

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**LUTREPULSE[®]**

Acétate de gonadoréline pour injection

Flacon de 3,2 mg

(chlorure de sodium 0,9% pour injection (USP) (diluant)

Pour utilisation sous-cutanée (SC) seulement

Agent ovulatoire

Ferring Inc.
200 Yorkland Blvd.
Suite 500
North York, Ontario
M2J 5C1

Date de révision : 17 mai
2016.

Numéro de contrôle de la présentation : 187199

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE.....	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
CONSERVATION ET STABILITE	25
PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	35
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATRICES	 38

PrLUTREPULSE®

Acétate de gonadoréline pour injection 3,2 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Administration parentérale sous-cutanée (SC)	Flacon de 10mL contenant 3,2 mg sous forme de poudre stérile lyophilisée	Mannitol Acide chlorhydrique 10%
Administration parentérale sous-cutanée (SC)	Flacon de 10 mL contenant du chlorure de sodium 0,9 %	Mannitol Acide chlorhydrique 10%

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'utilisation de LUTREPULSE (acétate de gonadoréline) est indiquée pour l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire.

Diagnostic différential

Un diagnostic adéquat est essentiel pour le traitement efficace avec LUTREPULSE. Il est nécessaire d'établir que l'aménorrhée hypothalamique ou l'hypogonadisme est bien secondaire à une déficience dans la quantité ou la fonction pulsatile de la GnRH endogène. Le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique ou d'hypogonadisme est basé sur l'exclusion des autres causes possibles de la dysfonction, car il n'existe en ce moment aucune technique pratique permettant d'évaluer directement la fonction hypothalamique. Avant de commencer le traitement avec LUTREPULSE, le médecin doit éliminer la possibilité des désordres (autres que les anomalies de la sécrétion de la GnRH) susceptibles de provoquer une aménorrhée et qui touchent le plus souvent la santé générale, les organes reproducteurs, le système nerveux central, l'hypophyse antérieure, la glande thyroïde, les glandes surrénales ou ceux qui sont causés par d'autres désordres endocriniens ou métaboliques.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de LUTREPULSE (acétate de gonadoréline) est contre-indiquée chez les femmes atteintes d'une maladie qui pourrait être aggravée par la grossesse. Par exemple, on pourrait considérer que la présence d'un prolactinome hypophysaire est une telle affection. De plus, des antécédents d'hypersensibilité à l'acétate de gonadoréline ou à tout composant de ce produit représentent une contre-indication.

Les patientes qui ont des kystes ovariens ne doivent pas recevoir LUTREPULSE.

LUTREPULSE est destiné à amorcer certains événements, notamment la production des hormones reproductrices (par ex. œstrogènes et progestérone). Donc, toute affection susceptible d'être aggravée par les hormones de reproduction comme les tumeurs hormono-dépendantes, représentent une contre-indication à l'utilisation de LUTREPULSE.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est un risque connu associé aux traitements d'induction de l'ovulation, mais il se produit rarement avec le traitement de GnRH pulsatile. Bien que seulement quelques cas d'hyperstimulation se soient produits (<1%), on doit envisager cette possibilité. Si une hyperstimulation se produit, on doit cesser le traitement et la résolution spontanée du problème devrait se produire.

On a rapporté un cancer ovarien chez un très petit nombre de femmes infertiles traitées avec des médicaments de fertilité. Une relation de causalité avec l'utilisation de médicaments de fertilité n'a pas été établie.

Considérations générales

Le traitement avec LUTREPULSE (acétate de gonadoréline) doit être effectué par des médecins familiers avec la libération pulsatile de GnRH et avec les différentes ramifications cliniques de l'induction de l'ovulation. Bien qu'il n'y ait eu que peu de cas d'hyperstimulation (<1%), on doit envisager cette possibilité. Si une hyperstimulation se produit, on doit cesser le traitement et la résolution spontanée du problème devrait se produire. La conservation des mécanismes de rétroaction endogènes rend l'hyperstimulation grave (accompagnée d'ascite et d'effusion pleurale) rare. Le médecin doit toutefois être conscient de cette possibilité et être à l'affût de tout signe d'ascite, d'effusion pleurale, d'hémoconcentration, de rupture d'un kyste, de déséquilibre liquidien ou électrolytique ou de septicémie.

La présence d'une grossesse multiple est une possibilité que l'on peut minimiser en portant une attention particulière aux doses recommandées et au suivi par échographie de la réponse ovarienne au traitement. Après une échographie pelvienne initiale, on devrait effectuer des études de suivi au moins aux jours 7 et 14 du traitement.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, il est important de porter une attention scrupuleuse à l'asepsie. Comme pour toutes les approches parentérales à demeure, la région de la perfusion doit être suivie de près.

