

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 décembre 2012

LUVERIS 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant de 1 ml (CIP : 354 964-3)

Boîte de 3 flacons de poudre + 3 flacons de solvant de 1 ml (CIP : 354 966-6)

Boîte de 10 flacons de poudre + 10 flacons de solvant de 1 ml (CIP : 354 967-2)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	lutotropine alpha
Code ATC (2011e)	G03GA07 (gonadotrophines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Luveris, en association avec une préparation à base d'hormone folliculo-stimulante (FSH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en hormone lutéinisante (LH) et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	29 novembre 2000 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou endocrinologie et/ou maladies métaboliques

Classement ATC	2011	
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G03	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
	G03G	Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation
	G03GA	Gonadotrophines
	G03GA07	Lutropine alpha

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12 janvier 2007 (JO du 4 avril 2008).

Précédent avis de la Commission de la transparence, du 4 octobre 2006 (réinscription) : le SMR de LUVERIS est important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Luveris, en association avec une préparation à base d'hormone folliculo-stimulante (FSH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en hormone lutéinisante (LH) et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l. ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données : deux publications d'études cliniques.

► Une étude comparative randomisée (2 :1) en double aveugle versus placebo dont le but était de confirmer l'efficacité de la lutropine alpha 75 UI dans l'induction de développement folliculaire chez des femmes ayant un déficit sévère en gonadotrophines¹.

Trente neuf patientes ayant une concentration sérique de LH <1,2 UI et de FSH <5,0 UI ont été incluses. Elles ont été traitées par lutropine alpha ou ont reçu un placebo, associés à de la follitropine alfa 150 UI.

Le critère de jugement principal était un critère composite : obtention d'un développement folliculaire adéquat, caractérisé par la présence d'au moins un follicule de diamètre moyen > 17 mm avec une concentration sérique préovulatoire de $E_2 \geq 400$ pmol/l le jour de l'injection de hCG et un taux de progestérone en milieu de phase lutéale ≥ 25 nmol/l. En ITT, 65,4% des patientes du groupe lutropine alpha et 15,4% des patientes du groupe placebo ont eu un développement folliculaire adéquat ($p=0,006$). Deux grossesses cliniques et deux naissances vivantes ont été obtenues, une dans chaque groupe.

► Une étude non comparative, extension en ouvert de l'étude précédente².

Au total, 31 patientes ont participé à cette étude. Pour un total de 54 cycles, un développement folliculaire adéquat (cf étude précédente) a été obtenu chez 27 patientes / 31 (87,1%). Seize grossesses cliniques ont été obtenues et 14 naissances vivantes.

Ces données confirment celles déjà disponibles.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Un syndrome d'hyperstimulation sévère sans hospitalisation dans le groupe placebo et une sortie d'essai consécutive à un rash dans le groupe lutropine alpha ont été enregistrés dans l'étude comparative, un syndrome d'hyperstimulation sévère avec hospitalisation a été enregistré dans l'étude ouverte.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe) :

Dans la section mise en garde et précautions d'emploi, la possibilité de crise aiguë en cas de porphyrie, de torsion de l'ovaire, grossesse multiple, fausse couche, grossesse ectopique, malformations congénitales, accidents thromboemboliques, tumeurs de l'appareil génital ont été ajoutées et le paragraphe concernant le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) a été complété.

Dans la section effets indésirables, considérés comme très rares, les réactions d'hypersensibilité légères à sévères y compris les réactions et chocs anaphylactiques et les accidents thromboembolique, généralement associé à un SHO sévère ont été ajoutés.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de cette spécialité.

