l'administration de r-hFSH, ce qui induit le développement folliculaire. L'augmentation du taux sérique d'inhibine est rapide et peut être observée dès le troisième jour de l'administration de la r-hFSH, tandis que l'augmentation des taux d'œstradiol prend plus de temps et n'est observée qu'à partir du quatrième jour de traitement. Le volume folliculaire total commence à croître après environ 4 à 5 jours d'administration quotidienne de r-hFSH et, selon la réponse de la patiente, l'effet maximal est atteint au bout d'environ 10 jours à compter du début de l'administration de la gonadotropine. Le principal effet de l'administration de r-hFSH est une augmentation liée à la dose de la sécrétion d'œstradiol, qui accroît l'effet de la r-hFSH sur le développement folliculaire.

Efficacité clinique

Dans les essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L (tel que mesuré dans un laboratoire d'analyses). Dans ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %. Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Au cours d'un essai clinique mené chez des femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope avec une concentration plasmatique de LH endogène inférieure à 1,2 UI/L, la dose appropriée de r-hLH a été recherchée. Les résultats indiquent qu'un développement folliculaire et une sécrétion estrogénique satisfaisants ont été obtenus à la dose quotidienne de 75 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH). Un développement folliculaire insuffisant a été observé avec une dose quotidienne de 25 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH).

Par conséquent, l'administration de Pergoveris contenant moins de 75 UI de r-hLH par jour pourrait provoquer une activité lutéotrope trop faible pour permettre un développement folliculaire adéquat.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études cliniques avec Pergoveris ont été menées avec une formulation lyophilisée. Une étude clinique comparative entre la formulation lyophilisée et la formulation liquide a montré que les deux étaient bioéquivalentes.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre la follitropine alfa et la lutropine alfa en cas d'administration simultanée.

Follitropine alfa

Distribution
Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée avec une demi-vie terminale de 14 à 17 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est se situe dans une intervalle de 9 à 11 L.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 66 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans une intervalle de 24 à 59 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 900 UI. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation d'environ 3.

Élimination
La clairance totale est de 0,6 L/h et environ 12 % de la dose de follitropine alfa administrée est excrété dans l'urine.

Lutropine alfa

Distribution
Après administration intraveineuse, la lutropine alfa est distribuée rapidement avec une demi-vie initiale d'environ 1 heure et est éliminée avec une demi-vie terminale d'environ 9 à 11 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ se situe dans une intervalle 5 à 14 L. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est linéaire, comme le montre l'aire sous la courbe (ASC) qui reste directement proportionnelle à la dose administrée.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 56 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans une intervalle de 8 à 21 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 450 UI e. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est comparable après administration unique et répétée de lutropine alfa et l'accumulation de la lutropine alfa est minime.

Élimination
La clairance totale est de l'ordre de 1,7 L à 1,8 L par heure, et moins de 5 % de la dose sont excrétés dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Monochlorhydrate d'arginine
Poloxamère 188
Méthionine
Phénol
Phosphate disodique dihydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à 25 °C.
Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant 28 jours maximum à 25 °C. Les autres durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament en cours d'utilisation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche en verre incolore de 3 mL (verre borosilicaté de type I, avec un bouchon piston en caoutchouc bromobutyle gris et un septum en caoutchouc gris avec un opercule de sertissage en aluminium) préassemblée dans un stylo prérempli.

Chaque stylo prérempli Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL contient 1,44 mL de solution injectable et peut délivrer six doses de Pergoveris 150 UI/75 UI.

Boîte de 1 stylo prérempli de Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL avec 14 aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il convient d'utiliser la solution seulement si elle est limpide et qu'elle ne contient pas de particules. Toute solution inutilisée doit être éliminée au plus tard 28 jours après la première ouverture.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pour les instructions d'utilisation de ce médicament, voir la notice et la rubrique « Instructions d'utilisation ».

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/396/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 juin 2007
Date du dernier renouvellement : 8 mai 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants des substances actives d'origine biologique

Merck Serono S.A.
Zone industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Suisse

Merck S.L.
C/ Batanes 1
Tres Cantos
28760 Madrid
Espagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (Zona Industriale)
70026 Modugno (Bari)
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pergoveris 150 UI/75 UI poudre et solvant pour solution injectable
follitropine alfa/lutropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 150 UI (équivalant à 11 microgrammes) de follitropine alfa (r-hFSH) et 75 UI (équivalant à 3 microgrammes) de lutropine alfa (r-hLH).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants :
Poudre : phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté, méthionine, polysorbate 20, saccharose, hydroxyde de sodium (pour ajustement du PH) et acide phosphorique concentré (pour ajustement du PH).
Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.

1 flacon de poudre
1 flacon de solvant
3 flacons de poudre
3 flacons de solvant
10 flacons de poudre
10 flacons de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25ºC. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/396/001 1 flacon de poudre pour solution injectable
1 flacon de solvant

EU/1/07/396/002 3 flacons de poudre pour solution injectable
3 flacons de solvant

EU/1/07/396/003 10 flacons de poudre pour solution injectable
10 flacons de solvant

13. NUMÉRO DU LOT

Lot
Lot du solvant

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

pergoveris 150 ui/75 ui

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

PERGOVERIS 150 UI/75 UI,
FLACON DE POUDRE, ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pergoveris 150 UI/75 UI poudre pour solution injectable
follitropine alfa/lutropine alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

150 UI de r-hFSH / 75 UI de r-hLH

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON DE SOLVANT, ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Pergoveris
eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

PERGOVERIS (300 UI + 150 UI)/0,48 ML SOLUTION INJECTABLE EN STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa/lutropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 300 UI (équivalant à 22 microgrammes) de follitropine alfa (r-hFSH) et 150 UI (équivalant à 6 microgrammes) de lutropine alfa (r-hLH) dans 0,48 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, monochlorhydrate d'arginine, poloxamère 188, méthionine, phénol, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté, hydroxyde de sodium et acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 stylo prérempli multidose contenant 0,48 mL de solution
5 aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Une fois ouvert, le médicament peut être conservé pendant 28 jours maximum à 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/396/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

pergoveris (300 ui + 150 ui)/0,48 ml stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

PERGOVERIS (300 UI + 150 UI)/0,48 ML SOLUTION INJECTABLE EN STYLO PRÉREMPLI, ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL injection
follitropine alfa/lutropine alfa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après première utilisation : 28 jours

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

300 UI de r-hFSH-150 UI de r-hLH/0,48 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

PERGOVERIS (450 UI + 225 UI)/0,72 ML SOLUTION INJECTABLE EN STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa/lutropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 450 UI (équivalant à 33 microgrammes) de follitropine alfa (r-hFSH) et 225 UI (équivalant à 9 microgrammes) de lutropine alfa (r-hLH) dans 0,72 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, monochlorhydrate d'arginine, poloxamère 188, méthionine, phénol, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté, hydroxyde de sodium et acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 stylo prérempli multidose contenant 0,72 mL de solution
7 aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Une fois ouvert, le médicament peut être conservé pendant 28 jours maximum à 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/396/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

pergoveris (450 ui + 225 ui)/0,72 ml stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

PERGOVERIS (450 UI + 225 UI)/0,72 ML SOLUTION INJECTABLE EN STYLO PRÉREMPLI, ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL injection
follitropine alfa/lutropine alfa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après première utilisation : 28 jours

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

450 UI de r-hFSH-225 UI de r-hLH/0,72 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

PERGOVERIS (900 UI + 450 UI)/1,44 ML SOLUTION INJECTABLE EN STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa/lutropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 900 UI (équivalant à 66 microgrammes) de follitropine alfa (r-hFSH) et 450 UI (équivalant à 18 microgrammes) de lutropine alfa (r-hLH) dans 1,44 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, monochlorhydrate d'arginine, poloxamère 188, méthionine, phénol, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté, hydroxyde de sodium et acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 stylo prérempli multidose contenant 1,44 mL de solution
14 aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Une fois ouvert, le médicament peut être conservé pendant 28 jours maximum à 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/396/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

pergoveris (900 ui + 450 ui)/1,44 ml stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

PERGOVERIS (900 UI + 450 UI)/1,44 ML SOLUTION INJECTABLE EN STYLO PRÉREMPLI, ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL injection
follitropine alfa/lutropine alfa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après première utilisation : 28 jours

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

900 UI de r-hFSH-450 UI de r-hLH/1,44 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Pergoveris 150 UI/75 UI poudre et solvant pour solution injectable
follitropine alfa/lutropine alfa

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Pergoveris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Pergoveris
3. Comment utiliser Pergoveris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pergoveris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pergoveris et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Pergoveris
Pergoveris contient deux substances actives différentes appelées « follitropine alfa » et « lutropine alfa ». Toutes deux appartiennent à la famille des hormones appelées gonadotrophines, qui sont impliquées dans la reproduction et la fertilité.

Dans quels cas Pergoveris est-il utilisé
Ce médicament est utilisé pour stimuler le développement des follicules (chacun contenant un ovocyte) dans vos ovaires. Ceci pour vous aider à être enceinte. Il est indiqué pour les femmes adultes (âgées de 18 ans ou plus) présentant des taux bas (déficit sévère) d' « hormone folliculo-stimulante » (FSH) et d' « hormone lutéinisante » (LH). Ces femmes sont en général infertiles.

Comment agit Pergoveris
Les substances actives contenues dans Pergoveris sont des copies des hormones naturelles FSH et LH. Dans votre corps :
- la FSH stimule la production d'ovocytes.
- la LH stimule la libération des ovocytes.

En remplaçant les hormones manquantes, Pergoveris permet aux femmes présentant des taux bas de FSH et de LH de développer un follicule. Celui-ci va libérer un ovocyte après une injection de l'hormone « choriogonadotropine humaine » (hCG). Ceci aide les femmes à être enceintes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Pergoveris

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais Pergoveris

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante (FSH), à l'hormone lutéinisante (LH) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une tumeur au cerveau (à l'hypothalamus ou à l'hypophyse).
- si vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue.
- si vous avez des saignements vaginaux inexpliqués.
- si vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
- si vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une ménopause précoce, une malformation des organes génitaux ou une tumeur bénigne de l'utérus.

N'utilisez jamais ce médicament si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ou avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Pergoveris.

Porphyrie

Adressez-vous à votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier la peau qui a été fréquemment exposée au soleil,
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Ce médicament stimule vos ovaires, ce qui accroît le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4 « Effets indésirables les plus graves »).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO sévère est moins probable. Le traitement par Pergoveris déclenche rarement un SHO sévère. C'est plus fréquent si le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) est administré (pour plus d'informations, voir section 3 « Quelle dose utiliser »). Si vous développez un SHO, votre médecin pourrait ne pas vous donner de hCG pendant ce cycle de traitement et pourrait vous recommander de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser un moyen contraceptif mécanique pendant au moins 4 jours.

Votre médecin assurera un suivi attentif de la réponse ovarienne par des examens échographiques et des prises de sang (dosage de l'estradiol) avant et pendant le traitement.

Grossesse multiple

Sous traitement par Pergoveris, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de Pergoveris.

Afin de réduire les risques de grossesse multiple, il est recommandé de pratiquer des examens échographiques et des prises de sang.

Fausse couche
Lorsque vous avez recours à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovocytes, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Grossesse ectopique
Les femmes ayant des antécédents de trompes de Fallope obstruées ou lésées (pathologie tubaire) sont à risque de faire une grossesse avec l'embryon implanté en dehors de l'utérus (grossesse ectopique). Et ce, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour infertilité.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)
Informez votre médecin avant d'utiliser Pergoveris si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral. Sous Pergoveris, vous pouvez présenter un risque plus important de formation de graves caillots sanguins ou d'aggravation de caillots existants.

Tumeurs des organes génitaux
Des cas de tumeurs des ovaires ou d'autres organes de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant suivi plusieurs protocoles pour traiter l'infertilité.

Réactions allergiques
Des cas isolés de réactions allergiques non graves ont été rapportés sous Pergoveris. Si vous avez déjà eu ce type de réactions avec un médicament de même type, informez-en votre médecin avant d'utiliser Pergoveris.

Enfants et adolescents
L'utilisation de Pergoveris n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et Pergoveris
Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

N'utilisez pas Pergoveris avec d'autres médicaments dans la même seringue, à l'exception de la follitropine alfa, si votre médecin vous l'a prescrite.

Grossesse et allaitement
N'utilisez pas Pergoveris si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Pergoveris contient du sodium
Pergoveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Pergoveris

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- Pergoveris s'administre par injection sous la peau (par voie sous-cutanée). Pour réduire au minimum l'irritation cutanée, il convient de choisir un site d'injection différent chaque jour.
- Il est présenté sous forme d'une poudre et d'un liquide que vous devrez mélanger puis utiliser immédiatement.
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment préparer et injecter ce médicament. La première injection se fera sous sa surveillance.
- S'ils estiment que vous pouvez vous administrer Pergoveris sans danger, vous pourrez alors préparer et injecter vous-même le médicament à domicile. A ce moment-là, veuillez lire attentivement et suivre scrupuleusement les instructions ci-après intitulées « Comment préparer et utiliser Pergoveris poudre et solvant ».

Quelle dose utiliser

La dose initiale habituelle est de 1 flacon de Pergoveris par jour.

- Selon votre réponse, votre médecin pourra décider d'ajouter une dose quotidienne d'une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché à votre injection de Pergoveris. Dans ce cas, la dose de follitropine alfa est habituellement augmentée de 37,5 UI à 75 UI, à intervalles de 7 ou 14 jours.
- Le traitement est poursuivi jusqu'à obtention de la réponse souhaitée, c'est-à-dire lorsque vous avez développé un follicule adéquat, tel que déterminé par l'échographie et les analyses de sang.
- Ceci peut prendre jusqu'à 5 semaines.

Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de choriogonadotropine humaine (hCG) 24 à 48 heures après votre dernière injection de Pergoveris. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même et le jour suivant l'injection de hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Dans ce cas, votre médecin vous donnera une dose plus faible de follitropine alfa pour le cycle suivant.

Comment préparer et utiliser Pergoveris poudre et solvant

Avant de commencer la préparation, lisez tout d'abord les instructions suivantes jusqu'au bout. Faites-vous l'injection à la même heure chaque jour.

1. Lavez-vous les mains et trouvez une surface propre

- Il est important que vos mains et que les accessoires que vous utilisez soient aussi propres que possible.
- Une table ou un plan de travail propres sont des surfaces appropriées.