Carcinogénèse et mutagenèse

Comme la GnRH est une substance naturelle normalement présente chez les humains, des études à long terme n'ont pas été effectuées sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène. Il n'y a pas eu de tests de mutagénicité.

Populations spéciales

Femmes enceintes :

Les études de reproduction (tératologie et embryotoxicité) effectuées sur les rates et les lapines n'ont révélé aucun signe de préjudice pour le fœtus causé par l'acétate de gonadoréline. Chez les rates et les lapines, il n'y a pas eu de données suggérant une tératogénicité lorsque l'acétate de gonadoréline a été administré de façon intraveineuse à des doses allant jusqu'à 120 µg/kg/jour (>70 fois la dose recommandée chez les humains de 5 µg par pulsation).

Les études menées auprès de femmes enceintes ont démontré que l'acétate de gonadoréline

n'augmente pas le risque d'anomalies lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse. Il semble que la possibilité de lésion au fœtus soit faible même si le médicament est utilisé au cours de la grossesse. Dans des études cliniques, 47 patientes enceintes ont utilisé l'acétate de gonadoréline au cours du premier trimestre de la grossesse (51 grossesses) et le médicament n'a provoqué aucun effet indésirable apparent sur le déroulement de la grossesse. Les rapports disponibles sur le suivi des bébés nés de ces femmes n'ont révélé aucun effet indésirable ni aucune complication attribuable à l'acétate de gonadoréline. Néanmoins, comme les études sur les humains ne peuvent éliminer la possibilité de lésion, l'acétate de gonadoréline ne doit être utilisé pendant la grossesse que pour le maintien du corps jaune au cours des cycles d'induction de l'ovulation.

Femmes qui allaitent :

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. Il n'existe pas d'indication pour l'utilisation de LUTREPULSE chez une femme qui allaite.

Pédiatrie : Sans objet.

Suivi et tests de laboratoire

Après un diagnostic d'aménorrhée hypothalamique primaire, on peut suivre l'instauration du traitement avec LUTREPULSE de la façon suivante :

1. Échographie ovarienne – au début du traitement et au moins à chaque semaine pendant que la patiente reçoit le traitement ou jusqu'à documentation de l'ovulation.
2. Niveau sérique d'œstradiol pour évaluer la réponse ovarienne.
3. Niveau de progestérone sérique au milieu de la phase lutéale pour confirmer l'ovulation.
4. Mesure de la température basale.
5. Observation clinique du site de perfusion à chaque visite et au besoin.
6. Examen physique comprenant un examen pelvien lors des visites régulièrement prévues.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

La majorité des réactions indésirables sont associées à la voie d'administration parentérale du médicament et elles se limitent en général à de l'irritation au site d'injection.

Au cours des études centrales, on a signalé des réactions indésirables dans environ 10 % des régimes de traitement. Dix patientes sur 268 ont interrompu leur traitement à cause d'une réaction indésirable, mais elles ont repris leur traitement par la suite. Une autre femme n'a pas recommencé son traitement.

Dans des études cliniques menées auprès de 268 femmes, on a signalé un (1) cas d'hyperstimulation ovarienne modérée. Ce cycle comprenait l'utilisation concomitante de citrate de clomiphène. Cette faible incidence d'hyperstimulation semble être attribuable à la conservation des mécanismes normaux de rétroaction de l'axe hypophysaire ovarien. Malgré la conservation des mécanismes de rétroaction, on a rapporté certains incidents impliquant le développement de follicules multiples, de grossesses multiples et d'interruptions spontanées de grossesse. Dans des études cliniques portant sur 142 grossesses, des renseignements sur l'accouchement ont été disponibles pour 89 grossesses. Onze de ces grossesses induites par LUTREPULSE (12 %) ont été multiples (10 paires de jumeaux, 1 groupe de triplés).

Les réactions indésirables suivantes sont associées à l'utilisation d'une pompe à perfusion : inflammation, infection, légère phlébite ou hématome au site du cathéter. De plus, un mauvais fonctionnement du dispositif de perfusion ou une interruption de la perfusion peut se produire ; cela n'a pas de conséquence indésirable connue autre que l'interruption du traitement.

On a signalé de l'anaphylaxie (bronchospasme, tachycardie, bouffées de chaleur, urticaire, induration au site d'injection) en relation avec l'utilisation de chlorhydrate de gonadoreline (FACTREL[®]), une hormone polypeptidique de la même classe de médicaments que LUTREPULSE. Une formation d'anticorps s'est produite chez environ 3 % des patients traités avec FACTREL[®] par voie sous-cutanée. Dans certains cas, cette formation d'anticorps a semblé être associée à une réduction de l'efficacité du médicament.