¹ Shoham Z, Smith H *et al.* Recombinant LH (lutotropin alpha) for the treatment of hypogonadotropic women with profound LH deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of –efficacy study. *Clinical Endocrinology*. 2008;69: 471-478

² Kaufmann R, Dunn R *et al.* Recombinant human luteinizing hormone, lutropin alfa, for the induction of follicular development and pregnancy in profoundly gonadotrophin-deficient women. *Clinical Endocrinology*. 2007; 67: 563-478

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), LUVERIS n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'infertilité liée à un déficit sévère en LH et en FSH. et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte³.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, la place de LUVERIS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 4 octobre 2006 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▶ L'infertilité ne présente pas de caractère de gravité mais altère profondément la qualité de vie des couples.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention, en association avec une préparation à base de FSH.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUVERIS reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 100 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

³ Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines – Recommandations – Afssaps – actualisation 2007.

1
2
3
4

ANNEXE : modifications du RCP de LUVERIS

RCP 2006	RCP 18 mars 2011
4.1 Indications thérapeutiques	
Luveris, en association avec une préparation à base d'hormone folliculo-stimulante (FSH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l.	Luveris, en association avec une préparation à base d'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes <u>adultes</u> qui présentent un déficit sévère en <u>hormone lutéinisante</u> (LH) et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l
4.2 posologie et mode d'administration (ne figurent que les ajouts)	
	<p>Populations particulières</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Population âgée</i> Il n'y a pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Luveris dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de Luveris chez les patientes âgées n'ont pas été établies. - <i>Patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique</i> La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Luveris chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies. - <i>Population pédiatrique</i> Il n'y a pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Luveris dans la population pédiatrique.
4.3 Contre-indications	
<ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité aux gonadotrophines ou à l'un des excipients ; - carcinome ovarien, utérin ou mammaire ; - tumeur hypothalamique ou hypophysaire non traitée, active ; - hypertrophie ou kystes de l'ovaire, non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques ; - saignements gynécologiques d'étiologie inconnue. <p>Cf 4.4</p>	<ul style="list-style-type: none"> - une hypersensibilité aux gonadotrophines ou à l'un des excipients - un carcinome ovarien, utérin ou mammaire - une tumeur hypothalamique ou hypophysaire - une hypertrophie ou des kystes de l'ovaire, non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques et d'<u>étiologie inconnue</u> - des saignements gynécologiques d'étiologie inconnue <p>Luveris ne doit pas être utilisé quand il existe des circonstances rendant une grossesse normale impossible, par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance ovarienne primitive - malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse - fibromes utérins incompatibles avec une grossesse
4.4 Mises en garde et précautions d'emploi	
Avant d'entreprendre le traitement, un bilan de la stérilité du couple est nécessaire ainsi que la recherche d'éventuelles contre-indications à une grossesse. Ce médicament ne doit pas être utilisé lorsqu'une réponse efficace ne pourra pas être obtenue, par exemple : en cas d'insuffisance ovarienne, de	Avant d'entreprendre le traitement, un bilan de la stérilité du couple est nécessaire ainsi que la recherche d'éventuelles contre-indications à une grossesse. De plus, les patientes devront subir des examens portant sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne et l'hyperprolactinémie pour

