Ovitrelle

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ovitrelle 250 microgrammes/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 250 microgrammes de choriogonadotropine alfa* (équivalant à environ 6 500 UI) dans 0,5 mL de solution.

* gonadotropine chorionique humaine recombinante (r-hCG) produite dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution limpide incolore à légèrement jaune.
Le pH de la solution est de 7,0 ± 0,3 et son osmolalité est de 250 à 400 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ovitrelle est indiqué dans le traitement :

- des femmes adultes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation (AMP) telle que la fécondation *in vitro* (FIV) : Ovitrelle est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

- des femmes adultes anovulatoires ou oligo-ovulatoires : Ovitrelle est administré pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires après stimulation de la croissance folliculaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ovitrelle doit être effectué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

Posologie

La dose maximale est de 250 microgrammes. Le schéma thérapeutique suivant doit être utilisé :

- Femmes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation (AMP) telle que la fécondation *in vitro* (FIV) :

1 seringue préremplie d'Ovitrelle (250 microgrammes) est administrée 24 à 48 heures après la dernière administration d'hormone folliculo–stimulante (FSH) ou de gonadotropine ménopausique humaine (hMG), c'est-à-dire lorsqu'une croissance folliculaire adéquate est obtenue.

- Femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires :

1 seringue préremplie d'Ovitrelle (250 microgrammes) est administrée 24 à 48 heures après obtention d'une croissance folliculaire adéquate. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'injection d'Ovitrelle.

Populations particulières

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

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Ovitrelle dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée. L'auto-injection d'Ovitrelle ne devra être réalisée que par des patientes correctement entraînées et conseillées par une personne compétente.
Ovitrelle est à usage unique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Tumeurs de l'hypothalamus ou de l'hypophyse
- Hypertrophie ovarienne ou kystes sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques
- Saignements gynécologiques d'étiologie indéterminée
- Carcinome de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
- Accidents thromboemboliques évolutifs

Ovitrelle ne doit pas être utilisé dans les situations où une réponse efficace ne peut être obtenue, par exemple :

- insuffisance ovarienne primaire
- malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse
- fibrome utérin incompatible avec une grossesse
- femmes ménopausées

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

Avant de commencer le traitement, les couples infertiles devront subir des examens et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie et l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperprolactinémie et les tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.

On ne dispose d'aucune expérience clinique concernant l'utilisation d'Ovitrelle pour le traitement d'autres affections (comme l'insuffisance du corps jaune ou les affections masculines) ; par conséquent, l'utilisation d'Ovitrelle pour le traitement de ces affections n'est pas indiquée.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

L'hypertrophie des ovaires à un certain degré est un effet attendu à la suite d'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 et une distension abdominale, ainsi qu'une hypertrophie des ovaires. Un SHO d'intensité modérée peut en outre s'accompagner de nausées, de vomissements, de la présence d'une ascite à l'échographie 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 hémoconcentration, 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 indépendants de développement d'un SHO comprennent un jeune âge, une maigreur, un 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'AMP.

Le respect des doses et des schémas d'administration recommandés pour Ovitrelle 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 de repérer 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, si des signes d'hyperstimulation ovarienne apparaissent, 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, d'hospitaliser la patiente et de débuter un traitement approprié.

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. Les grossesses multiples, spécialement celles de haut rang, entraînent 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 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 pour induction de l'ovulation ou AMP que dans le cas d'une conception naturelle.

Grossesse extra-utérine

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont exposées à un risque élevé de grossesse extra-utérine, que la grossesse ait été obtenue par conception naturelle 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 suite à l'AMP peut être légèrement plus élevée que suite à une conception naturelle. Ceci pourrait être dû, vraisemblablement, aux différences liées aux caractéristiques parentales (p. ex., âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à l'incidence accrue des grossesses multiples.

Accident thromboembolique

Chez les femmes récemment affectées par une maladie thromboembolique ou celles présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accident thromboembolique, comme des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par les gonadotropines peut accroître encore le risque d'aggravation ou de survenue de ces accidents. Chez ces femmes, les bénéfices de l'administration de gonadotropines doivent être évalués au regard des risques. Il est à noter, cependant, 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.

Interférences avec les analyses sérologiques ou d'urine

Jusqu'à 10 jours après l'administration, Ovitrelle peut interférer avec le dosage immunologique d'hCG sérique ou urinaire, conduisant potentiellement à des résultats faux-positifs au test de grossesse.
Les patientes doivent en être averties.

Teneur en sodium

Ce médicament 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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Ovitrelle. Cependant, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été rapportée lors de traitements par hCG.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune indication pour l'utilisation d'Ovitrelle pendant la grossesse. Les données relatives à un nombre limité d'expositions pendant la grossesse n'ont mis en évidence aucune augmentation du risque de malformation ou de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né. Aucune étude des fonctions de reproduction avec la choriogonadotropine alfa n'a été effectuée chez l'animal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Allaitement

L'utilisation d'Ovitrelle pendant l'allaitement n'est pas indiquée. Il n'y a aucune donnée sur l'excrétion de la choriogonadotropine alfa dans le lait.