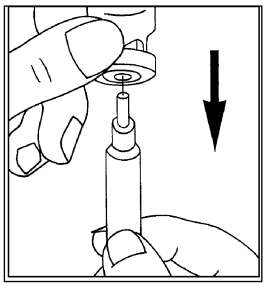
2. Rassemblez tout le matériel dont vous avez besoin et disposez-le sur la surface choisie

- 1 flacon contenant Pergoveris (la poudre)
- 1 flacon contenant l'eau pour préparations injectables (solvant)

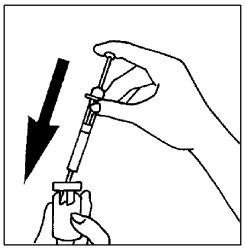
Non fournis dans la boîte :

- 2 cotons imbibés d'alcool
- 1 seringue vide pour l'injection
- 1 aiguille pour la préparation
- 1 aiguille fine pour l'injection sous la peau
- Un collecteur conçu pour éliminer en toute sécurité le verre et les aiguilles

3. Préparation de la solution

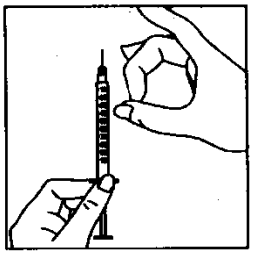


- Enlevez l'opercule protecteur du flacon rempli d'eau (flacon de solvant).
- Monter l'aiguille pour la préparation sur la seringue vide pour l'injection.
- Aspirez de l'air dans la seringue en tirant sur le piston à peu près jusqu'à la graduation de 1 mL.
- Introduisez ensuite l'aiguille dans le flacon de solvant et poussez sur le piston pour expulser l'air.
- Retournez le flacon la tête en bas et aspirez doucement toute l'eau (le solvant).
- Retirez la seringue du flacon et déposez-la précautionneusement. Ne touchez pas l'aiguille et assurez vous que l'aiguille n'entre en contact avec aucune surface.



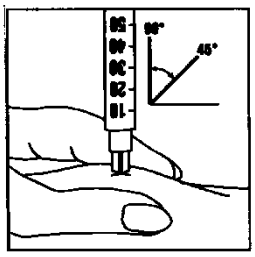
- Enlevez l'opercule protecteur du flacon contenant la poudre de Pergoveris.
- Prenez votre seringue et injectez lentement le solvant dans le flacon de poudre.
- Remuez très doucement, sans enlever la seringue, sans agiter.
- Une fois que la poudre est dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), vérifiez que la solution obtenue est limpide et ne contient pas de particules.
- Retournez le flacon la tête en bas et aspirez doucement la solution obtenue dans la seringue. Comme précédemment, vérifiez que la solution ne contient pas de particules, et ne l'injectez pas si elle n'est pas limpide.

4. Préparation de la seringue pour l'injection



- Remplacez l'aiguille par une aiguille fine pour injection.
- Éliminez les éventuelles bulles d'air : si vous voyez des bulles d'air dans votre seringue, tenez la seringue verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, puis tapotez doucement la seringue de façon à ce que les bulles d'air remontent. Poussez sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu.

5. Injection de la dose



- Injectez immédiatement la solution : votre médecin ou votre infirmier/ère vous aura déjà indiqué les zones d'injection (par exemple : le ventre, le dessus des cuisses). Afin de limiter le risque d'irritation cutanée, choisissez chaque jour un site d'injection différent
- Nettoyez la peau au niveau du site d'injection choisi avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.
- Pincez fermement la peau et enfoncez l'aiguille avec un angle de 45° à 90°, comme si vous enfonciez une fléchette.
- Injectez le produit sous la peau, comme on vous l'a appris. N'injectez jamais le produit directement dans une veine.
- Injectez la solution en poussant doucement sur le piston. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution.
- Puis retirez l'aiguille et nettoyez la peau avec un nouveau coton imbibé d'alcool, en décrivant des mouvements circulaires.

6. Après l'injection

Jetez tous les accessoires utilisés : lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement les aiguilles et les flacons vides dans le récipient prévu à cet effet. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Si vous avez utilisé plus de Pergoveris que vous n'auriez dû
Les effets d'un surdosage avec Pergoveris ne sont pas connus ; néanmoins, la survenue d'un SHO n'est pas exclue. Toutefois, celui-ci ne peut se produire que si l'hCG est administrée (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser Pergoveris
N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables les plus graves
Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous. Le médecin pourrait vous demander d'arrêter d'utiliser Pergoveris.

Réactions allergiques
Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)
- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements. Elles peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Vos ovaires peuvent avoir réagi de manière excessive au traitement et avoir développé de larges poches de liquide ou kystes (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent. Si cela se produit, le médecin devra vous examiner dès que possible.

- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, des difficultés à respirer et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (il peut survenir chez au plus 1 patiente sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent rarement survenir (chez au plus 1 patiente sur 1 000).
- Des problèmes graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques), généralement associés à un SHO sévère, ont été observés dans de très rares cas. Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque. Dans de rares cas, ceci peut aussi survenir indépendamment du SHO (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) »).

Les autres effets indésirables incluent

Très fréquent (peut survenir chez plus d'1 patiente sur 10)
- poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- maux de tête
- réactions locales au point d'injection, par exemple douleur, démangeaison, hématome, œdème ou irritation

Fréquent (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10)
- diarrhée
- douleur mammaire
- nausées ou vomissements
- douleur abdominale ou pelvienne
- crampes abdominales ou ballonnements

Très rare (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10 000)
- votre asthme peut s'aggraver.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pergoveris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les flacons et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

À utiliser immédiatement après reconstitution.

N'utilisez pas Pergoveris si vous remarquez des signes visibles de détérioration.

La solution reconstituée ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pergoveris
Les substances actives sont la follitropine alfa et la lutropine alfa.

- Un flacon contient 150 UI (équivalent à 11 microgrammes) de follitropine alfa et 75 UI (équivalent à 3 microgrammes) de lutropine alfa.
- Après reconstitution, chaque mL de solution contient 150 UI de follitropine alfa et 75 UI de lutropine alfa.

Les autres composants sont :

- Saccharose, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté, méthionine, polysorbate 20, ainsi qu'acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

Comment se présente Pergoveris et contenu de l'emballage extérieur

- Pergoveris se présente sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable.
- La poudre est un granulé lyophilisé blanc à blanc cassé dans un flacon en verre avec un bouchon de caoutchouc bromobutyle contenant 150 UI (équivalant à 11 microgrammes) de follitropine alfa et 75 UI (équivalant à 3 microgrammes) de lutropine alfa.
- Le solvant est un liquide incolore dans un flacon en verre contenant 1 mL d'eau pour préparations injectables.
- Pergoveris est fourni en boîte de 1, 3 et 10 flacons de poudre accompagnés du nombre correspondant de flacons de solvant (1, 3 et 10 flacons). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas

Fabricant
Merck Serono S.p.A, Via delle Magnolie 15 (Zona industriale), 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Notice : Information de l'utilisateur

Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa/lutropine alfa

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Pergoveris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Pergoveris
3. Comment utiliser Pergoveris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pergoveris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pergoveris et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Pergoveris
Pergoveris contient deux substances actives différentes appelées « follitropine alfa » et « lutropine alfa ». Toutes deux appartiennent à la famille des hormones appelées gonadotrophines, qui sont impliquées dans la reproduction et la fertilité.

Dans quels cas Pergoveris est-il utilisé
Ce médicament est utilisé pour stimuler le développement des follicules (chacun contenant un ovocyte) dans vos ovaires. Ceci pour vous aider à être enceinte. Il est indiqué pour les femmes adultes (âgées de 18 ans ou plus) présentant des taux bas (déficit sévère) d' « hormone folliculo-stimulante » (FSH) et d' « hormone lutéinisante » (LH). Ces femmes sont en général infertiles.

Comment agit Pergoveris
Les substances actives contenues dans Pergoveris sont des copies des hormones naturelles FSH et LH. Dans votre corps :
- la FSH stimule la production d'ovocytes.
- la LH stimule la libération des ovocytes.

En remplaçant les hormones manquantes, Pergoveris permet aux femmes présentant des taux bas de FSH et de LH de développer un follicule. Celui-ci va libérer un ovocyte après une injection de l'hormone « choriogonadotropine humaine » (hCG). Ceci aide les femmes à être enceintes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Pergoveris

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N’utilisez jamais Pergoveris

- si vous êtes allergique à l’hormone folliculo-stimulante (FSH), à l’hormone lutéinisante (LH) ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une tumeur au cerveau (à l’hypothalamus ou à l’hypophyse).
- si vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d’origine inconnue.
- si vous avez des saignements vaginaux inexpliqués.
- si vous avez un cancer de l’ovaire, de l’utérus ou du sein.
- si vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu’une ménopause précoce, une malformation des organes génitaux ou une tumeur bénigne de l’utérus.

N’utilisez jamais ce médicament si vous êtes dans l’une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ou avant d’utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d’utiliser Pergoveris.

Porphyrie

Adressez-vous à votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier la peau qui a été fréquemment exposée au soleil,
- vous ressentez des maux d’estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d’arrêter le traitement.

Syndrome d’hyperstimulation ovarienne (SHO)

Ce médicament stimule vos ovaires, ce qui accroît le risque de développer un syndrome d’hyperstimulation ovarienne (SHO). On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il pourra vous demander d’arrêter d’utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4 « Effets indésirables les plus graves »).

Dans le cas où vous n’ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d’administration sont respectés, la survenue d’un SHO sévère est moins probable. Le traitement par Pergoveris déclenche rarement un SHO sévère. C’est plus fréquent si le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) est administré (pour plus d’informations, voir section 3 « Quelle dose utiliser »). Si vous développez un SHO, votre médecin pourrait ne pas vous donner de hCG pendant ce cycle de traitement et pourrait vous recommander de ne pas avoir de rapports sexuels ou d’utiliser un moyen contraceptif mécanique pendant au moins 4 jours.

Votre médecin assurera un suivi attentif de la réponse ovarienne par des examens échographiques et des prises de sang (dosage de l’estradiol) avant et pendant le traitement.

Grossesse multiple

Sous traitement par Pergoveris, vous présentez un risque plus élevé d’être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu’en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de Pergoveris.

Afin de réduire les risques de grossesse multiple, il est recommandé de pratiquer des examens échographiques et des prises de sang.

Fausse couche
Lorsque vous avez recours à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovocytes, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Grossesse ectopique
Les femmes ayant des antécédents de trompes de Fallope obstruées ou lésées (pathologie tubaire) sont à risque de faire une grossesse avec l'embryon implanté en dehors de l'utérus (grossesse ectopique). Et ce, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour infertilité.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)
Informez votre médecin avant d'utiliser Pergoveris si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral. Sous Pergoveris, vous pouvez présenter un risque plus important de formation de graves caillots sanguins ou d'aggravation de caillots existants.

Tumeurs des organes génitaux
Des cas de tumeurs des ovaires ou d'autres organes de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant suivi plusieurs protocoles pour traiter l'infertilité.

Réactions allergiques
Des cas isolés de réactions allergiques non graves ont été rapportés sous Pergoveris. Si vous avez déjà eu ce type de réactions avec un médicament de même type, informez-en votre médecin avant d'utiliser Pergoveris.

Enfants et adolescents
L'utilisation de Pergoveris n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et Pergoveris
Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

N'utilisez pas Pergoveris avec d'autres médicaments lors d'une même injection. Vous pouvez utiliser Pergoveris en parallèle d'une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché, en effectuant des injections distinctes, si votre médecin vous l'a prescrit.

Grossesse et allaitement
N'utilisez pas Pergoveris si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Pergoveris contient du sodium
Pergoveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Pergoveris

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- Pergoveris s'administre par injection sous la peau (par voie sous-cutanée). Pour réduire au minimum l'irritation cutanée, il convient de choisir un site d'injection différent chaque jour.
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli de Pergoveris pour injecter le médicament.
- S'ils estiment que vous pouvez vous administrer Pergoveris sans danger, vous pourrez alors préparer et injecter vous-même le médicament à domicile.
- Si vous vous administrez Pergoveris vous-même, veuillez lire attentivement les « Instructions d'utilisation » et suivre les indications.

Quelle dose utiliser

Le schéma thérapeutique commence par la dose recommandée de Pergoveris contenant 150 unités internationales (UI) de follitropine alfa et 75 UI de lutropine alfa chaque jour.

- Selon votre réponse, votre médecin pourra décider d'ajouter une dose quotidienne d'une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché à votre injection de Pergoveris. Dans ce cas, la dose de follitropine alfa est habituellement augmentée de 37,5 UI à 75 UI, à intervalles de 7 ou 14 jours.
- Le traitement est poursuivi jusqu'à obtention de la réponse souhaitée, c'est-à-dire lorsque vous avez développé un follicule adéquat, tel que déterminé par l'échographie et les analyses de sang.
- Ceci peut prendre jusqu'à 5 semaines.

Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de choriogonadotropine humaine (hCG) 24 à 48 heures après votre dernière injection de Pergoveris. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même et le jour suivant l'injection de hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Dans ce cas, votre médecin vous donnera une dose plus faible de follitropine alfa pour le cycle suivant.

Si vous avez utilisé plus de Pergoveris que vous n'auriez dû

Les effets d'un surdosage avec Pergoveris ne sont pas connus ; néanmoins, la survenue d'un SHO n'est pas exclue. Toutefois, celui-ci ne peut se produire que si l'hCG est administrée (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser Pergoveris

N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables les plus graves

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous. Le médecin pourrait vous demander d'arrêter d'utiliser Pergoveris.

Réactions allergiques

Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements. Elles peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Vos ovaires peuvent avoir réagi de manière excessive au traitement et avoir développé de larges poches de liquide ou kystes (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent. Si cela se produit, le médecin devra vous examiner dès que possible.
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, des difficultés à respirer et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (il peut survenir chez au plus 1 patiente sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent rarement survenir (chez au plus 1 patiente sur 1 000).
- Des problèmes graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques), généralement associés à un SHO sévère, ont été observés dans de très rares cas. Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque. Dans de rares cas, ceci peut aussi survenir indépendamment du SHO (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) »).

Les autres effets indésirables incluent

Très fréquent (peut survenir chez plus d'1 patiente sur 10)

- poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- maux de tête
- réactions locales au point d'injection, par exemple douleur, démangeaison, hématome, œdème ou irritation

Fréquent (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10)

- diarrhée
- douleur mammaire
- nausées ou vomissements
- douleur abdominale ou pelvienne
- crampes abdominales ou ballonnements

Très rare (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10 000)

- votre asthme peut s'aggraver.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pergoveris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Une fois ouvert, le stylo prérempli peut être conservé pendant un maximum de 28 jours en dehors du réfrigérateur (à 25 °C). N'utilisez pas le reste de médicament encore présent dans votre stylo prérempli après 28 jours.

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

Après l'injection, jetez l'aiguille usagée avec précaution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pergoveris
Les substances actives sont la follitropine alfa et la lutropine alfa.

- Chaque stylo prérempli de Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL contient 300 UI (unités internationales) de follitropine alfa et 150 UI de lutropine alfa dans 0,48 mL, et peut délivrer deux doses de Pergoveris 150 UI/75 UI.

Les autres composants sont :

- Saccharose, monochlorhydrate d'arginine, poloxamère 188, méthionine, phénol, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté et eau pour préparations injectables. De toutes petites quantités d'acide phosphorique concentré et d'hydroxyde de sodium sont ajoutées pour maintenir l'acidité (le pH) à un niveau adéquat.