Effets indésirables

Fréquence	Effets indésirables
Rares (≥0,01 % à <0,1 %)	• En cas d'hypersensibilité, réactions locales (rougeur) au site d'injection, réactions anaphylactiques • Hyperstimulation ovarienne légère : - Le stade 1 est caractérisé par une augmentation des niveaux d'œstradiol, une augmentation modérée du volume des ovaires et aucun symptôme abdominal ou la présence de symptômes abdominaux modérés. - Le stade 2 est caractérisé par la présence de kystes ovariens plus distincts et il est parfois associé à de la distension abdominale, de la nausée, des vomissements et/ou de la diarrhée.
Très rares (<0,01 %)	• En cas de traitement à long terme : formation d'anticorps provoquant un échec de traitement. • Choc anaphylactique • Symptômes neurologiques transitoires après une administration parentérale (injection ou traitement pulsatile), en particulier avec l'utilisation concomitante de TRH (protiréline). Dans ces cas, l'indication pour des épreuves diagnostiques ou un traitement avec la gonadoreline doit être révisée minutieusement. • Pendant le traitement de l'aménorrhée, des cas de céphalée, de nausée, d'augmentation des saignements menstruels et de douleur abdominale ont été rapportés en association avec l'induction de la fonction ovarienne.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La poudre LUTREPULSE 3,2 mg est dissoute dans 3,2 mL du solvant fourni (flacon de 10 mL de chlorure de sodium 0,9 % pour injection) et 2,0 mL de la solution reconstituée est transférée à l'intérieur de la pompe servant à l'administration de LUTREPULSE (appelée Système LUTREPULSE) et administrée de façon pulsatile. Le Système LUTREPULSE contient alors 1 mg de LUTREPULSE par mL.

Le Système LUTREPULSE comprend deux composantes :

1) Le OmniPod (POD) et 2) le Contrôleur de libération du médicament (CLM).



Contrôleur de la libération du médicament (CLM)

OmniPod (POD)

Le POD:

- est ovale et possède un support adhésif
- est une pompe sans fil permettant de libérer le LUTREPULSE aux patientes sans tubulure est à l'épreuve de l'eau
- libère le LUTREPULSE selon des paramètres personnalisés
- fonctionnement mains libres, insertion et amorçage automatique

Le contrôleur de la libération du médicament (CLM):

- Contrôle la libération de LUTREPULSE sans fil à l'aide d'un dispositif portable.

Une fois le LUTREPULSE 3,2 mg ajouté au POD, il est injecté par le canule. Les doses de LUTREPULSE varient de 5 à 20 μg /pulsation/90 min et le POD fonctionne constamment à l'aide de piles internes pendant 72 heures (3 jours). L'administration est répétée toutes les 90 minutes avec la possibilité d'augmenter ou de réduire la dose en utilisant le CLM pour des doses

comprises dans l'intervalle posologique approuvé. L'intervalle de dosage de 90 minutes peut être changé à 120 minutes, au besoin.

Les contenus du pod suffisent pour 72 heures (3 jours) de traitement (jusqu'à 200 unités de médicament pouvant être libérées). Pour poursuivre le traitement, le processus est répété par la reconstitution d'un nouveau flacon pour un nouveau POD.

Le contrôleur de libération du médicament du Système LUTREPULSE est programmé par le médecin ou l'infirmière et il doit être ramené à cette personne à la fin du traitement.

Durée de l'utilisation :

Le traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention du résultat thérapeutique souhaité (maturation du follicule et ovulation).

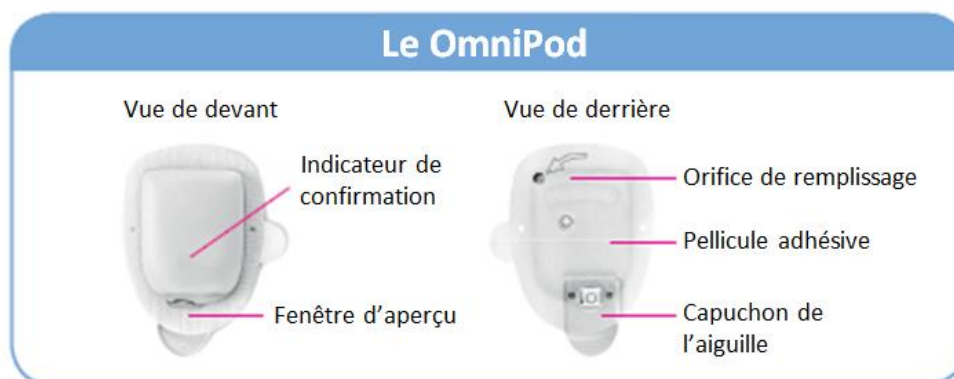
Après l'ovulation, le traitement doit être continué pour soutenir la fonction du corps jaune jusqu'à la dernière partie de la phase lutéale, jusqu'à ce que l'hCG endogène du trophoblaste implanté soutienne la fonction du corps jaune. Sinon, le traitement peut être arrêté si la grossesse est confirmée.