Fertilité

L'utilisation d'Ovitrelle est indiquée en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).

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

Ovitrelle 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

Au cours d'essais comparatifs avec différentes doses d'Ovitrelle, le SHO a été considéré comme associé à la dose administrée d'Ovitrelle. Un SHO a été observé chez approximativement 4 % des patientes traitées par Ovitrelle. Moins de 0,5 % des patientes ont présenté un SHO sévère (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

Les fréquences décrites ci-dessous répondent aux définitions 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 légères à sévères, y compris éruption cutanée, réactions et choc anaphylactiques

Affections du système nerveux
Fréquent : céphalées

Affections vasculaires
Très rare : thromboembolisme (associé ou non à un SHO)

Affections gastro-intestinales
Fréquent : douleur abdominale, distension abdominale, nausées, vomissements
Peu fréquent : gêne abdominale, diarrhée

Affections des organes de reproduction et du sein
Fréquent : SHO léger ou modéré
Peu fréquent : SHO sévère

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent : réactions 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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 BRUXELLES
Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg/Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Surdosage

Les effets du surdosage d'Ovitrelle ne sont pas connus. Néanmoins, la survenue d'un SHO est possible en cas de surdosage d'Ovitrelle (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotropines, Code ATC : G03GA08.

Mécanisme d'action

Ovitrelle est un médicament composé de choriogonadotropine alfa produite par des techniques d'ADN recombinant. Sa séquence d'acides aminés est identique à celle de l'hCG urinaire. La choriogonadotropine se lie aux cellules de la thèque (et de la granulosa) de l'ovaire, par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire commun avec l'hormone lutéinisante, le récepteur LH/hCG.

Effets pharmacodynamiques

L'activité pharmacodynamique principale chez la femme est la reprise de la méiose de l'ovocyte, la rupture folliculaire (ovulation), la formation du corps jaune et la production de progestérone et d'œstradiol par le corps jaune.

Chez la femme, la choriogonadotropine agit comme substitut de libération de l'hormone lutéinisante et déclenche l'ovulation.

Ovitrelle est utilisé pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation précoce, après utilisation de médicaments stimulant la croissance folliculaire.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les études comparatives, l'administration d'une dose de 250 microgrammes d'Ovitrelle était aussi efficace qu'une dose de 5 000 UI et de 10 000 UI d'u-hCG pour induire la maturation folliculaire finale et la lutéinisation dans les techniques d'assistance médicale à la procréation et aussi efficace qu'une dose de 5 000 UI d'u-hCG pour l'induction de l'ovulation.

Jusqu'à présent, il n'y a aucun signe de développement d'anticorps vis-à-vis d'Ovitrelle chez l'homme. Une exposition répétée à Ovitrelle n'a été étudiée que chez les hommes. La recherche clinique chez les femmes dans les indications d'AMP et d'anovulation a été limitée à un cycle de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie intraveineuse, la choriogonadotropine alfa a une demi-vie de distribution dans le liquide extracellulaire d'environ 4,5 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre et la clairance totale sont respectivement de 6 L et 0,2 L/h. Aucune donnée ne suggère que la choriogonadotropine alfa soit métabolisée et excrétée d'une façon différente de l'hCG endogène.

Après administration par voie sous-cutanée, la choriogonadotropine alfa est éliminée avec une demi-vie terminale d'environ 30 heures et la biodisponibilité absolue est d'environ 40 %.

Une étude comparative entre la forme lyophilisée et la forme liquide montre une bioéquivalence de ces deux formulations.

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. Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée. Ceci est justifié par la nature protéique de la substance active et les essais de génotoxicité qui n'ont rien révélé.

Aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Méthionine
Poloxamer 188
Acide phosphorique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.
Après ouverture, le médicament doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité a été démontrée entre 2°C et 8°C pendant 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). À conserver dans l'emballage extérieur d'origine. Pendant sa durée de conservation, la solution peut être conservée jusqu'à 30 jours à une température ne dépassant pas 25°C sans être remise au réfrigérateur durant cette période, et doit être jetée, si non utilisée, à l'issue de ces 30 jours.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 mL de solution dans une seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc d'halobutyle) et d'un piston (plastique), avec une aiguille (inoxydable) – boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seule une solution limpide, dépourvue de particules, doit être utilisée.
À usage unique.

L'auto-injection d'Ovitrelle ne devra être réalisée que par des patientes correctement entraînées et conseillées par une personne compétente.

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/1/00/165/007

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

Date de première autorisation : 2 février 2001
Date du dernier renouvellement : 2 février 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2021

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