Comment se présente Pergoveris et contenu de l'emballage extérieur
Pergoveris se présente sous la forme d'une solution injectable limpide, incolore à légèrement jaune, dans un stylo prérempli multidose :

- Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL est fourni en boîtes contenant 1 stylo prérempli multidose et 5 aiguilles jetables.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas

Fabricant
Merck Serono S.p.A, Via delle Magnolie 15 (Zona industriale), 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Instructions d'utilisation

Pergoveris
(300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL

Solution injectable en stylo prérempli
Follitropine alfa/lutropine alfa

Table des matières

Informations importantes à propos du stylo prérempli de Pergoveris
Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de Pergoveris
Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de Pergoveris
Étape 1 Rassemblez le matériel
Étape 2 Préparez-vous pour l'injection
Étape 3 Fixez l'aiguille
Étape 4 Réglez la dose
Étape 5 Injectez la dose
Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection
Étape 7 Après l'injection
Étape 8 Conservation du stylo prérempli de Pergoveris
Journal de traitement du stylo prérempli de Pergoveris

Informations importantes à propos du stylo prérempli de Pergoveris

- Veuillez lire les instructions d'utilisation et la notice avant d'utiliser votre stylo prérempli de Pergoveris.
- Veillez à toujours suivre toutes les indications fournies dans ces instructions d'utilisation et lors de la formation par votre professionnel de santé car elles peuvent avoir changé par rapport à ce que vous connaissiez avant. Ces informations permettront d'éviter une administration incorrecte ou une infection due à une piqûre d'aiguille ou une blessure due à des bris de verre.
- Le stylo prérempli de Pergoveris est exclusivement prévu pour une injection sous-cutanée.
- N'utilisez le stylo prérempli de Pergoveris que si le professionnel de santé qui vous suit vous a montré comment l'utiliser correctement.
- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de stylos préremplis de Pergoveris dont vous aurez besoin pour toute la durée de votre traitement.
- Faites-vous l'injection à la même heure chaque jour.

- Le stylo est disponible en 3 présentations multidoses différentes :

(300 UI + 150 UI)/0,48 mL	• Contient 0,48 mL de solution de Pergoveris • Contient 300 UI de follitropine alfa et 150 UI de lutropine alfa.
(450 UI + 225 UI)/0,72 mL	• Contient 0,72 mL de solution de Pergoveris • Contient 450 UI de follitropine alfa et 225 UI de lutropine alfa.
(900 UI + 450 UI)/1,44 mL	• Contient 1,44 mL de solution de Pergoveris • Contient 900 UI de follitropine alfa et 450 UI de lutropine alfa.

Remarque :

- La dose maximale qui peut être réglée pour la présentation (300 UI + 150 UI)/0,48 mL est de 300 UI.
- La dose maximale qui peut être réglée pour les présentations (450 UI + 225 UI)/0,72 mL et (900 UI + 450 UI)/1,44 mL est de 450 UI.
- Le bouton de sélection de la dose vous permet d'atteindre la dose prévue en augmentant par paliers de 12,5 UI.

Consultez la notice pour plus d'informations sur la posologie recommandée et veillez à toujours utiliser la dose recommandée par le professionnel de santé qui vous suit.

- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspondent au nombre d'unités internationales, ou UI, et indiquent la dose de follitropine alfa. Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre d'UI de follitropine alfa que vous devez vous injecter chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** vous aideront à :

a. Régler la dose prescrite (figure 1).

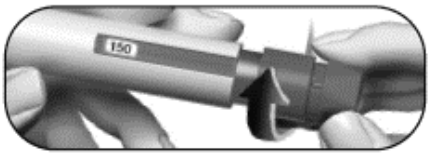


Fig. 1

b. Vérifier que l'injection a été effectuée dans sa totalité (figure 2).

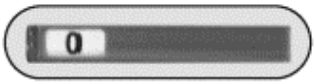


Fig. 2

c. Voir la dose restant à injecter avec un deuxième stylo (figure 3).

Fig. 3

- Retirez l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles.
Ne partagez pas le stylo et/ou les aiguilles avec une autre personne.
N'utilisez pas le stylo prérempli de Pergoveris s'il est tombé ou s'il est fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de Pergoveris

Un journal de traitement figure sur la dernière page. Utilisez le journal de traitement pour consigner la quantité injectée.
L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

- Notez le numéro du jour de traitement (colonne 1), la date (colonne 2) et l'heure de votre injection (colonne 3), ainsi que la contenance de votre stylo (colonne 4).
- Notez la dose qui vous a été prescrite (colonne 5).
- Vérifiez que vous avez correctement réglé la dose avant d'effectuer l'injection (colonne 6).
- Après l'injection, lisez la valeur indiquée dans la **fenêtre de confirmation de la dose**.
- Confirmez que vous avez reçu votre injection complète (colonne 7) ou notez la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** si elle n'est pas égale à « 0 » (colonne 8).
- Si nécessaire, poursuivez l'injection avec un deuxième stylo, en réglant la dose restante telle qu'indiquée dans la case « Quantité à régler pour une deuxième injection » (colonne 8).

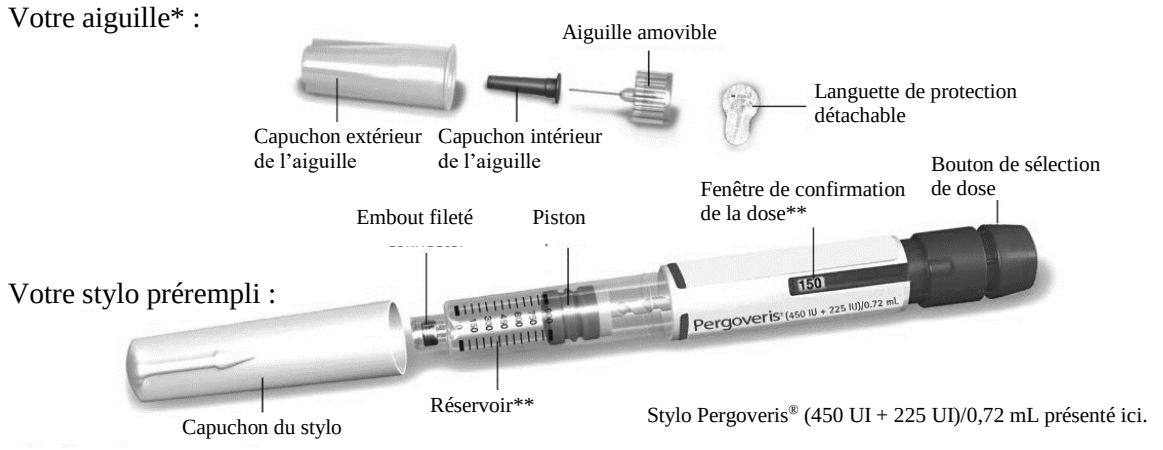
- Notez cette dose restante dans la case « **Quantité réglée à injecter** » sur la ligne suivante (colonne 6).

La consignation de vos injections quotidiennes dans votre journal de traitement vous permettra de vous assurer chaque jour que vous avez bien reçu la dose prescrite en totalité.

Exemple d'utilisation du journal de traitement avec un stylo de (450 UI + 225 UI)/0,72 mL :

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescrite	6 Fenêtre de confirmation de la dose	7 Fenêtre de confirmation de la dose	8 Fenêtre de confirmation de la dose
					Quantité réglée à injecter	Quantité à régler pour une deuxième injection 0	
nº1	*10/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*150 UI/ 75 UI*	*150*	☑ si « 0 », injection terminée	☐ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
nº2	*11/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*150 UI/ 75 UI*	*150*	☑ si « 0 », injection terminée	☐ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
nº3	*12/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*225 UI/112, 5 UI*	*225*	☐ si « 0 », injection terminée	☑ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .75..avec un nouveau stylo
nº3	*12/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*N/A*	*75*	☑ si « 0 », injection terminée	☐ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de Pergoveris



* Image fournie à titre d'illustration uniquement.
** Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** et sur le réservoir correspondent au nombre d'unités internationales (UI) de médicament.

Étape 1 Rassemblez le matériel

1.1 Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant utilisation afin que le médicament revienne à température ambiante.

N'utilisez pas de micro-ondes ou autre système chauffant pour réchauffer le stylo.

1.2. Préparez un endroit propre et une surface plane, comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.

1.3 Vous aurez également besoin des éléments suivants (non fournis dans la boîte) :

- Compresses imbibées d'alcool et collecteur d'aiguilles (figure 4)

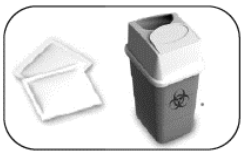


Fig. 4

1.4 Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les bien (figure 5).

1.5 Sortez le stylo prérempli de Pergoveris de la boîte en utilisant vos mains.

N'utilisez pas d'instruments pour cela car ils pourraient endommager le stylo.

Fig. 5

1.6 Vérifiez que le nom indiqué sur le stylo prérempli est bien Pergoveris.

1.7 Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo (figure 6).

N'utilisez pas le stylo prérempli de Pergoveris si la date de péremption est dépassée ou si le nom indiqué sur le stylo prérempli n'est pas Pergoveris.

Fig. 6

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

2.1 Retirez le capuchon du stylo (figure 7).

2.2 Vérifiez que le médicament est limpide, incolore et qu'il ne contient pas de particules.

N'utilisez pas le stylo prérempli si le médicament est trouble ou s'il a une couleur anormale, car cela pourrait provoquer une infection.

2.3 Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 8).

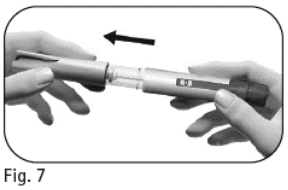


Fig. 7

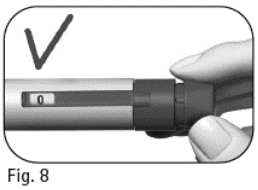


Fig. 8

Choisissez votre site d'injection :

2.4 Votre professionnel de santé vous aura montré les sites d'injection que vous pouvez utiliser au niveau du ventre (figure 9). Afin de limiter au maximum le risque d'irritation de la peau, changez de site d'injection tous les jours.

2.5 Nettoyez la peau au niveau du site d'injection en l'essuyant avec une compresse imbibée d'alcool.

Ne touchez pas la peau nettoyée et ne la recouvrez pas.

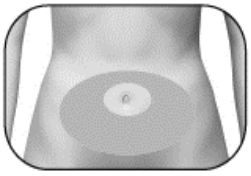


Fig. 9

Étape 3 Fixez l'aiguille

Important : Veillez à toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection.
La réutilisation des aiguilles pourrait provoquer une infection.

3.1 Prenez une aiguille neuve. Utilisez exclusivement les aiguilles « à usage unique » fournies.

3.2 Vérifiez que le capuchon extérieur de l'aiguille n'est pas endommagé.

3.3 Maintenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.

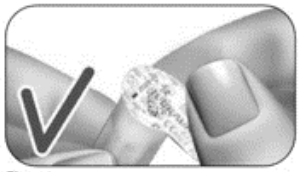


Fig. 10

3.4 Vérifiez que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée ni détachée et que la date de péremption n'est pas dépassée (figure 10).

3.5 Enlevez la languette de protection détachable (figure 11).

Fig. 11

N'utilisez pas l'aiguille si elle est endommagée, périmée ou si le capuchon extérieur de l'aiguille ou la languette de protection détachable sont endommagés ou détachés. L'utilisation d'aiguilles périmées ou dont la languette de protection ou le capuchon extérieur sont endommagés pourrait entraîner une infection. Dans ce cas, jetez-la dans le collecteur d'aiguilles et prenez une nouvelle aiguille.

3.6 Vissez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'embout fileté du stylo prérempli de Pergoveris jusqu'à sentir une légère résistance (figure 12).

Ne serrez pas trop fort car l'aiguille risquerait alors d'être difficile à retirer après l'injection.

3.7 Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement (figure 13).

3.8 Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard (figure 14).

Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille car il permettra d'éviter les piqûres d'aiguille et les infections au moment de détacher l'aiguille du stylo prérempli.

3.9 Tenez le stylo prérempli de Pergoveris avec l'aiguille pointée vers le haut (figure 15).

3.10 Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le (figure 16).

Ne remettez pas le capuchon intérieur vert sur l'aiguille car cela pourrait entraîner une piqûre d'aiguille et une infection.

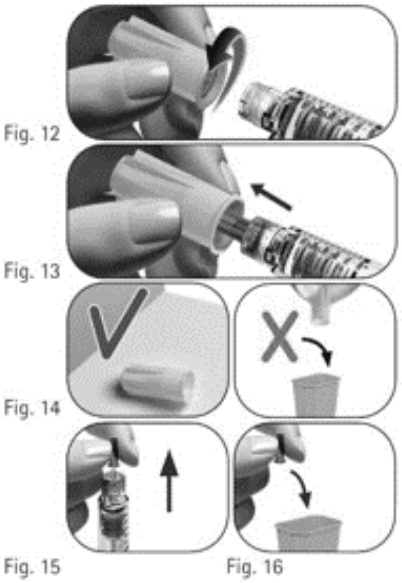


Fig. 12
Fig. 13
Fig. 14
Fig. 15
Fig. 16

3.11 Regardez si une (ou plusieurs) minuscule(s) gouttelette(s) de liquide se trouve(nt) à l'extrémité de l'aiguille.

Si	Alors
Vous utilisez un nouveau stylo	Vérifiez la présence d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille (figure 17). • Si vous voyez une minuscule gouttelette, passez à l'**étape 4, Réglez la dose**. • Si vous ne voyez pas de minuscule gouttelette à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité, vous devez suivre les étapes indiquées **sur la page suivante** afin d'éliminer l'air du dispositif.

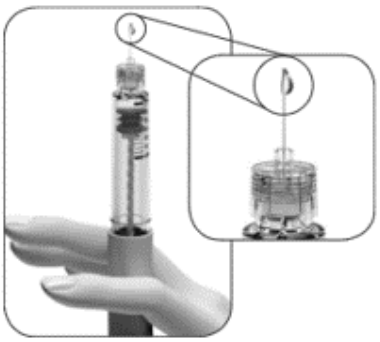


Fig. 17

Vous réutilisez un stylo	Il n'est PAS nécessaire de vérifier la présence d'une gouttelette. Passez directement à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si vous ne voyez pas de gouttelette(s) minuscule(s) à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité la première fois que vous utilisez un nouveau stylo :

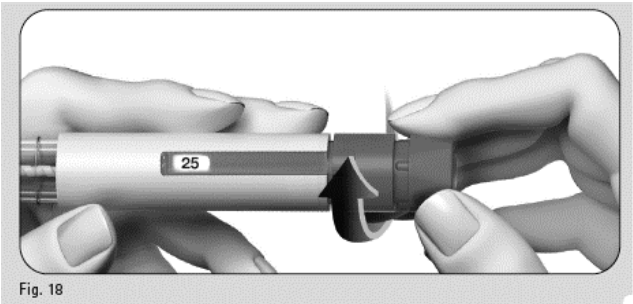


Fig. 18

1. Tournez doucement le bouton de sélection de la dose vers l'avant jusqu'à ce que le **chiffre « 25 »** s'affiche dans la **fenêtre de confirmation de la dose** (figure 18).
- Vous pouvez tourner le bouton de sélection dans le sens inverse si vous avez dépassé « 25 ».

