



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 Janvier 2017

lutropine alfa

LUVERIS 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 354 964 3 0)

B/3 (CIP : 34009 354 966 6 9)

B/10 (CIP : 34009 354 967 2 0)

Laboratoire MERCK SERONO

Code ATC	G03GA07 (gonadotrophines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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	Date initiale (procédure centralisée): 29/11/2000 Rectificatif le 14/01/2013 : Mise à jour de l'information produit et harmonisation de l'information produit avec celle de Gonal-f® et celle de Pergoveris®. Rectificatif le 18/03/2014 : Mise à jour de l'information produit
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie obstétrique et/ou endocrinologie et/ou maladies métaboliques
Classification ATC	2016 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 G06GA07 Iutropine alfa

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12/01/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 19/12/2012, la Commission a considéré que le SMR de LUVERIS restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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 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 n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 29 novembre 2010 au 28 novembre 2013.).

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2016), 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 compte^{1,2}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19/12/2012, 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 19/12/2012 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.

► LUVERIS entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► 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.

¹ Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines – Recommandations – Afssaps – 2007.

² La prise en charge du couple infertile - Recommandations pour la pratique clinique – CNGOF - 2010

06 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.

ANNEXE

RCP de Luveris®, lors de la dernière évaluation par la Commission de la Transparence	RCP de Luveris® en vigueur
4.2 Posologie et mode d'administration Tout traitement par Luveris doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité. <u>Posologie</u> Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par Luveris en association avec la FSH est de développer un seul follicule de Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de choriogonadotrophine humaine (hCG). Luveris devra être administré en injections quotidiennes, en même temps que la FSH. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle. Luveris devra être administré en même temps que la follitropine alfa. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique. Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa (soit un flacon de Luveris) par jour, avec 75 à 150 UI de FSH. Des essais cliniques ont montré que Luveris augmentait la sensibilité ovarienne à la follitropine alfa. 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. 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 5000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de Luveris et de FSH. 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 (IIU) peut être pratiquée. Un soutien de phase lutéale peut être envisagé, étant donné que le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après 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 dose de FSH inférieure à celle du cycle abandonné. <u>Populations particulières</u> <u>Population âgée</u> Il n'y a pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Luveris dans la	4.2 Posologie et mode d'administration Tout traitement par Luveris doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité. <u>Posologie</u> Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par Luveris en association avec la FSH est de développer un seul follicule de Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de choriogonadotrophine humaine (hCG). Luveris devra être administré en injections quotidiennes, en même temps que la FSH. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle. Luveris devra être administré en même temps que la follitropine alfa. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique. Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa (soit un flacon de Luveris) par jour, avec 75 à 150 UI de FSH. Des essais cliniques ont montré que Luveris augmentait la sensibilité ovarienne à la follitropine alfa. 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. 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 5000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de Luveris et de FSH. 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 (IIU) peut être pratiquée. Un soutien de phase lutéale peut être envisagé, étant donné que le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après 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 dose de FSH inférieure à celle du cycle abandonné. <u>Populations particulières</u> <u>Population âgée</u> 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

population âgée. La sécurité et l'efficacité de Luveris chez les patientes âgées n'ont pas été établies.

Patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Luveris chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Luveris dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Luveris s'administre par voie sous-cutanée. La poudre doit être reconstituée, immédiatement avant l'emploi, avec le solvant fourni.

L'auto-injection de ce médicament ne doit être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.

4.3 Contre-indications

Luveris est contre-indiqué chez les patientes présentant :

- 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'étiologie inconnue
- des saignements gynécologiques d'étiologie inconnue

Luveris ne doit pas être utilisé quand il existe des circonstances rendant une grossesse normale impossible, par exemple :

- insuffisance ovarienne primitive
- malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse
- fibromes utérins incompatibles avec une grossesse

4.4 Mises en garde spéciales 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. De plus, les patientes devront subir des examens portant sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne et l'hyperprolactinémie

âgées n'ont pas été établies.