RCP 2006	RCP 18 mars 2011
<p>malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse ou de fibromes utérins incompatibles avec une grossesse. Les examens porteront également sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperprolactinémie et les tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.</p> <p>Les traitements qui stimulent le développement folliculaire augmentent le risque d'hyperstimulation ovarienne car ils peuvent induire une réponse estrogénique excessive et un développement multifolliculaire.</p> <p>Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut devenir une complication grave, caractérisée par de larges kystes ovariens proches de la rupture. Une réponse ovarienne excessive au traitement provoque rarement une hyperstimulation significative, sauf si l'hCG est administrée pour induire l'ovulation. Il est par conséquent prudent de supprimer l'administration d'hCG dans de tels cas et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser des contraceptifs locaux pendant au moins 4 jours.</p> <p>Le suivi attentif de la réponse ovarienne, basé sur l'examen échographique, est recommandé juste avant et pendant le cycle de stimulation, particulièrement chez les patientes présentant des ovaires polykystiques.</p> <p>Chez les patientes qui reçoivent un traitement inducteur de l'ovulation, l'incidence des grossesses et des naissances multiples est accrue comparée au mode de conception naturelle.</p> <p>Afin de réduire les risques de SHO ou de grossesses multiples, il est recommandé de pratiquer des examens échographiques et des dosages d'estradiol. Chez les patientes anovulatoires, le risque de SHO est augmenté pour un taux sérique d'estradiol > 900 pg/ml (3 300 pmol/l) et la présence de plus de 3 follicules de diamètre supérieur ou égal à 14 mm.</p> <p>Le respect des posologies et schémas d'administration recommandés pour Luveris et la FSH ainsi que la surveillance stricte du traitement permettent de diminuer l'incidence de l'hyperstimulation ovarienne et des grossesses multiples.</p> <p>Les essais cliniques ont montré que le médicament augmentait la sensibilité ovarienne à la FSH. Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 UI ou 75 UI.</p> <p>Au cours des essais cliniques, aucun cas d'hypersensibilité à la lutropine alfa n'a été rapporté.</p> <p>Aucun essai clinique prospectif comparant l'association Luveris/FSH avec les gonadotrophines ménopausiques humaines (hMG) n'a été mené. Une comparaison avec des données historiques suggère que le taux d'ovulation obtenu avec Luveris/FSH est similaire à celui pouvant être obtenu avec les hMG.</p>	<p>lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.</p> <p>Chez les patientes atteintes de porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie, l'utilisation de Luveris peut augmenter le risque d'une crise aiguë. Une aggravation ou une première apparition de la maladie peut nécessiter l'arrêt du traitement.</p> <p><u>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)</u></p> <p>L'hypertrophie des ovaires à un certain degré est un effet attendu suite à une stimulation ovarienne contrôlée. Celle-ci s'observe plus fréquemment chez les femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans aucun traitement.</p> <p>Par rapport à une hypertrophie des ovaires non compliquée, le SHO est une complication qui peut se manifester avec des degrés de sévérité croissants. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, une concentration sérique élevée de stéroïdes sexuels, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner une accumulation de liquide dans les cavités péritonéale, pleurale, et plus rarement péricardique.</p> <p>Un SHO d'intensité légère peut inclure des douleurs abdominales, une gêne abdominale ainsi qu'un ballonnement ou une hypertrophie des ovaires. Un SHO d'intensité modérée peut en outre s'accompagner de nausées, de vomissements, de la présence à l'échographie d'une ascite ou d'une hypertrophie marquée des ovaires.</p> <p>Un SHO sévère inclut de plus des symptômes tels que : une hypertrophie sévère des ovaires, une prise de poids, une dyspnée ou une oligurie. Le bilan clinique peut mettre en évidence des signes cliniques tels qu'une hypovolémie, une hémococoncentration, des déséquilibres électrolytiques, une ascite, un épanchement pleural ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Très rarement, un SHO sévère peut s'accompagner de complications comme une torsion des ovaires ou des accidents thromboemboliques, telles qu'une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral ischémique ou un infarctus du myocarde.</p> <p>Les facteurs de risque de développement du SHO sont indépendamment le jeune âge, la maigreur, le syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, des taux sériques d'estradiol absolus élevés ou en augmentation rapide, ainsi que des antécédents de SHO, un grand nombre de follicules ovariens en développement et un grand nombre d'ovocytes récupérés lors de cycles d'assistance médicale à la procréation (AMP).</p> <p>Le respect des doses et des schémas d'administration recommandés pour Luveris et pour la FSH peuvent permettre de réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne. Il est recommandé de surveiller les cycles de stimulation par examen échographique ainsi que par le dosage de l'estradiol afin d'identifier précocement</p>