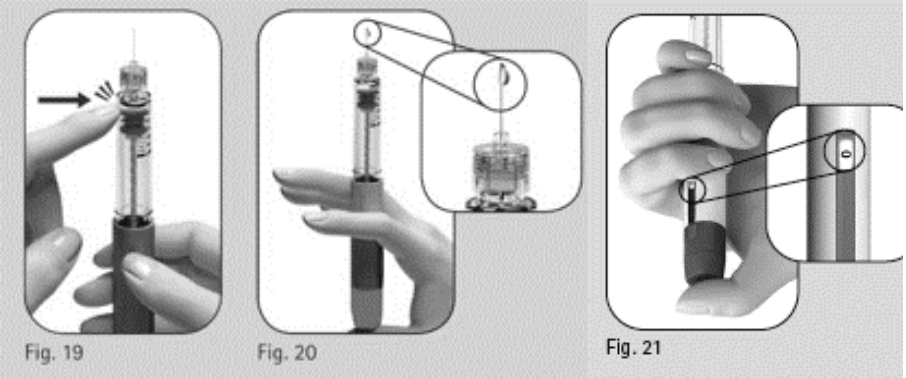


Fig. 19 Fig. 20 Fig. 21

2. Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
3. Tapotez doucement sur le réservoir (figure 19).
4. Poussez le bouton de sélection de la dose **aussi loin que possible**. Une gouttelette minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille (figure 20).
5. Vérifiez que la **fenêtre de confirmation de la dose** affiche bien « 0 » (figure 21).
6. Passez à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si aucune minuscule gouttelette n'apparaît, contactez votre professionnel de santé.

Étape 4 Réglez la dose

4.1 Tournez le bouton de sélection de la dose jusqu'à ce que la dose dont vous avez besoin s'affiche dans la fenêtre de confirmation de la dose.
- Exemple : si vous avez besoin d'une dose de 150 UI, assurez-vous que la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 150 » (figure 22). L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

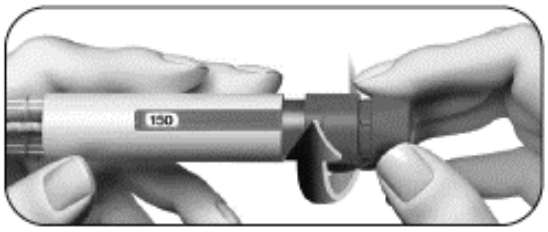


Fig. 22

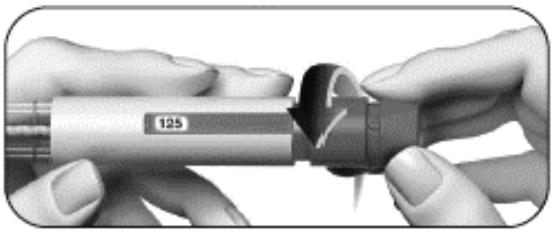


Fig. 23

- Tournez le bouton de sélection **vers l'avant** pour augmenter le réglage (figure 22).
- Vous pouvez tournez le bouton de sélection **vers l'arrière** si vous avez dépassé la dose prévue (figure 23).

4.2 Vérifiez que la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspond bien à la **dose complète qui vous a été prescrite** avant de passer à l'étape suivante.

Étape 5 Injectez la dose

Important : injectez la dose comme vous l'a appris votre professionnel de santé.

5.1 Insérez lentement l'intégralité de l'aiguille dans la peau (figure 24).

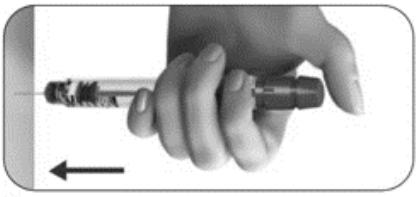


Fig. 24

5.2 Placez votre pouce au centre du bouton de sélection de dose. **Lentement, appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose** et maintenez-le enfoncé pour effectuer l'injection complète (figure 25).

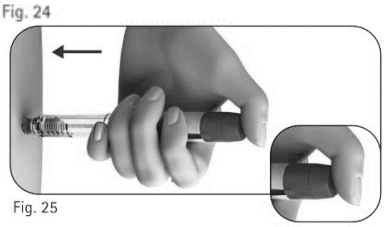


Fig. 25

Remarque : plus la dose est importante, plus il faut de temps pour l'injecter.

5.3 Maintenez le bouton enfoncé pendant un minimum de 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau (figure 26).

- La dose affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** doit alors retourner à « 0 ».
- Après un minimum de 5 secondes, retirez l'aiguille de la peau **tout en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé** (figure 27).
- Une fois l'aiguille sortie de la peau, relâchez le bouton de sélection de dose.

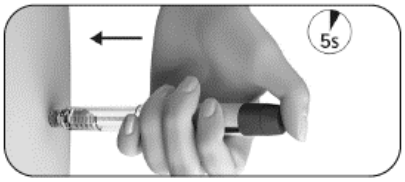


Fig. 26

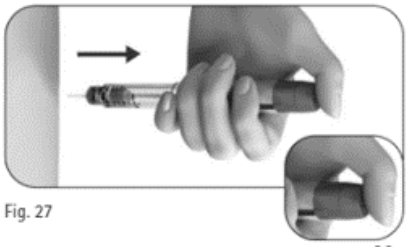


Fig. 27

Ne relâchez pas le bouton de sélection de dose avant d'avoir retiré l'aiguille de la peau.

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

6.1 Placez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plane.

6.2 Tenez fermement le stylo prérempli de Pergoveris d'une main et faites glisser l'aiguille dans le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 28).

6.3 Pressez ensuite l'aiguille encapuchonnée contre une surface plane jusqu'à entendre un clic (figure 29).

6.4 Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille en tournant dans le sens inverse (figure 30).

6.5 Jetez l'aiguille usagée dans un collecteur d'aiguilles selon les précautions d'usage (figure 31). Manipulez l'aiguille avec précaution afin d'éviter de vous blesser.

Assurez-vous de **ne pas** réutiliser ni partager les aiguilles usagées.

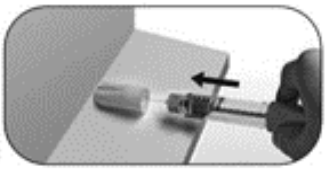


Fig. 28

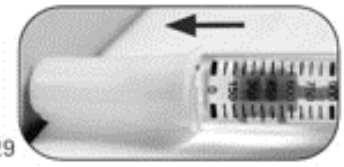


Fig. 29

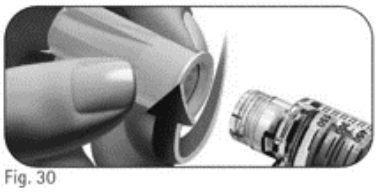


Fig. 30

Fig. 31

Étape 7 Après l'injection

7.1 Vérifiez que vous avez bien injecté la dose complètement :

- Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 32).

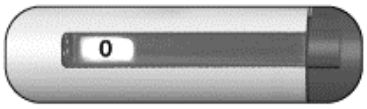


Fig. 32

Si la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 0 », vous avez reçu la dose complète.
Si un chiffre **supérieur à « 0 »** est affiché dans la fenêtre de confirmation de la dose, cela indique que le stylo prérempli de Pergoveris est vide. Vous n'avez pas reçu la totalité de la dose prescrite et vous devez suivre l'étape 7.2 ci-dessous.

7.2 Terminez une injection incomplète (uniquement si nécessaire) :

- La valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** indique la quantité manquante que vous devez injecter à l'aide d'un nouveau stylo. Dans l'exemple montré ici, la quantité manquante est de 50 UI (figure 33).
- Pour terminer l'injection de la dose avec un deuxième stylo, répétez les étapes 1 à 8.

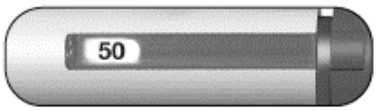


Fig. 33

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de Pergoveris

8.1 Remettez le capuchon du stylo en place sur le stylo afin d'éviter une infection (figure 34).

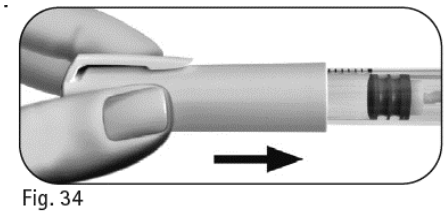


Fig. 34

8.2 Rangez le stylo en lieu sûr, dans son emballage d'origine, comme indiqué dans la notice.

8.3 Lorsque le stylo est vide, demandez à votre professionnel de santé comment le jeter.

Ne rangez pas le stylo en laissant l'aiguille fixée dessus car cela pourrait entraîner une infection.
Ne réutilisez pas le stylo prérempli de Pergoveris s'il est tombé, fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Journal de traitement du stylo prérempli de Pergoveris

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescrite	6 Fenêtre de confirmation de la dose Quantité réglée à injecter	7 Quantité à régler pour une deuxième injection 0	8
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est :

Notice : Information de l'utilisateur

Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa/lutropine alfa

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Pergoveris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Pergoveris
3. Comment utiliser Pergoveris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pergoveris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pergoveris et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Pergoveris
Pergoveris contient deux substances actives différentes appelées « follitropine alfa » et « lutropine alfa ». Toutes deux appartiennent à la famille des hormones appelées gonadotrophines, qui sont impliquées dans la reproduction et la fertilité.

Dans quels cas Pergoveris est-il utilisé
Ce médicament est utilisé pour stimuler le développement des follicules (chacun contenant un ovocyte) dans vos ovaires. Ceci pour vous aider à être enceinte. Il est indiqué pour les femmes adultes (âgées de 18 ans ou plus) présentant des taux bas (déficit sévère) d' « hormone folliculo-stimulante » (FSH) et d' « hormone lutéinisante » (LH). Ces femmes sont en général infertiles.

Comment agit Pergoveris
Les substances actives contenues dans Pergoveris sont des copies des hormones naturelles FSH et LH. Dans votre corps :
- la FSH stimule la production d'ovocytes.
- la LH stimule la libération des ovocytes.

En remplaçant les hormones manquantes, Pergoveris permet aux femmes présentant des taux bas de FSH et de LH de développer un follicule. Celui-ci va libérer un ovocyte après une injection de l'hormone « choriogonadotropine humaine » (hCG). Ceci aide les femmes à être enceintes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Pergoveris

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais Pergoveris

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante (FSH), à l'hormone lutéinisante (LH) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une tumeur au cerveau (à l'hypothalamus ou à l'hypophyse).
- si vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue.
- si vous avez des saignements vaginaux inexpliqués.
- si vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
- si vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une ménopause précoce, une malformation des organes génitaux ou une tumeur bénigne de l'utérus.

N'utilisez jamais ce médicament si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ou avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Pergoveris.

Porphyrie

Adressez-vous à votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier la peau qui a été fréquemment exposée au soleil,
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Ce médicament stimule vos ovaires, ce qui accroît le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4 « Effets indésirables les plus graves »).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO sévère est moins probable. Le traitement par Pergoveris déclenche rarement un SHO sévère. C'est plus fréquent si le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) est administré (pour plus d'informations, voir section 3 « Quelle dose utiliser »). Si vous développez un SHO, votre médecin pourrait ne pas vous donner de hCG pendant ce cycle de traitement et pourrait vous recommander de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser un moyen contraceptif mécanique pendant au moins 4 jours.

Votre médecin assurera un suivi attentif de la réponse ovarienne par des examens échographiques et des prises de sang (dosage de l'estradiol) avant et pendant le traitement.

Grossesse multiple

Sous traitement par Pergoveris, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de Pergoveris.

Afin de réduire les risques de grossesse multiple, il est recommandé de pratiquer des examens échographiques et des prises de sang.

Fausse couche
Lorsque vous avez recours à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovocytes, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Grossesse ectopique
Les femmes ayant des antécédents de trompes de Fallope obstruées ou lésées (pathologie tubaire) sont à risque de faire une grossesse avec l'embryon implanté en dehors de l'utérus (grossesse ectopique). Et ce, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour infertilité.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)
Informez votre médecin avant d'utiliser Pergoveris si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral. Sous Pergoveris, vous pouvez présenter un risque plus important de formation de graves caillots sanguins ou d'aggravation de caillots existants.

Tumeurs des organes génitaux
Des cas de tumeurs des ovaires ou d'autres organes de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant suivi plusieurs protocoles pour traiter l'infertilité.

Réactions allergiques
Des cas isolés de réactions allergiques non graves ont été rapportés sous Pergoveris. Si vous avez déjà eu ce type de réactions avec un médicament de même type, informez-en votre médecin avant d'utiliser Pergoveris.

Enfants et adolescents
L'utilisation de Pergoveris n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et Pergoveris
Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

N'utilisez pas Pergoveris avec d'autres médicaments lors d'une même injection. Vous pouvez utiliser Pergoveris en parallèle d'une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché, en effectuant des injections distinctes, si votre médecin vous l'a prescrit.

Grossesse et allaitement
N'utilisez pas Pergoveris si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Pergoveris contient du sodium
Pergoveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Pergoveris

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- Pergoveris s'administre par injection sous la peau (par voie sous-cutanée). Pour réduire au minimum l'irritation cutanée, il convient de choisir un site d'injection différent chaque jour.
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli de Pergoveris pour injecter le médicament.
- S'ils estiment que vous pouvez vous administrer Pergoveris sans danger, vous pourrez alors préparer et injecter vous-même le médicament à domicile.
- Si vous vous administrez Pergoveris vous-même, veuillez lire attentivement les « Instructions d'utilisation » et suivre les indications.

Quelle dose utiliser

Le schéma thérapeutique commence par la dose recommandée de Pergoveris contenant 150 unités internationales (UI) de follitropine alfa et 75 UI de lutropine alfa chaque jour.

- Selon votre réponse, votre médecin pourra décider d'ajouter une dose quotidienne d'une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché à votre injection de Pergoveris. Dans ce cas, la dose de follitropine alfa est habituellement augmentée de 37,5 UI à 75 UI, à intervalles de 7 ou 14 jours.
- Le traitement est poursuivi jusqu'à obtention de la réponse souhaitée, c'est-à-dire lorsque vous avez développé un follicule adéquat, tel que déterminé par l'échographie et les analyses de sang.
- Ceci peut prendre jusqu'à 5 semaines.

Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de choriogonadotropine humaine (hCG) 24 à 48 heures après votre dernière injection de Pergoveris. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même et le jour suivant l'injection de hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Dans ce cas, votre médecin vous donnera une dose plus faible de follitropine alfa pour le cycle suivant.