Insuffisances rénale et hépatique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Luveris chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Luveris dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Luveris s'administre par voie sous-cutanée. La première injection de Luveris doit être effectuée sous surveillance médicale directe. La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'emploi avec le solvant fourni. L'auto-administration de ce médicament ne doit être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Luveris est contre-indiqué chez les patientes présentant :

- une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
-
- une tumeur hypothalamique ou hypophysaire
- une hypertrophie ou des kystes de l'ovaire, non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue
- des saignements gynécologiques d'étiologie inconnue
- un carcinome ovarien, utérin ou mammaire

Luveris ne doit pas être utilisé quand il existe des circonstances rendant une grossesse normale impossible, par exemple :

- insuffisance ovarienne primitive
- malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse
- fibromes utérins incompatibles avec une grossesse

4.4 Mises en garde spéciales 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. De plus, les patientes devront subir des examens portant sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne et l'hyperprolactinémie pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.

Porphyrisme

Chez les patientes atteintes de porphyrie ou ayant des antécédents

pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits. 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.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

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.

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.

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.

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.

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).

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

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.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

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.

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.

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.

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.

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).

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 les facteurs de risque.

Certains résultats laissent supposer que l'hCG joue un rôle clé dans le

stimulation par examen échographique ainsi que par le dosage de l'estradiol afin d'identifier précocement les facteurs de risque.

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.

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.

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. Il est possible de limiter les dommages causés à l'ovaire, dus à une réduction de l'apport sanguin, par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate de l'ovaire.

Grossesse multiple

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.

Afin de réduire les risques de grossesses multiples de haut rang, il est recommandé de surveiller attentivement la réponse ovarienne.

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.

Fausse couche

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.

Grossesse ectopique

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.

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.

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. Il est possible de limiter les dommages à l'ovaire, causés par une réduction de l'apport sanguin, par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate de l'ovaire.

Grossesse multiple

Comparée à une conception naturelle, l'incidence de grossesses et de naissances 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.

Afin de réduire le risque de grossesse multiple de haut rang, il est recommandé de surveiller attentivement la réponse ovarienne.

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.

Fausse couche

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.

Grossesse ectopique

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

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.

Malformations congénitales

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.

Accidents thromboemboliques

Chez les femmes souffrant ou ayant récemment souffert d'une maladie thromboembolique ou chez les femmes exposées aux facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, tels que les antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle $> 30 \text{ Kg/m}^2$), 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.

Tumeurs de l'appareil génital

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.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Luveris.

Luveris ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres médicaments, excepté avec la follitropine alfa. Des études ont montré que l'administration simultanée de ces deux médicaments ne modifiait pas significativement l'activité, la stabilité, les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques des substances actives.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'indication pour l'utilisation de Luveris pendant la grossesse.

Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées

prévalence des grossesses ectopiques après AMP est supérieure à celle de la population générale.

Malformations congénitales

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.

Accidents thromboemboliques

Chez les femmes souffrant ou ayant récemment souffert d'une maladie thromboembolique ou chez les femmes exposées aux facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, tels que les antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$), 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.

Tumeurs de l'appareil génital

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 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.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Luveris ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres médicaments, excepté avec la follitropine alfa. Des études ont montré que l'administration simultanée de ces deux médicaments 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 pour l'utilisation de Luveris pendant la grossesse.

Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable des gonadotrophines sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal après une stimulation ovarienne contrôlée. Aucun

n'indiquent aucun effet indésirable des gonadotrophines sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal après une stimulation ovarienne contrôlée. Aucun effet tératogène de Luveris n'a été observé lors des études chez l'animal. En cas d'exposition pendant la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour pouvoir exclure un effet tératogène de Luveris.

Allaitement

Luveris n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fécondité

Luveris est indiqué pour la stimulation du développement folliculaire en association avec la FSH (voir rubrique 4.1).

4.8 Effets indésirables

Description générale :

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.

Lors d'un essai clinique, des réactions au site d'injection, d'intensité légère et 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.

Moins de 6 % des patientes traitées par Luveris ont présenté un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Aucun SHO grave n'a été rapporté (voir rubrique 4.4).

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.

Une grossesse ectopique peut également survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire.

Effets indésirables

Les définitions suivantes s'appliquent aux termes utilisés ci-après pour déterminer la fréquence des effets indésirables :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants peuvent être observés après l'administration

effet tératogène de Luveris n'a été observé lors des études chez l'animal. En cas d'exposition pendant la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour pouvoir exclure un effet tératogène de Luveris.

Allaitement

Luveris n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Luveris est indiqué pour la stimulation du développement folliculaire en association avec la FSH (voir rubrique 4.1).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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.