RCP 2006	RCP 18 mars 2011
	<p>les facteurs de risque.</p> <p>Certains résultats laissent supposer que l'hCG joue un rôle clé dans le déclenchement d'un SHO et que sa sévérité pourrait être plus élevée et sa durée plus longue en cas de grossesse. Par conséquent, en cas d'hyperstimulation ovarienne, il est recommandé de ne pas administrer l'hCG et de conseiller à la patiente de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser une contraception de type barrière pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (en 24 heures) ou sur une période de plusieurs jours et devenir médicalement grave ; aussi les patientes devront être suivies pendant au moins 2 semaines après l'administration d'hCG.</p> <p>En général, un SHO d'intensité légère ou modérée disparaît spontanément. En cas de SHO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines en cours, d'hospitaliser la patiente et de débiter un traitement approprié.</p> <p><u>Torsion de l'ovaire</u></p> <p>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. Il est possible de limiter les dommages causés à l'ovaire, dus à une réduction de l'apport sanguin, en effectuant un diagnostic précoce et en détordant immédiatement l'ovaire.</p> <p><u>Grossesse multiple</u></p> <p>Comparée à une conception naturelle, l'incidence des grossesses multiples est augmentée chez les patientes recevant un traitement inducteur de l'ovulation. La majorité des grossesses multiples sont gémellaires. Une grossesse multiple, spécialement celle de haut rang, entraîne un risque élevé de complications pour la mère et les nouveau-nés.</p> <p>Afin de réduire les risques de grossesses multiples de haut rang, il est recommandé de surveiller attentivement la réponse ovarienne.</p> <p>Chez les patientes ayant recours à une assistance médicale à la procréation (AMP), le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons implantés dans l'utérus, à leur qualité ainsi qu'à l'âge de la patiente.</p> <p><u>Fausse couche</u></p> <p>Le risque de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevé chez les patientes traitées dans le cadre d'une stimulation de la croissance folliculaire par induction de l'ovulation que dans le cas d'une conception naturelle.</p> <p><u>Grossesse ectopique</u></p>

RCP 2006	RCP 18 mars 2011
	<p>Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont exposées à un risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue par conception spontanée ou au moyen d'un traitement stimulant la fertilité. La prévalence des grossesses ectopiques après AMP est supérieure à celle de la population générale.</p> <p><u>Malformations congénitales</u></p> <p>La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. Ceci pourrait être dû à des facteurs parentaux (ex. âge de la mère, génétique), aux procédures d'AMP et aux grossesses multiples.</p> <p><u>Accidents thromboemboliques</u></p> <p>Chez les femmes souffrant ou ayant récemment souffert d'une maladie thromboembolique ou chez les femmes exposées aux facteurs de risque généralement reconnus d'accident thromboembolique, tels que les antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 Kg/m²), le traitement par gonadotrophines pourrait augmenter le risque d'aggravation ou de survenue de tels accidents. Chez ces femmes, il est nécessaire de déterminer si les bénéfices de l'administration de gonadotrophines sont supérieurs ou non aux risques éventuels. Il faut toutefois noter que la grossesse elle-même, ainsi que le SHO, sont également associés à un risque accru d'accidents thromboemboliques.</p> <p><u>Tumeurs de l'appareil génital</u></p> <p>Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez des femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux contre l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si le traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.</p>
4.8 Effets indésirables	
<p>a) Description générale :</p> <p>La lutropine alfa est utilisée pour stimuler le développement folliculaire en association avec la follitropine alfa. Dans ce contexte, il est difficile d'attribuer des effets indésirables à l'une des substances en particulier.</p> <p>Il existe de nombreuses données de tolérance en utilisation courante avec les médicaments d'origine urinaire humaine contenant de l'hormone lutéinisante humaine (hLH). Le profil de sécurité de Luveris devrait vraisemblablement être très proche de celui de la LH d'origine urinaire humaine, à l'exception des phénomènes d'hypersensibilité et des réactions au site d'injection.</p> <p>Lors d'un essai clinique, des réactions (ecchymoses, douleur, rougeur, prurit ou</p>	<p>Description générale :</p> <p>Luveris est utilisé pour stimuler le développement folliculaire en association avec la follitropine alfa. Dans ce contexte, il est difficile d'attribuer des effets indésirables à l'une des substances en particulier.</p> <p>Lors d'un essai clinique, des réactions au site d'injection, d'intensité légère et</p>