Si vous avez utilisé plus de Pergoveris que vous n'auriez dû

Les effets d'un surdosage avec Pergoveris ne sont pas connus ; néanmoins, la survenue d'un SHO n'est pas exclue. Toutefois, celui-ci ne peut se produire que si l'hCG est administrée (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser Pergoveris

N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables les plus graves

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous. Le médecin pourrait vous demander d'arrêter d'utiliser Pergoveris.

Réactions allergiques

Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements. Elles peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Vos ovaires peuvent avoir réagi de manière excessive au traitement et avoir développé de larges poches de liquide ou kystes (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent. Si cela se produit, le médecin devra vous examiner dès que possible.
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, des difficultés à respirer et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (il peut survenir chez au plus 1 patiente sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent rarement survenir (chez au plus 1 patiente sur 1 000).
- Des problèmes graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques), généralement associés à un SHO sévère, ont été observés dans de très rares cas. Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque. Dans de rares cas, ceci peut aussi survenir indépendamment du SHO (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) »).

Les autres effets indésirables incluent

Très fréquent (peut survenir chez plus d'1 patiente sur 10)

- poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- maux de tête
- réactions locales au point d'injection, par exemple douleur, démangeaison, hématome, œdème ou irritation

Fréquent (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10)

- diarrhée
- douleur mammaire
- nausées ou vomissements
- douleur abdominale ou pelvienne
- crampes abdominales ou ballonnements

Très rare (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10 000)

- votre asthme peut s'aggraver.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pergoveris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Une fois ouvert, le stylo prérempli peut être conservé pendant un maximum de 28 jours en dehors du réfrigérateur (à 25 °C). N'utilisez pas le reste de médicament encore présent dans votre stylo prérempli après 28 jours.

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

Après l'injection, jetez l'aiguille usagée avec précaution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pergoveris
Les substances actives sont la follitropine alfa et la lutropine alfa.

- Chaque stylo prérempli de Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL contient 450 UI (unités internationales) de follitropine alfa et 225 UI de lutropine alfa dans 0,72 mL, et peut délivrer trois doses de Pergoveris 150 UI/75 UI.

Les autres composants sont :

- Saccharose, monochlorhydrate d'arginine, poloxamère 188, méthionine, phénol, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté et eau pour préparations injectables. De toutes petites quantités d'acide phosphorique concentré et d'hydroxyde de sodium sont ajoutées pour maintenir l'acidité (le pH) à un niveau adéquat.

Comment se présente Pergoveris et contenu de l'emballage extérieur
Pergoveris se présente sous la forme d'une solution injectable limpide, incolore à légèrement jaune, dans un stylo prérempli multidose :

- Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL est fourni en boîtes contenant 1 stylo prérempli multidose et 7 aiguilles jetables.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas

Fabricant
Merck Serono S.p.A, Via delle Magnolie 15 (Zona industriale), 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Instructions d'utilisation

Pergoveris
(300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL

Solution injectable en stylo prérempli
Follitropine alfa/lutropine alfa

Table des matières

Informations importantes à propos du stylo prérempli de Pergoveris
Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de Pergoveris
Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de Pergoveris
Étape 1 Rassemblez le matériel
Étape 2 Préparez-vous pour l'injection
Étape 3 Fixez l'aiguille
Étape 4 Réglez la dose
Étape 5 Injectez la dose
Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection
Étape 7 Après l'injection
Étape 8 Conservation du stylo prérempli de Pergoveris
Journal de traitement du stylo prérempli de Pergoveris

Informations importantes à propos du stylo prérempli de Pergoveris

- Veuillez lire les instructions d'utilisation et la notice avant d'utiliser votre stylo prérempli de Pergoveris.
- Veillez à toujours suivre toutes les indications fournies dans ces instructions d'utilisation et lors de la formation par votre professionnel de santé car elles peuvent avoir changé par rapport à ce que vous connaissiez avant. Ces informations permettront d'éviter une administration incorrecte ou une infection due à une piqûre d'aiguille ou une blessure due à des bris de verre.
- Le stylo prérempli de Pergoveris est exclusivement prévu pour une injection sous-cutanée.
- N'utilisez le stylo prérempli de Pergoveris que si le professionnel de santé qui vous suit vous a montré comment l'utiliser correctement.
- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de stylos préremplis de Pergoveris dont vous aurez besoin pour toute la durée de votre traitement.
- Faites-vous l'injection à la même heure chaque jour.

- Le stylo est disponible en 3 présentations multidoses différentes :

(300 UI + 150 UI)/0,48 mL	• Contient 0,48 mL de solution de Pergoveris • Contient 300 UI de follitropine alfa et 150 UI de lutropine alfa.
(450 UI + 225 UI)/0,72 mL	• Contient 0,72 mL de solution de Pergoveris • Contient 450 UI de follitropine alfa et 225 UI de lutropine alfa.
(900 UI + 450 UI)/1,44 mL	• Contient 1,44 mL de solution de Pergoveris • Contient 900 UI de follitropine alfa et 450 UI de lutropine alfa.

Remarque :

- La dose maximale qui peut être réglée pour la présentation (300 UI + 150 UI)/0,48 mL est de 300 UI.
- La dose maximale qui peut être réglée pour les présentations (450 UI + 225 UI)/0,72 mL et (900 UI + 450 UI)/1,44 mL est de 450 UI.
- Le bouton de sélection de la dose vous permet d'atteindre la dose prévue en augmentant par paliers de 12,5 UI.

Consultez la notice pour plus d'informations sur la posologie recommandée et veillez à toujours utiliser la dose recommandée par le professionnel de santé qui vous suit.

- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspondent au nombre d'unités internationales, ou UI, et indiquent la dose de follitropine alfa. Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre d'UI de follitropine alfa que vous devez vous injecter chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** vous aideront à :

a. Régler la dose prescrite (figure 1).

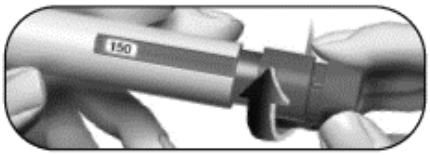


Fig. 1

b. Vérifier que l'injection a été effectuée dans sa totalité (figure 2).

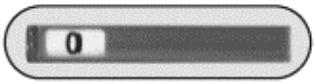


Fig. 2

c. Voir la dose restant à injecter avec un deuxième stylo (figure 3).

Fig. 3

- Retirez l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles.
Ne partagez pas le stylo et/ou les aiguilles avec une autre personne.
N'utilisez pas le stylo prérempli de Pergoveris s'il est tombé ou s'il est fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de Pergoveris

Un journal de traitement figure sur la dernière page. Utilisez le journal de traitement pour consigner la quantité injectée.
L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

- Notez le numéro du jour de traitement (colonne 1), la date (colonne 2) et l'heure de votre injection (colonne 3), ainsi que la contenance de votre stylo (colonne 4).
- Notez la dose qui vous a été prescrite (colonne 5).
- Vérifiez que vous avez correctement réglé la dose avant d'effectuer l'injection (colonne 6).
- Après l'injection, lisez la valeur indiquée dans la **fenêtre de confirmation de la dose**.
- Confirmez que vous avez reçu votre injection complète (colonne 7) ou notez la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** si elle n'est pas égale à « 0 » (colonne 8).
- Si nécessaire, poursuivez l'injection avec un deuxième stylo, en réglant la dose restante telle qu'indiquée dans la case « Quantité à régler pour une deuxième injection » (colonne 8).

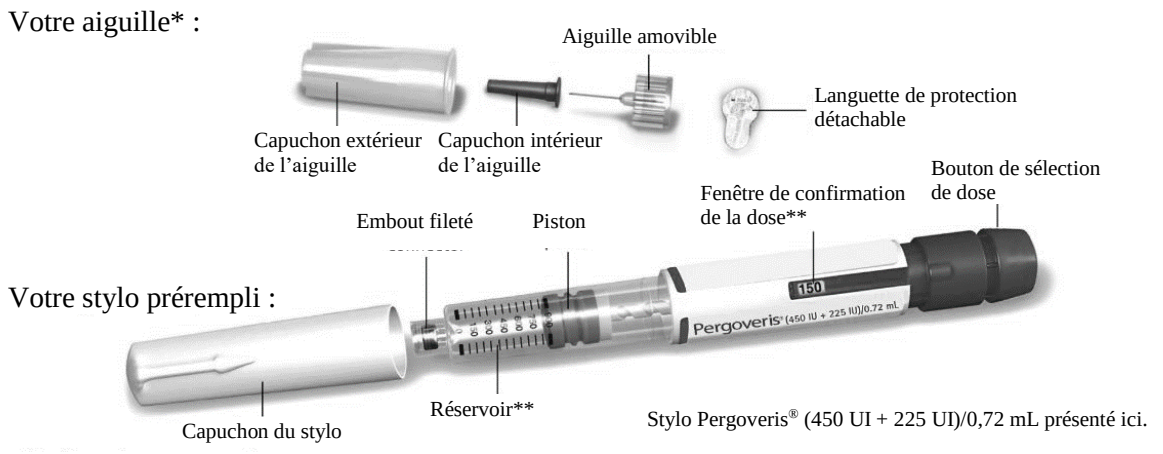
- Notez cette dose restante dans la case « **Quantité réglée à injecter** » sur la ligne suivante (colonne 6).

La consignation de vos injections quotidiennes dans votre journal de traitement vous permettra de vous assurer chaque jour que vous avez bien reçu la dose prescrite en totalité.

Exemple d'utilisation du journal de traitement avec un stylo de (450 UI + 225 UI)/0,72 mL :

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescrite	6 Fenêtre de confirmation de la dose	7 Fenêtre de confirmation de la dose	8 Fenêtre de confirmation de la dose
					Quantité réglée à injecter	Quantité à régler pour une deuxième injection 0	
nº1	*10/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*150 UI/ 75 UI*	*150*	☑ si « 0 », injection terminée	☐ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
nº2	*11/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*150 UI/ 75 UI*	*150*	☑ si « 0 », injection terminée	☐ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
nº3	*12/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*225 UI/112, 5 UI*	*225*	☐ si « 0 », injection terminée	☑ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .75..avec un nouveau stylo
nº3	*12/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*N/A*	*75*	☑ si « 0 », injection terminée	☐ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de Pergoveris



* Image fournie à titre d'illustration uniquement.
** Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** et sur le réservoir correspondent au nombre d'unités internationales (UI) de médicament.

Étape 1 Rassemblez le matériel

1.1 Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant utilisation afin que le médicament revienne à température ambiante.

N'utilisez pas de micro-ondes ou autre système chauffant pour réchauffer le stylo.

1.2. Préparez un endroit propre et une surface plane, comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.

1.3 Vous aurez également besoin des éléments suivants (non fournis dans la boîte) :

- Compresses imbibées d'alcool et collecteur d'aiguilles (figure 4)

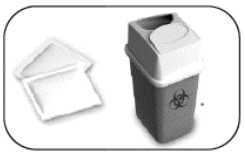


Fig. 4

1.4 Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les bien (figure 5).

1.5 Sortez le stylo prérempli de Pergoveris de la boîte en utilisant vos mains.

N'utilisez pas d'instruments pour cela car ils pourraient endommager le stylo.

Fig. 5

1.6 Vérifiez que le nom indiqué sur le stylo prérempli est bien Pergoveris.

1.7 Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo (figure 6).

N'utilisez pas le stylo prérempli de Pergoveris si la date de péremption est dépassée ou si le nom indiqué sur le stylo prérempli n'est pas Pergoveris.

Fig. 6

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

2.1 Retirez le capuchon du stylo (figure 7).

2.2 Vérifiez que le médicament est limpide, incolore et qu'il ne contient pas de particules.

N'utilisez pas le stylo prérempli si le médicament est trouble ou s'il a une couleur anormale, car cela pourrait provoquer une infection.

2.3 Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 8).

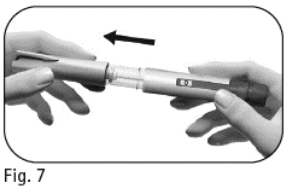


Fig. 7

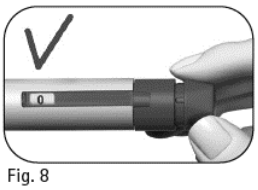


Fig. 8

Choisissez votre site d'injection :

2.4 Votre professionnel de santé vous aura montré les sites d'injection que vous pouvez utiliser au niveau du ventre (figure 9). Afin de limiter au maximum le risque d'irritation de la peau, changez de site d'injection tous les jours.

2.5 Nettoyez la peau au niveau du site d'injection en l'essuyant avec une compresse imbibée d'alcool.

Ne touchez pas la peau nettoyée et ne la recouvrez pas.

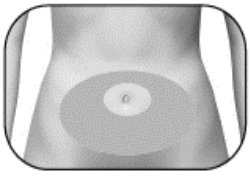


Fig. 9

Étape 3 Fixez l'aiguille

Important : Veillez à toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection.
La réutilisation des aiguilles pourrait provoquer une infection.

3.1 Prenez une aiguille neuve. Utilisez exclusivement les aiguilles « à usage unique » fournies.

3.2 Vérifiez que le capuchon extérieur de l'aiguille n'est pas endommagé.

3.3 Maintenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.

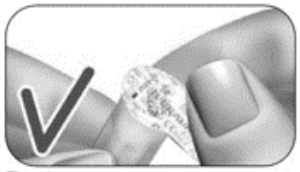


Fig. 10

3.4 Vérifiez que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée ni détachée et que la date de péremption n'est pas dépassée (figure 10).

3.5 Enlevez la languette de protection détachable (figure 11).

Fig. 11

N'utilisez pas l'aiguille si elle est endommagée, périmée ou si le capuchon extérieur de l'aiguille ou la languette de protection détachable sont endommagés ou détachés. L'utilisation d'aiguilles périmées ou dont la languette de protection ou le capuchon extérieur sont endommagés pourrait entraîner une infection. Dans ce cas, jetez-la dans le collecteur d'aiguilles et prenez une nouvelle aiguille.

3.6 Vissez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'embout fileté du stylo prérempli de Pergoveris jusqu'à sentir une légère résistance (figure 12).

Ne serrez pas trop fort car l'aiguille risquerait alors d'être difficile à retirer après l'injection.

3.7 Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement (figure 13).

3.8 Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard (figure 14).

Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille car il permettra d'éviter les piqûres d'aiguille et les infections au moment de détacher l'aiguille du stylo prérempli.

3.9 Tenez le stylo prérempli de Pergoveris avec l'aiguille pointée vers le haut (figure 15).

3.10 Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le (figure 16).

Ne remettez pas le capuchon intérieur vert sur l'aiguille car cela pourrait entraîner une piqûre d'aiguille et une infection.