Lors d'un essai clinique, des réactions au site d'injection, d'intensité légère et 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.

Moins de 6 % des patientes traitées par Luveris ont présenté un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Aucun SHO grave n'a été rapporté (voir rubrique 4.4).

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.

Une grossesse ectopique peut également survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire.

Liste des effets indésirables

Les définitions suivantes s'appliquent aux termes utilisés ci-après pour déterminer la fréquence des effets indésirables : 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).

Les effets indésirables suivants peuvent être observés après l'administration de Luveris :

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères y compris les réactions et chocs anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête.

Affections vasculaires

de Luveris :

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères y compris les réactions et chocs anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête.

Affections vasculaires

Très rare : accident thromboembolique, généralement associé à un SHO sévère.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhée.

Affections des organes de la reproduction et du sein

Fréquent : SHO d'intensité légère ou modérée (y compris la symptomatologie associée), kystes ovariens, douleurs mammaires, douleurs pelviennes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : réaction au site d'injection (par ex. douleur, érythème, hématome, gonflement et/ou irritation au site d'injection).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, code ATC : G03GA07

La lutropine alfa est une hormone lutéinisante humaine recombinante, une glycoprotéine composée de 2 sous-unités α et β liées de façon non covalente. L'hormone lutéinisante (LH) se fixe aux cellules de la thèque (et de la granulosa) de l'ovaire et aux cellules de Leydig du testicule, par l'intermédiaire d'un récepteur commun avec la choriogonadotropine humaine (hCG). Ce récepteur commun LH/CG appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G ; en particulier, il comporte un large domaine extracellulaire. *In vitro*, l'affinité de liaison de la hLH recombinante pour le récepteur LH/CG des cellules de Leydig tumorales (MA-10) est intermédiaire entre celle de l'hCG et celle de la LH hypophysaire humaine, mais du même ordre de grandeur.

Au niveau ovarien, pendant la phase folliculaire, la LH stimule la sécrétion d'androgènes par les cellules thécales ; ces androgènes servent de substrat

Très rare : accident thromboembolique, généralement associé à un SHO sévère.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhée.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : SHO d'intensité légère ou modérée (y compris la symptomatologie associée), kyste ovarien, douleurs mammaires, douleurs pelviennes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : réaction au site d'injection (par ex. douleur, érythème, hématome, gonflement 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.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, code ATC : G03GA07

La lutropine alfa est une hormone lutéinisante humaine recombinante (**r-hLH**), une glycoprotéine composée de 2 sous-unités α et β liées de façon non covalente. L'hormone lutéinisante (LH) se fixe aux cellules de la thèque (et de la granulosa) de l'ovaire et aux cellules de Leydig du testicule, par l'intermédiaire d'un récepteur commun avec la choriogonadotropine humaine (hCG). Ce récepteur commun LH/CG appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G ; en particulier, il comporte un large domaine extracellulaire. *In vitro*, l'affinité de liaison de la hLH recombinante pour le récepteur LH/CG des cellules de Leydig tumorales (MA-10) est intermédiaire entre celle de l'hCG et celle de la LH hypophysaire humaine, mais du même ordre de grandeur.

Au niveau ovarien, pendant la phase folliculaire, la LH stimule la sécrétion d'androgènes par les cellules thécales ; ces androgènes servent de substrat à l'aromatase, enzyme des cellules de la granulosa, pour la production d'estradiol, nécessaire au développement folliculaire induit par la FSH. En milieu de cycle, le pic de LH déclenche la formation du corps jaune et l'ovulation. Après l'ovulation, la LH stimule la production de progestérone dans le corps jaune, en augmentant la transformation du cholestérol en prégnénolone.

Dans le cadre de la stimulation du développement folliculaire chez les

à l'aromatase, enzyme des cellules de la granulosa, pour la production d'estradiol, nécessaire au développement folliculaire induit par la FSH. En milieu de cycle, le pic de LH déclenche la formation du corps jaune et l'ovulation. Après l'ovulation, la LH stimule la production de progestérone dans le corps jaune, en augmentant la transformation du cholestérol en prégnénolone.

Dans le cadre de la stimulation du développement folliculaire chez les femmes anovulatoires présentant un déficit en LH et en FSH, l'administration de lutropine alfa a essentiellement pour effet d'augmenter la sécrétion d'estradiol par les follicules, dont la croissance est stimulée par la FSH.