RCP 2006	RCP 18 mars 2011
<p>tuméfaction) au site d'injection, légères (7,4 %) et modérées (0,9 %), ont été rapportées. Aucune réaction grave au site d'injection n'a été rapportée. A ce jour, aucune réaction allergique systémique n'a été rapportée après administration de Luveris.</p> <p>Moins de 6 % des patientes traitées par Luveris ont présenté un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Aucun syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave n'a été rapporté (voir rubrique 4.4).</p> <p>Dans de rares cas, des accidents thromboemboliques, une torsion des annexes (complication de l'hypertrophie des ovaires) et un hémopéritoine ont été associés au traitement par gonadotrophine ménopausique humaine. Bien que ces événements indésirables n'aient pas été observés, il est possible qu'ils puissent survenir également avec Luveris.</p> <p>Une grossesse ectopique peut également survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire.</p> <p>b) Effets indésirables :</p> <p>La convention suivante a été utilisée pour déterminer la fréquence des effets indésirables (événement/nombre de patients) : très rare : < 1/10.000 ; rare : > 1/10.000, < 1/1.000 ; peu fréquent : > 1/1.000, < 1/100 ; fréquent : > 1/100, < 1/10 ; très fréquent : > 1/10.</p> <p>Après analyse, les effets indésirables suivants (présentés suivant un ordre décroissant de gravité au sein de chaque fréquence de groupe) peuvent être observés après l'administration de Luveris :</p> <p>Fréquents :</p> <p>Affections gastro-intestinales : nausées, douleur abdominale, douleur pelvienne.</p> <p>Affections des organes de reproduction et du sein : syndrome d'hyperstimulation ovarienne, kyste ovarien, douleur mammaire.</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration : céphalées, somnolence, réaction au site d'injection.</p> <p>Les effets indésirables rapportés sont en accord avec ceux rapportés avec les autres médicaments contenant de la hLH, à l'exception des réactions au site d'injection dont l'incidence était significativement moins élevée avec Luveris.</p>	<p>modérée (ecchymoses, douleur, rougeur, prurit ou tuméfaction) ont été rapportées respectivement dans 7,4 % et 0,9 % des injections. Aucune réaction d'intensité sévère au site d'injection n'a été rapportée.</p> <p>Moins de 6 % des patientes traitées par Luveris ont présenté un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Aucun syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave n'a été rapporté (voir rubrique 4.4).</p> <p>Dans de rares cas, une torsion des annexes (complication de l'hypertrophie des ovaires) et un hémopéritoine ont été associés au traitement par gonadotrophine ménopausique humaine. Bien que ces effets indésirables n'aient pas été observés, il est possible qu'ils puissent survenir également avec Luveris.</p> <p>Une grossesse ectopique peut également survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire.</p> <p>Effets indésirables</p> <p>Les définitions suivantes s'appliquent aux termes utilisés ci-après pour déterminer la fréquence des effets indésirables : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à < 1/10), Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à < 1/100), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à < 1/1000), Très rare (< 1/10 000)</p> <p>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</p> <p>Les effets indésirables suivants peuvent être observés après l'administration de Luveris :</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères y compris les réactions et chocs anaphylactiques.</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> Fréquent : maux de tête.</p> <p><u>Affections vasculaires</u> Très rare : accident thromboembolique, généralement associé à un SHO sévère.</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : douleurs abdominales, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhée.</p> <p><u>Affections des organes de la reproduction et du sein</u> Fréquent : SHO d'intensité légère ou modérée (y compris la symptomatologie associée), kystes ovariens, douleurs mammaires, douleurs pelviennes.</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent : réaction au site d'injection (par ex. douleur, érythème, hématome, gonflement et/ou irritation au site d'injection).</p>