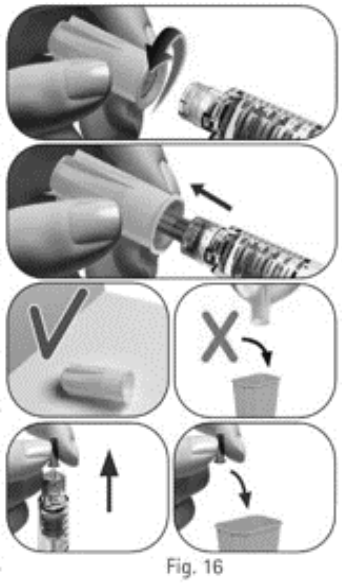


Fig. 12
Fig. 13
Fig. 14
Fig. 15
Fig. 16

3.11 Regardez si une (ou plusieurs) minuscule(s) gouttelette(s) de liquide se trouve(nt) à l'extrémité de l'aiguille.

Si	Alors
Vous utilisez un nouveau stylo	Vérifiez la présence d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille (figure 17). • Si vous voyez une minuscule gouttelette, passez à l'**étape 4, Réglez la dose**. • Si vous ne voyez pas de minuscule gouttelette à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité, vous devez suivre les étapes indiquées **sur la page suivante** afin d'éliminer l'air du dispositif.

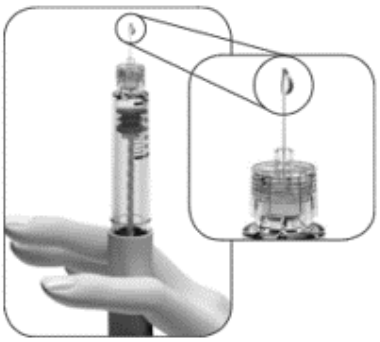


Fig. 17

Vous réutilisez un stylo	Il n'est PAS nécessaire de vérifier la présence d'une gouttelette. Passez directement à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si vous ne voyez pas de gouttelette(s) minuscule(s) à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité la première fois que vous utilisez un nouveau stylo :

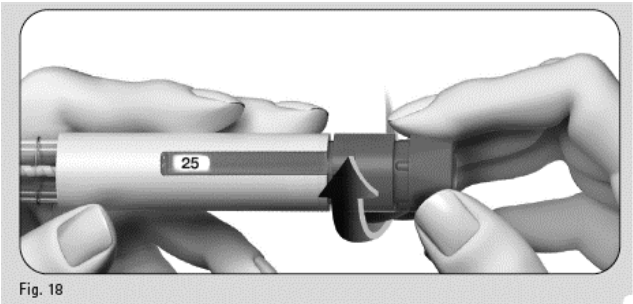


Fig. 18

1. Tournez doucement le bouton de sélection de la dose vers l'avant jusqu'à ce que le **chiffre « 25 »** s'affiche dans la **fenêtre de confirmation de la dose** (figure 18).
- Vous pouvez tourner le bouton de sélection dans le sens inverse si vous avez dépassé « 25 ».

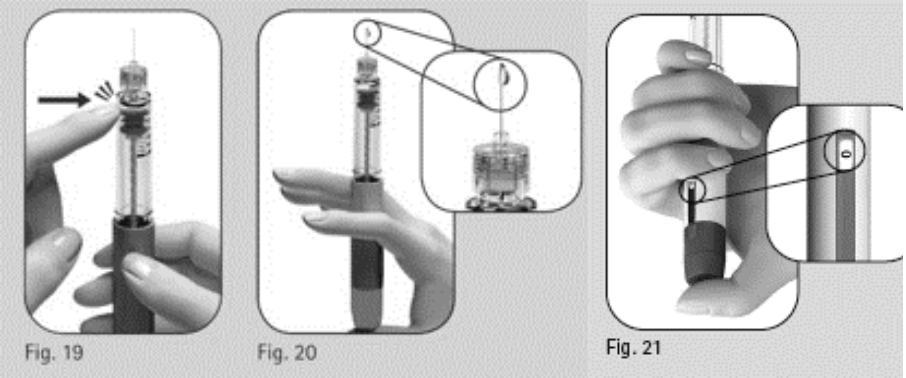


Fig. 19 Fig. 20 Fig. 21

2. Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
3. Tapotez doucement sur le réservoir (figure 19).
4. Poussez le bouton de sélection de la dose **aussi loin que possible**. Une gouttelette minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille (figure 20).
5. Vérifiez que la **fenêtre de confirmation de la dose** affiche bien « 0 » (figure 21).
6. Passez à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si aucune minuscule gouttelette n'apparaît, contactez votre professionnel de santé.

Étape 4 Réglez la dose

4.1 Tournez le bouton de sélection de la dose jusqu'à ce que la dose dont vous avez besoin s'affiche dans la fenêtre de confirmation de la dose.
- Exemple : si vous avez besoin d'une dose de 150 UI, assurez-vous que la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 150 » (figure 22). L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

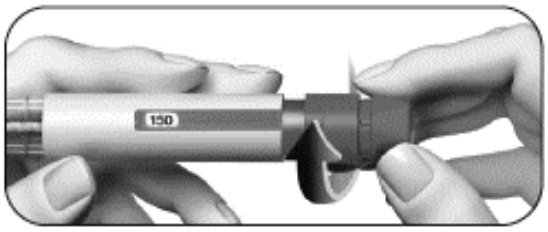


Fig. 22

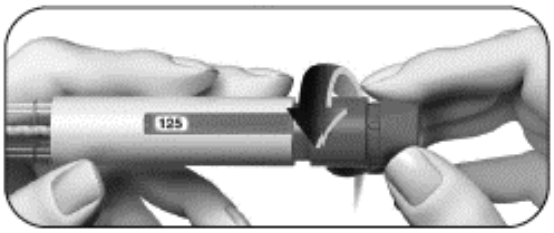


Fig. 23

- Tournez le bouton de sélection **vers l'avant** pour augmenter le réglage (figure 22).
- Vous pouvez tournez le bouton de sélection **vers l'arrière** si vous avez dépassé la dose prévue (figure 23).

4.2 Vérifiez que la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspond bien à la **dose complète qui vous a été prescrite** avant de passer à l'étape suivante.

Étape 5 Injectez la dose

Important : injectez la dose comme vous l'a appris votre professionnel de santé.

5.1 Insérez lentement l'intégralité de l'aiguille dans la peau (figure 24).

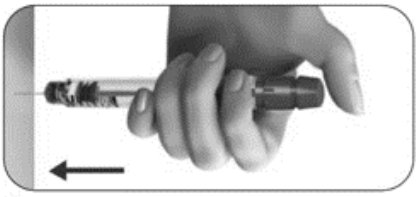


Fig. 24

5.2 Placez votre pouce au centre du bouton de sélection de dose. **Lentement, appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose** et maintenez-le enfoncé pour effectuer l'injection complète (figure 25).

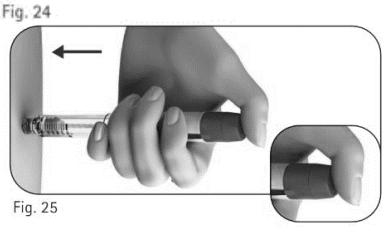


Fig. 25

Remarque : plus la dose est importante, plus il faut de temps pour l'injecter.

5.3 Maintenez le bouton enfoncé pendant un minimum de 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau (figure 26).
- La dose affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** doit alors retourner à « 0 ».
- Après un minimum de 5 secondes, retirez l'aiguille de la peau **tout en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé** (figure 27).
- Une fois l'aiguille sortie de la peau, relâchez le bouton de sélection de dose.

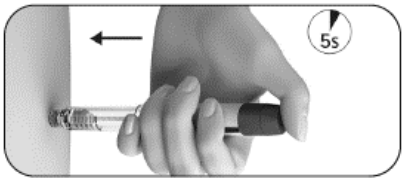


Fig. 26

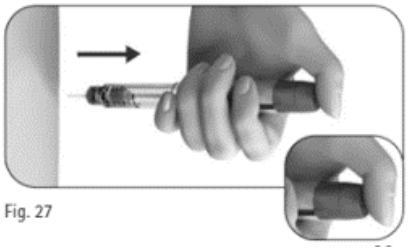


Fig. 27

Ne relâchez pas le bouton de sélection de dose avant d'avoir retiré l'aiguille de la peau.

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

6.1 Placez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plane.

6.2 Tenez fermement le stylo prérempli de Pergoveris d'une main et faites glisser l'aiguille dans le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 28).

6.3 Pressez ensuite l'aiguille encapuchonnée contre une surface plane jusqu'à entendre un clic (figure 29).

6.4 Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille en tournant dans le sens inverse (figure 30).

6.5 Jetez l'aiguille usagée dans un collecteur d'aiguilles selon les précautions d'usage (figure 31). Manipulez l'aiguille avec précaution afin d'éviter de vous blesser.

Assurez-vous de **ne pas** réutiliser ni partager les aiguilles usagées.

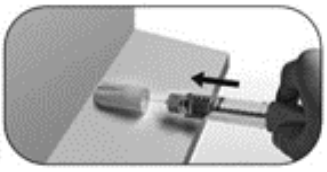


Fig. 28

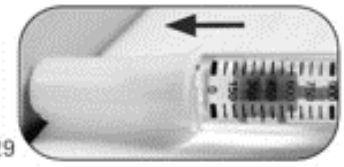


Fig. 29

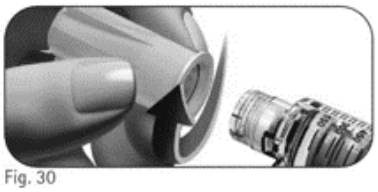


Fig. 30

Fig. 31

Étape 7 Après l'injection

7.1 Vérifiez que vous avez bien injecté la dose complètement :

- Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 32).

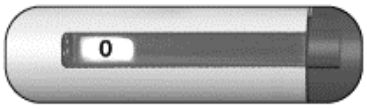


Fig. 32

Si la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 0 », vous avez reçu la dose complète.
Si un chiffre **supérieur à « 0 »** est affiché dans la fenêtre de confirmation de la dose, cela indique que le stylo prérempli de Pergoveris est vide. Vous n'avez pas reçu la totalité de la dose prescrite et vous devez suivre l'étape 7.2 ci-dessous.

7.2 Terminez une injection incomplète (uniquement si nécessaire) :

- La valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** indique la quantité manquante que vous devez injecter à l'aide d'un nouveau stylo. Dans l'exemple montré ici, la quantité manquante est de 50 UI (figure 33).
- Pour terminer l'injection de la dose avec un deuxième stylo, répétez les étapes 1 à 8.

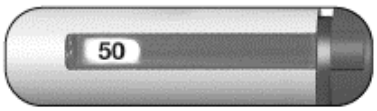


Fig. 33

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de Pergoveris

8.1 Remettez le capuchon du stylo en place sur le stylo afin d'éviter une infection (figure 34).

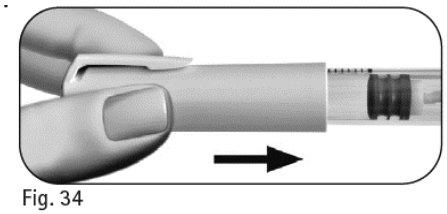


Fig. 34

8.2 Rangez le stylo en lieu sûr, dans son emballage d'origine, comme indiqué dans la notice.

8.3 Lorsque le stylo est vide, demandez à votre professionnel de santé comment le jeter.

Ne rangez pas le stylo en laissant l'aiguille fixée dessus car cela pourrait entraîner une infection.
Ne réutilisez pas le stylo prérempli de Pergoveris s'il est tombé, fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Journal de traitement du stylo prérempli de Pergoveris

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescrite	6 Fenêtre de confirmation de la dose Quantité réglée à injecter	7 Quantité à régler pour une deuxième injection 0	8
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est :

Notice : Information de l'utilisateur

Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL solution injectable en stylo prérempli
follitropine alfa/lutropine alfa

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Pergoveris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Pergoveris
3. Comment utiliser Pergoveris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pergoveris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pergoveris et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Pergoveris
Pergoveris contient deux substances actives différentes appelées « follitropine alfa » et « lutropine alfa ». Toutes deux appartiennent à la famille des hormones appelées gonadotrophines, qui sont impliquées dans la reproduction et la fertilité.

Dans quels cas Pergoveris est-il utilisé
Ce médicament est utilisé pour stimuler le développement des follicules (chacun contenant un ovocyte) dans vos ovaires. Ceci pour vous aider à être enceinte. Il est indiqué pour les femmes adultes (âgées de 18 ans ou plus) présentant des taux bas (déficit sévère) d' « hormone folliculo-stimulante » (FSH) et d' « hormone lutéinisante » (LH). Ces femmes sont en général infertiles.

Comment agit Pergoveris
Les substances actives contenues dans Pergoveris sont des copies des hormones naturelles FSH et LH. Dans votre corps :
- la FSH stimule la production d'ovocytes.
- la LH stimule la libération des ovocytes.

En remplaçant les hormones manquantes, Pergoveris permet aux femmes présentant des taux bas de FSH et de LH de développer un follicule. Celui-ci va libérer un ovocyte après une injection de l'hormone « choriogonadotropine humaine » (hCG). Ceci aide les femmes à être enceintes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Pergoveris

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

N'utilisez jamais Pergoveris

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante (FSH), à l'hormone lutéinisante (LH) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une tumeur au cerveau (à l'hypothalamus ou à l'hypophyse).
- si vous avez des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue.
- si vous avez des saignements vaginaux inexpliqués.
- si vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
- si vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une ménopause précoce, une malformation des organes génitaux ou une tumeur bénigne de l'utérus.

N'utilisez jamais ce médicament si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ou avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Pergoveris.

Porphyrie

Adressez-vous à votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier la peau qui a été fréquemment exposée au soleil,
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Ce médicament stimule vos ovaires, ce qui accroît le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4 « Effets indésirables les plus graves »).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO sévère est moins probable. Le traitement par Pergoveris déclenche rarement un SHO sévère. C'est plus fréquent si le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) est administré (pour plus d'informations, voir section 3 « Quelle dose utiliser »). Si vous développez un SHO, votre médecin pourrait ne pas vous donner de hCG pendant ce cycle de traitement et pourrait vous recommander de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser un moyen contraceptif mécanique pendant au moins 4 jours.

Votre médecin assurera un suivi attentif de la réponse ovarienne par des examens échographiques et des prises de sang (dosage de l'estradiol) avant et pendant le traitement.

Grossesse multiple

Sous traitement par Pergoveris, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de Pergoveris.

Afin de réduire les risques de grossesse multiple, il est recommandé de pratiquer des examens échographiques et des prises de sang.

Fausse couche
Lorsque vous avez recours à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovocytes, vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

Grossesse ectopique
Les femmes ayant des antécédents de trompes de Fallope obstruées ou lésées (pathologie tubaire) sont à risque de faire une grossesse avec l'embryon implanté en dehors de l'utérus (grossesse ectopique). Et ce, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour infertilité.

Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)
Informez votre médecin avant d'utiliser Pergoveris si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral. Sous Pergoveris, vous pouvez présenter un risque plus important de formation de graves caillots sanguins ou d'aggravation de caillots existants.