Au cours des essais cliniques, les patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l (mesuré par dosage centralisé). Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Dans ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la lutropine alfa a été étudiée chez des femmes volontaires présentant une désensibilisation hypophysaire, à des doses allant de 75 UI à 40 000 UI.

Le profil pharmacocinétique de la lutropine alfa est analogue à celui de la LH extraite des urines humaines.

Après administration intraveineuse, la lutropine alfa se distribue rapidement avec une demi-vie initiale d'environ 1 heure et s'élimine avec une demi-vie terminale d'environ 10 à 12 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 10 à 14 litres. 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. La clairance totale est d'environ 2 litres par heure et moins de 5 % de la dose sont excrétés dans les urines. Le temps de résidence moyen est d'environ 5 heures.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est d'environ 60 % ; la demi-vie terminale est légèrement allongée. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est comparable après administration unique et répétée de Luveris et l'accumulation de la lutropine alfa est minime. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la follitropine alfa en cas d'administration simultanée des deux produits.

femmes anovulatoires présentant un déficit en LH et en FSH, l'administration de lutropine alfa a essentiellement pour effet d'augmenter la sécrétion d'estradiol par les follicules, dont la croissance est stimulée par la FSH.

Au cours des essais cliniques, les patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l (mesuré dans un seul laboratoire). Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Dans ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la lutropine alfa a été étudiée chez des femmes volontaires présentant une désensibilisation hypophysaire, à des doses allant de 75 UI à 40 000 UI. Le profil pharmacocinétique de la lutropine alfa est analogue à celui de la LH extraite des urines humaines.

Absorption

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est d'environ 60 %.

Distribution

Après administration intraveineuse, la lutropine alfa est distribuée rapidement avec une demi-vie initiale d'environ 1 heure. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 10 à 14 litres. Le temps de résidence moyen est d'environ 5 heures.

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. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est comparable après administration unique et répétée de Luveris et l'accumulation de la lutropine alfa est minime. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la follitropine alfa en cas d'administration simultanée des deux produits.

Une étude comparative entre la formulation enregistrée sous forme de poudre et de solvant et la solution injectable a montré que ces 2 formulations sont bioéquivalentes.

Elimination

Après administration sous-cutanée de Luveris, la lutropine alfa s'élimine avec une demi-vie terminale d'environ 10 à 12 heures. Après administration sous-cutanée, la demi-vie terminale est légèrement allongée. La clairance totale est d'environ 2 litres par heure et moins de 5 % de la dose sont excrétés dans les urines.

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Saccharose

Phosphate disodique dihydraté

Une étude comparative entre la formulation enregistrée sous forme de poudre et de solvant et la solution injectable a montré que ces 2 fromulations sont bioéquivalentes.

6.1 Liste des excipients

Saccharose

Phosphate disodique dihydraté

Phosphate monosodique monohydraté

Polysorbate 20

Acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Méthionine

Azote

Solvant : eau pour préparation injectable

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre est conditionnée en flacons de 3 ml, en verre neutre incolore (type I). Les flacons sont fermés par un bouchon en bromobutyle, protégé par un opercule en aluminium et un capuchon amovible. Le solvant est conditionné en flacons de 2 ou 3 ml, en verre neutre incolore (type I), munis d'un bouchon en caoutchouc téfloné, ou en ampoules de 2 ml, en verre neutre incolore (type I).

Ce médicament est fourni en boîtes de 1, 3 ou 10 flacons, accompagnés du nombre correspondant de flacons ou d'ampoules de solvant. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Phosphate monosodique monohydraté

Polysorbate 20

Acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

L-méthionineAzote

Solvant :

Eau pour préparation injectable

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre est conditionnée en flacons de 3 ml, en verre neutre incolore (type I). Les flacons sont fermés par un bouchon en bromobutyle, protégé par une bague d'étanchéité en aluminium et un opercule amovible. Le solvant est conditionné en flacons de 2 ou 3 ml, en verre neutre incolore (type I), munis d'un bouchon en caoutchouc téfloné, ou en ampoules de 2 ml, en verre neutre incolore (type I).

Boîtes de 1, 3 ou 10 flacons, accompagnés du nombre correspondant de flacons ou d'ampoules de solvant. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.