Tumeurs des organes génitaux
Des cas de tumeurs des ovaires ou d'autres organes de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant suivi plusieurs protocoles pour traiter l'infertilité.

Réactions allergiques
Des cas isolés de réactions allergiques non graves ont été rapportés sous Pergoveris. Si vous avez déjà eu ce type de réactions avec un médicament de même type, informez-en votre médecin avant d'utiliser Pergoveris.

Enfants et adolescents
L'utilisation de Pergoveris n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

Autres médicaments et Pergoveris
Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

N'utilisez pas Pergoveris avec d'autres médicaments lors d'une même injection. Vous pouvez utiliser Pergoveris en parallèle d'une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché, en effectuant des injections distinctes, si votre médecin vous l'a prescrit.

Grossesse et allaitement
N'utilisez pas Pergoveris si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Pergoveris contient du sodium
Pergoveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Pergoveris

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation de ce médicament

- Pergoveris s'administre par injection sous la peau (par voie sous-cutanée). Pour réduire au minimum l'irritation cutanée, il convient de choisir un site d'injection différent chaque jour.
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli de Pergoveris pour injecter le médicament.
- S'ils estiment que vous pouvez vous administrer Pergoveris sans danger, vous pourrez alors préparer et injecter vous-même le médicament à domicile.
- Si vous vous administrez Pergoveris vous-même, veuillez lire attentivement les « Instructions d'utilisation » et suivre les indications.

Quelle dose utiliser

Le schéma thérapeutique commence par la dose recommandée de Pergoveris contenant 150 unités internationales (UI) de follitropine alfa et 75 UI de lutropine alfa chaque jour.

- Selon votre réponse, votre médecin pourra décider d'ajouter une dose quotidienne d'une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché à votre injection de Pergoveris. Dans ce cas, la dose de follitropine alfa est habituellement augmentée de 37,5 UI à 75 UI, à intervalles de 7 ou 14 jours.
- Le traitement est poursuivi jusqu'à obtention de la réponse souhaitée, c'est-à-dire lorsque vous avez développé un follicule adéquat, tel que déterminé par l'échographie et les analyses de sang.
- Ceci peut prendre jusqu'à 5 semaines.

Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de choriogonadotropine humaine (hCG) 24 à 48 heures après votre dernière injection de Pergoveris. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même et le jour suivant l'injection de hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Dans ce cas, votre médecin vous donnera une dose plus faible de follitropine alfa pour le cycle suivant.

Si vous avez utilisé plus de Pergoveris que vous n'auriez dû

Les effets d'un surdosage avec Pergoveris ne sont pas connus ; néanmoins, la survenue d'un SHO n'est pas exclue. Toutefois, celui-ci ne peut se produire que si l'hCG est administrée (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »).

Si vous oubliez d'utiliser Pergoveris

N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables les plus graves

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous. Le médecin pourrait vous demander d'arrêter d'utiliser Pergoveris.

Réactions allergiques

Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements. Elles peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Vos ovaires peuvent avoir réagi de manière excessive au traitement et avoir développé de larges poches de liquide ou kystes (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent. Si cela se produit, le médecin devra vous examiner dès que possible.
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, des difficultés à respirer et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (il peut survenir chez au plus 1 patiente sur 100).
- Des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent rarement survenir (chez au plus 1 patiente sur 1 000).
- Des problèmes graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques), généralement associés à un SHO sévère, ont été observés dans de très rares cas. Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque. Dans de rares cas, ceci peut aussi survenir indépendamment du SHO (se reporter à la rubrique 2 sous le titre « Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) »).

Les autres effets indésirables incluent

Très fréquent (peut survenir chez plus d'1 patiente sur 10)

- poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- maux de tête
- réactions locales au point d'injection, par exemple douleur, démangeaison, hématome, œdème ou irritation

Fréquent (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10)

- diarrhée
- douleur mammaire
- nausées ou vomissements
- douleur abdominale ou pelvienne
- crampes abdominales ou ballonnements

Très rare (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10 000)

- votre asthme peut s'aggraver.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pergoveris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Une fois ouvert, le stylo prérempli peut être conservé pendant un maximum de 28 jours en dehors du réfrigérateur (à 25 °C). N'utilisez pas le reste de médicament encore présent dans votre stylo prérempli après 28 jours.

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

Après l'injection, jetez l'aiguille usagée avec précaution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pergoveris
Les substances actives sont la follitropine alfa et la lutropine alfa.

- Chaque stylo prérempli de Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL contient 900 UI (unités internationales) de follitropine alfa et 450 UI de lutropine alfa dans 1,44 mL, et peut délivrer six doses de Pergoveris 150 UI/75 UI.

Les autres composants sont :

- Saccharose, monochlorhydrate d'arginine, poloxamère 188, méthionine, phénol, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté et eau pour préparations injectables. De toutes petites quantités d'acide phosphorique concentré et d'hydroxyde de sodium sont ajoutées pour maintenir l'acidité (le pH) à un niveau adéquat.

Comment se présente Pergoveris et contenu de l'emballage extérieur
Pergoveris se présente sous la forme d'une solution injectable limpide, incolore à légèrement jaune, dans un stylo prérempli multidose :

- Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL est fourni en boîtes contenant 1 stylo prérempli multidose et 14 aiguilles jetables.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas

Fabricant
Merck Serono S.p.A, Via delle Magnolie 15 (Zona industriale), 70026 Modugno (Bari), Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Instructions d'utilisation

Pergoveris
(300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL

Solution injectable en stylo prérempli
Follitropine alfa/lutropine alfa

Table des matières

Informations importantes à propos du stylo prérempli de Pergoveris
Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de Pergoveris
Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de Pergoveris
Étape 1 Rassemblez le matériel
Étape 2 Préparez-vous pour l'injection
Étape 3 Fixez l'aiguille
Étape 4 Réglez la dose
Étape 5 Injectez la dose
Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection
Étape 7 Après l'injection
Étape 8 Conservation du stylo prérempli de Pergoveris
Journal de traitement du stylo prérempli de Pergoveris

Informations importantes à propos du stylo prérempli de Pergoveris

- Veuillez lire les instructions d'utilisation et la notice avant d'utiliser votre stylo prérempli de Pergoveris.
- Veillez à toujours suivre toutes les indications fournies dans ces instructions d'utilisation et lors de la formation par votre professionnel de santé car elles peuvent avoir changé par rapport à ce que vous connaissiez avant. Ces informations permettront d'éviter une administration incorrecte ou une infection due à une piqûre d'aiguille ou une blessure due à des bris de verre.
- Le stylo prérempli de Pergoveris est exclusivement prévu pour une injection sous-cutanée.
- N'utilisez le stylo prérempli de Pergoveris que si le professionnel de santé qui vous suit vous a montré comment l'utiliser correctement.
- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de stylos préremplis de Pergoveris dont vous aurez besoin pour toute la durée de votre traitement.
- Faites-vous l'injection à la même heure chaque jour.

- Le stylo est disponible en 3 présentations multidoses différentes :

(300 UI + 150 UI)/0,48 mL	• Contient 0,48 mL de solution de Pergoveris • Contient 300 UI de follitropine alfa et 150 UI de lutropine alfa.
(450 UI + 225 UI)/0,72 mL	• Contient 0,72 mL de solution de Pergoveris • Contient 450 UI de follitropine alfa et 225 UI de lutropine alfa.
(900 UI + 450 UI)/1,44 mL	• Contient 1,44 mL de solution de Pergoveris • Contient 900 UI de follitropine alfa et 450 UI de lutropine alfa.

Remarque :

- La dose maximale qui peut être réglée pour la présentation (300 UI + 150 UI)/0,48 mL est de 300 UI.
- La dose maximale qui peut être réglée pour les présentations (450 UI + 225 UI)/0,72 mL et (900 UI + 450 UI)/1,44 mL est de 450 UI.
- Le bouton de sélection de la dose vous permet d'atteindre la dose prévue en augmentant par paliers de 12,5 UI.

Consultez la notice pour plus d'informations sur la posologie recommandée et veillez à toujours utiliser la dose recommandée par le professionnel de santé qui vous suit.

- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspondent au nombre d'unités internationales, ou UI, et indiquent la dose de follitropine alfa. Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre d'UI de follitropine alfa que vous devez vous injecter chaque jour.
- Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** vous aideront à :

a. Régler la dose prescrite (figure 1).

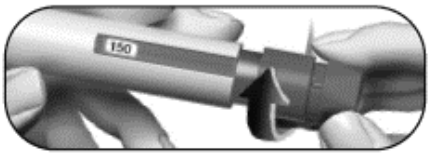


Fig. 1

b. Vérifier que l'injection a été effectuée dans sa totalité (figure 2).

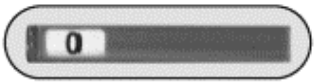


Fig. 2

c. Voir la dose restant à injecter avec un deuxième stylo (figure 3).

Fig. 3

- Retirez l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles.
Ne partagez pas le stylo et/ou les aiguilles avec une autre personne.
N'utilisez pas le stylo prérempli de Pergoveris s'il est tombé ou s'il est fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Comment utiliser le journal de traitement de votre stylo prérempli de Pergoveris

Un journal de traitement figure sur la dernière page. Utilisez le journal de traitement pour consigner la quantité injectée.
L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

- Notez le numéro du jour de traitement (colonne 1), la date (colonne 2) et l'heure de votre injection (colonne 3), ainsi que la contenance de votre stylo (colonne 4).
- Notez la dose qui vous a été prescrite (colonne 5).
- Vérifiez que vous avez correctement réglé la dose avant d'effectuer l'injection (colonne 6).
- Après l'injection, lisez la valeur indiquée dans la **fenêtre de confirmation de la dose**.
- Confirmez que vous avez reçu votre injection complète (colonne 7) ou notez la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** si elle n'est pas égale à « 0 » (colonne 8).
- Si nécessaire, poursuivez l'injection avec un deuxième stylo, en réglant la dose restante telle qu'indiquée dans la case « Quantité à régler pour une deuxième injection » (colonne 8).

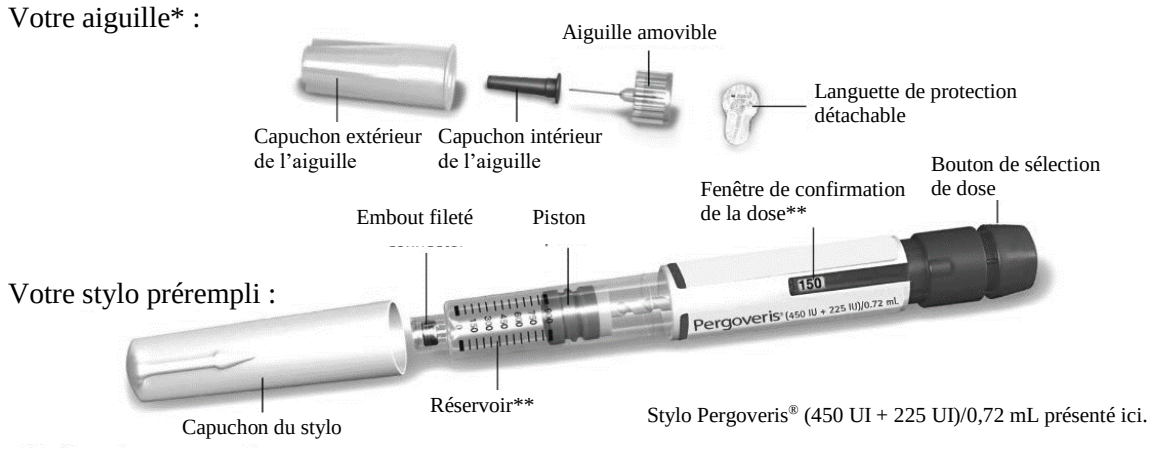
- Notez cette dose restante dans la case « **Quantité réglée à injecter** » sur la ligne suivante (colonne 6).

La consignation de vos injections quotidiennes dans votre journal de traitement vous permettra de vous assurer chaque jour que vous avez bien reçu la dose prescrite en totalité.

Exemple d'utilisation du journal de traitement avec un stylo de (450 UI + 225 UI)/0,72 mL :

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescrite	6 Fenêtre de confirmation de la dose Quantité réglée à injecter	7 Quantité à régler pour une deuxième injection 0	8
n°1	*10/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*150 UI/ 75 UI*	*150*	☑ si « 0 », injection terminée	☐ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
n°2	*11/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*150 UI/ 75 UI*	*150*	☑ si « 0 », injection terminée	☐ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
n°3	*12/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*225 UI/112,5 UI*	*225*	☐ si « 0 », injection terminée	☑ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .75..avec un nouveau stylo
n°3	*12/06*	19h00	*450 UI + 225 UI*	*N/A*	*75*	☑ si « 0 », injection terminée	☐ si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo

Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli de Pergoveris



* Image fournie à titre d'illustration uniquement.
** Les valeurs affichées dans la **fenêtre de confirmation de la dose** et sur le réservoir correspondent au nombre d'unités internationales (UI) de médicament.

Étape 1 Rassemblez le matériel

1.1 Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant utilisation afin que le médicament revienne à température ambiante.

N'utilisez pas de micro-ondes ou autre système chauffant pour réchauffer le stylo.

1.2. Préparez un endroit propre et une surface plane, comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.

1.3 Vous aurez également besoin des éléments suivants (non fournis dans la boîte) :

- Compresses imbibées d'alcool et collecteur d'aiguilles (figure 4)

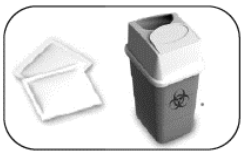


Fig. 4

1.4 Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les bien (figure 5).

1.5 Sortez le stylo prérempli de Pergoveris de la boîte en utilisant vos mains.

N'utilisez pas d'instruments pour cela car ils pourraient endommager le stylo.

Fig. 5

1.6 Vérifiez que le nom indiqué sur le stylo prérempli est bien Pergoveris.

1.7 Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo (figure 6).

N'utilisez pas le stylo prérempli de Pergoveris si la date de péremption est dépassée ou si le nom indiqué sur le stylo prérempli n'est pas Pergoveris.

Fig. 6

Étape 2 Préparez-vous pour l'injection

2.1 Retirez le capuchon du stylo (figure 7).

2.2 Vérifiez que le médicament est limpide, incolore et qu'il ne contient pas de particules.

N'utilisez pas le stylo prérempli si le médicament est trouble ou s'il a une couleur anormale, car cela pourrait provoquer une infection.

2.3 Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 8).

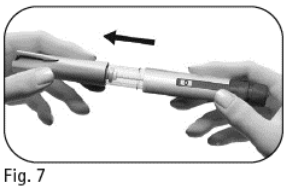


Fig. 7

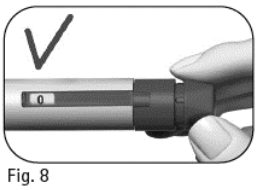


Fig. 8

Choisissez votre site d'injection :

2.4 Votre professionnel de santé vous aura montré les sites d'injection que vous pouvez utiliser au niveau du ventre (figure 9). Afin de limiter au maximum le risque d'irritation de la peau, changez de site d'injection tous les jours.

2.5 Nettoyez la peau au niveau du site d'injection en l'essuyant avec une compresse imbibée d'alcool.

Ne touchez pas la peau nettoyée et ne la recouvrez pas.

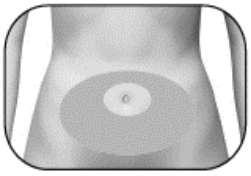


Fig. 9

Étape 3 Fixez l'aiguille

Important : Veillez à toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection.
La réutilisation des aiguilles pourrait provoquer une infection.

3.1 Prenez une aiguille neuve. Utilisez exclusivement les aiguilles « à usage unique » fournies.

3.2 Vérifiez que le capuchon extérieur de l'aiguille n'est pas endommagé.

3.3 Maintenez fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.

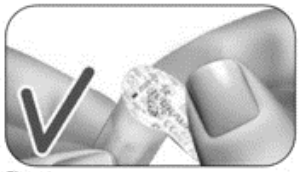


Fig. 10

3.4 Vérifiez que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée ni détachée et que la date de péremption n'est pas dépassée (figure 10).

3.5 Enlevez la languette de protection détachable (figure 11).

Fig. 11

N'utilisez pas l'aiguille si elle est endommagée, périmée ou si le capuchon extérieur de l'aiguille ou la languette de protection détachable sont endommagés ou détachés. L'utilisation d'aiguilles périmées ou dont la languette de protection ou le capuchon extérieur sont endommagés pourrait entraîner une infection. Dans ce cas, jetez-la dans le collecteur d'aiguilles et prenez une nouvelle aiguille.

3.6 Vissez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'embout fileté du stylo prérempli de Pergoveris jusqu'à sentir une légère résistance (figure 12).

Ne serrez pas trop fort car l'aiguille risquerait alors d'être difficile à retirer après l'injection.

3.7 Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement (figure 13).

3.8 Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard (figure 14).

Ne jetez pas le capuchon extérieur de l'aiguille car il permettra d'éviter les piqûres d'aiguille et les infections au moment de détacher l'aiguille du stylo prérempli.

3.9 Tenez le stylo prérempli de Pergoveris avec l'aiguille pointée vers le haut (figure 15).

3.10 Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le (figure 16).

Ne remettez pas le capuchon intérieur vert sur l'aiguille car cela pourrait entraîner une piqûre d'aiguille et une infection.

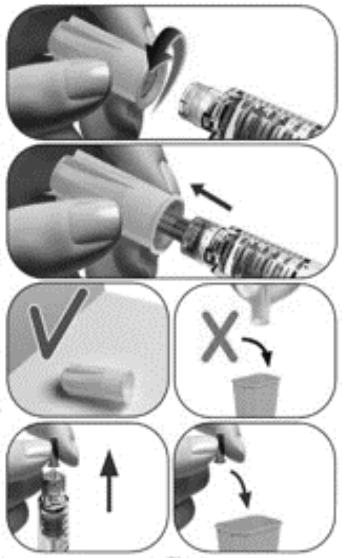


Fig. 12
Fig. 13
Fig. 14
Fig. 15
Fig. 16

3.11 Regardez si une (ou plusieurs) minuscule(s) gouttelette(s) de liquide se trouve(nt) à l'extrémité de l'aiguille.

Si	Alors
Vous utilisez un nouveau stylo	Vérifiez la présence d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille (figure 17). • Si vous voyez une minuscule gouttelette, passez à l'**étape 4, Réglez la dose**. • Si vous ne voyez pas de minuscule gouttelette à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité, vous devez suivre les étapes indiquées **sur la page suivante** afin d'éliminer l'air du dispositif.

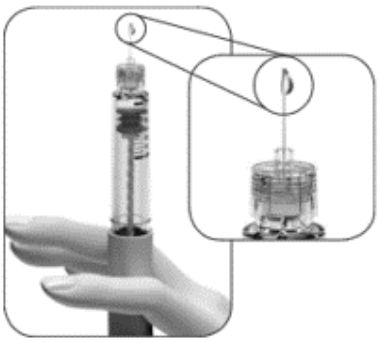


Fig. 17

Vous réutilisez un stylo	Il n'est PAS nécessaire de vérifier la présence d'une gouttelette. Passez directement à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si vous ne voyez pas de gouttelette(s) minuscule(s) à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité la première fois que vous utilisez un nouveau stylo :

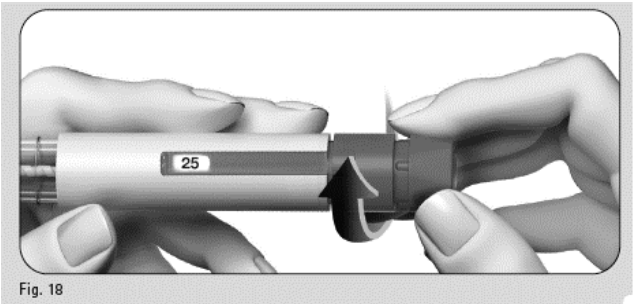


Fig. 18

1. Tournez doucement le bouton de sélection de la dose vers l'avant jusqu'à ce que le **chiffre « 25 »** s'affiche dans la **fenêtre de confirmation de la dose** (figure 18).
- Vous pouvez tourner le bouton de sélection dans le sens inverse si vous avez dépassé « 25 ».

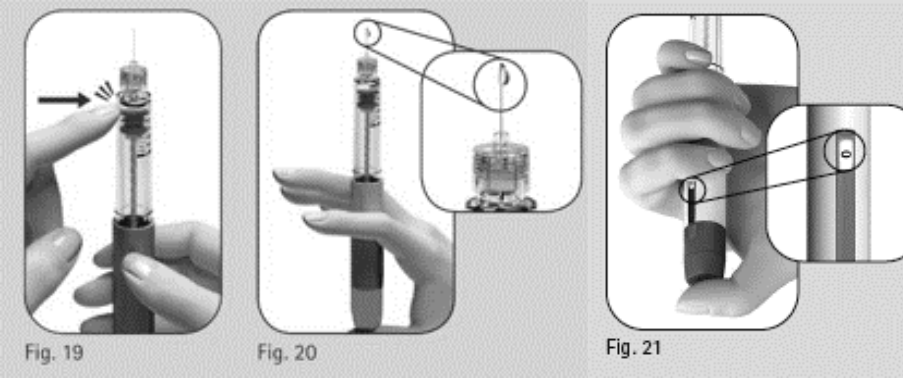


Fig. 19 Fig. 20 Fig. 21

2. Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
3. Tapotez doucement sur le réservoir (figure 19).
4. Poussez le bouton de sélection de la dose **aussi loin que possible**. Une gouttelette minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille (figure 20).
5. Vérifiez que la **fenêtre de confirmation de la dose** affiche bien « 0 » (figure 21).
6. Passez à l'**étape 4, Réglez la dose**.

Si aucune minuscule gouttelette n'apparaît, contactez votre professionnel de santé.

Étape 4 Réglez la dose

4.1 Tournez le bouton de sélection de la dose jusqu'à ce que la dose dont vous avez besoin s'affiche dans la fenêtre de confirmation de la dose.
- Exemple : si vous avez besoin d'une dose de 150 UI, assurez-vous que la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 150 » (figure 22). L'injection d'une quantité incorrecte de médicament pourrait affecter votre traitement.

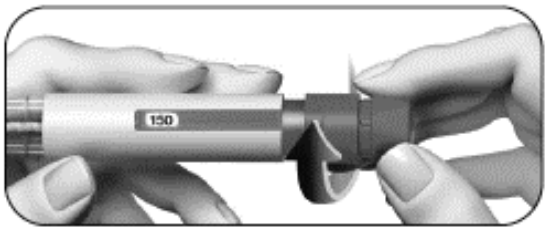


Fig. 22

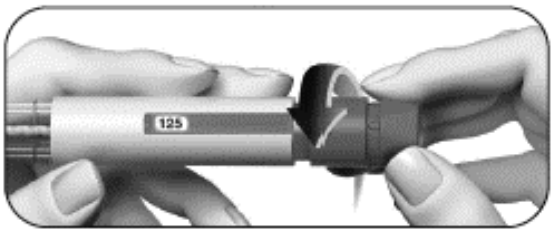


Fig. 23

- Tournez le bouton de sélection **vers l'avant** pour augmenter le réglage (figure 22).
- Vous pouvez tournez le bouton de sélection **vers l'arrière** si vous avez dépassé la dose prévue (figure 23).

4.2 Vérifiez que la valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** correspond bien à la **dose complète qui vous a été prescrite** avant de passer à l'étape suivante.

Étape 5 Injectez la dose

Important : injectez la dose comme vous l'a appris votre professionnel de santé.

5.1 Insérez lentement l'intégralité de l'aiguille dans la peau (figure 24).

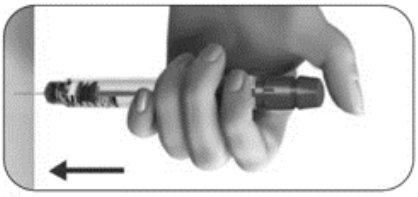


Fig. 24

5.2 Placez votre pouce au centre du bouton de sélection de dose. **Lentement, appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose** et maintenez-le enfoncé pour effectuer l'injection complète (figure 25).

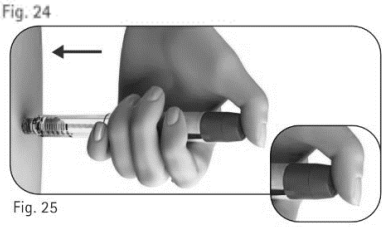


Fig. 25

Remarque : plus la dose est importante, plus il faut de temps pour l'injecter.

5.3 Maintenez le bouton enfoncé pendant un minimum de 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau (figure 26).
- La dose affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** doit alors retourner à « 0 ».
- Après un minimum de 5 secondes, retirez l'aiguille de la peau **tout en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé** (figure 27).
- Une fois l'aiguille sortie de la peau, relâchez le bouton de sélection de dose.

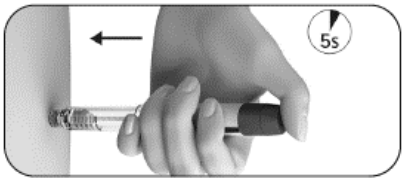


Fig. 26

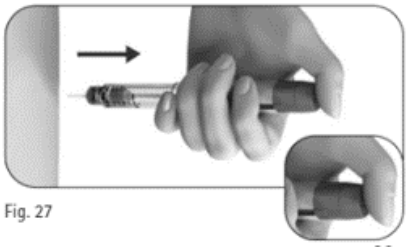


Fig. 27

Ne relâchez pas le bouton de sélection de dose avant d'avoir retiré l'aiguille de la peau.

Étape 6 Retirez l'aiguille après chaque injection

6.1 Placez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plane.

6.2 Tenez fermement le stylo prérempli de Pergoveris d'une main et faites glisser l'aiguille dans le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 28).

6.3 Pressez ensuite l'aiguille encapuchonnée contre une surface plane jusqu'à entendre un clic (figure 29).

6.4 Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille en tournant dans le sens inverse (figure 30).

6.5 Jetez l'aiguille usagée dans un collecteur d'aiguilles selon les précautions d'usage (figure 31). Manipulez l'aiguille avec précaution afin d'éviter de vous blesser.

Assurez-vous de **ne pas** réutiliser ni partager les aiguilles usagées.

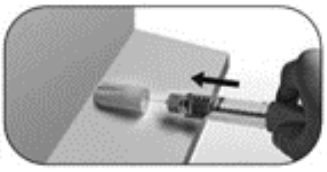


Fig. 28

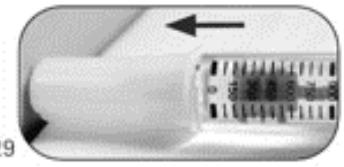


Fig. 29

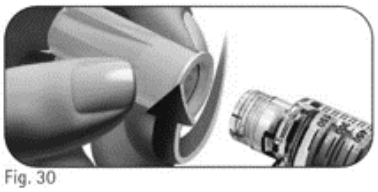


Fig. 30

Fig. 31

Étape 7 Après l'injection

7.1 Vérifiez que vous avez bien injecté la dose complètement :

- Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 » (figure 32).

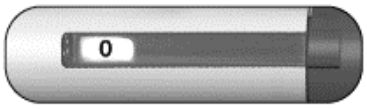


Fig. 32

Si la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 0 », vous avez reçu la dose complète.
Si un chiffre **supérieur à « 0 »** est affiché dans la fenêtre de confirmation de la dose, cela indique que le stylo prérempli de Pergoveris est vide. Vous n'avez pas reçu la totalité de la dose prescrite et vous devez suivre l'étape 7.2 ci-dessous.

7.2 Terminez une injection incomplète (uniquement si nécessaire) :

- La valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** indique la quantité manquante que vous devez injecter à l'aide d'un nouveau stylo. Dans l'exemple montré ici, la quantité manquante est de 50 UI (figure 33).
- Pour terminer l'injection de la dose avec un deuxième stylo, répétez les étapes 1 à 8.

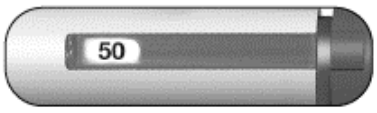


Fig. 33

Étape 8 Conservation du stylo prérempli de Pergoveris

8.1 Remettez le capuchon du stylo en place sur le stylo afin d'éviter une infection (figure 34).

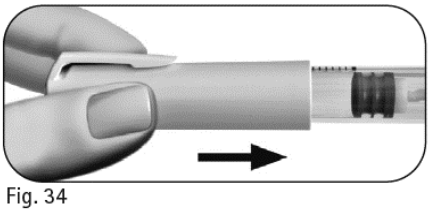


Fig. 34

8.2 Rangez le stylo en lieu sûr, dans son emballage d'origine, comme indiqué dans la notice.

8.3 Lorsque le stylo est vide, demandez à votre professionnel de santé comment le jeter.

Ne rangez pas le stylo en laissant l'aiguille fixée dessus car cela pourrait entraîner une infection.
Ne réutilisez pas le stylo prérempli de Pergoveris s'il est tombé, fissuré ou endommagé car vous pourriez vous blesser.

Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Journal de traitement du stylo prérempli de Pergoveris

1 Numéro du jour de traitement	2 Date	3 Heure	4 Contenance du stylo (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescrite	6 Fenêtre de confirmation de la dose Quantité réglée à injecter	7 Quantité à régler pour une deuxième injection 0	8
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo
	/	h				☐si « 0 », injection terminée	☐si différent de « 0 », 2e injection requise Injecter cette quantité .....avec un nouveau stylo

La dernière date à laquelle ces instructions d'utilisation ont été révisées est :