Instructions pour l'utilisation:

Le SYSTÈME LUTREPULSE comprend deux composantes (consultez la section guide de l'utilisateur du SYSTÈME LUTREPULSE pour obtenir de plus amples renseignements) :

- 1) Le Omnipod (POD), qui est appliqué sur la peau à l'aide d'un support adhésif semblable à un pansement adhésif.
- 2) Le contrôleur de libération du médicament (CLM)



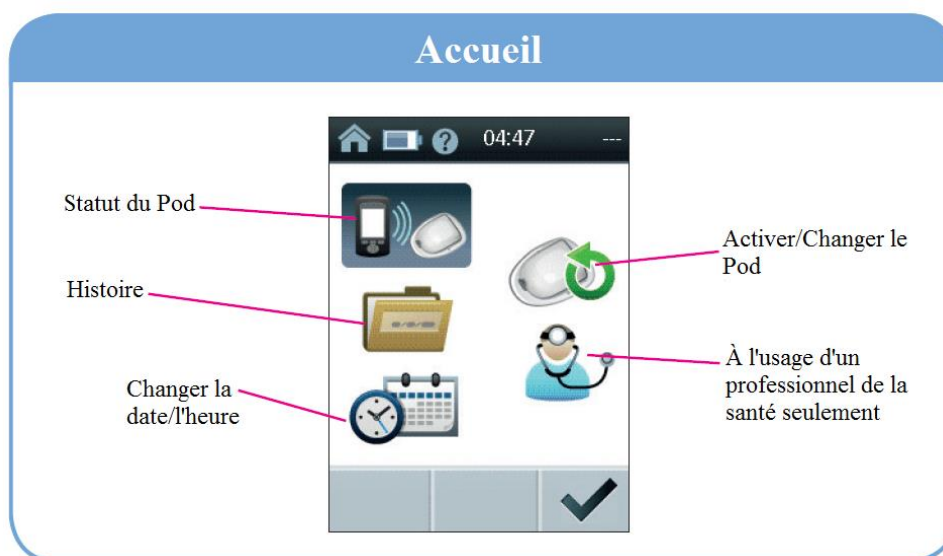


L'utilisation du Contrôleur LUTREPULSE

Utilisez le bouton de commande Montée/Descente pour vous déplacer sur l'écran d'accueil et les autres écrans.

Les messages sur ces écrans :

- Décrivent le fonctionnement du système
- Énumèrent les choix de menus
- Expliquent comment effectuer une certaine tâche



Écran Statut du Pod

Icône indiquant le Statut du Pod:



Actif



Inactif



Statut/
Communication

		00:04	01-01
	123456		
	10 µg / 90 min		
	00:03	04-01	

ID du patient

Dosage de LUTREPULSE
et intervalle de
l'administration de la dose

Expiration de l'utilisation
du Pod (quand un Pod
est actif)

Préparation du système LUTREPULSE pour votre patiente

Avant de commencer le traitement, vous devez enregistrer le profil de la patiente; celui-ci comprendra le numéro d'identification de la patiente, le dosage de LUTREPULSE et l'intervalle de dosage.

Nota: il est impossible de se connecter si le Pod est activé.

Créer un nouveau profil de patiente

- 1**

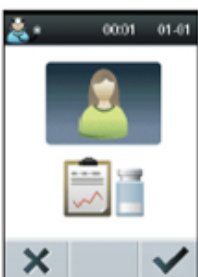


Sur l'écran d'ACCUEIL, mettez en surbrillance l'icône d'ouverture de session du professionnel de la santé et appuyez sur la coche. ✓
- 2**



Utilisez le contrôleur Monter/Descendre et textez avec le bouton Saisie ► pour saisir le mot de passe d'authentification. Appuyez sur la coche pour continuer. ✓

mot de passe 110010
- 3**



Mettez l'icône Nouvelle patiente en surbrillance, puis appuyez sur la coche pour continuer. ✓
- 4**



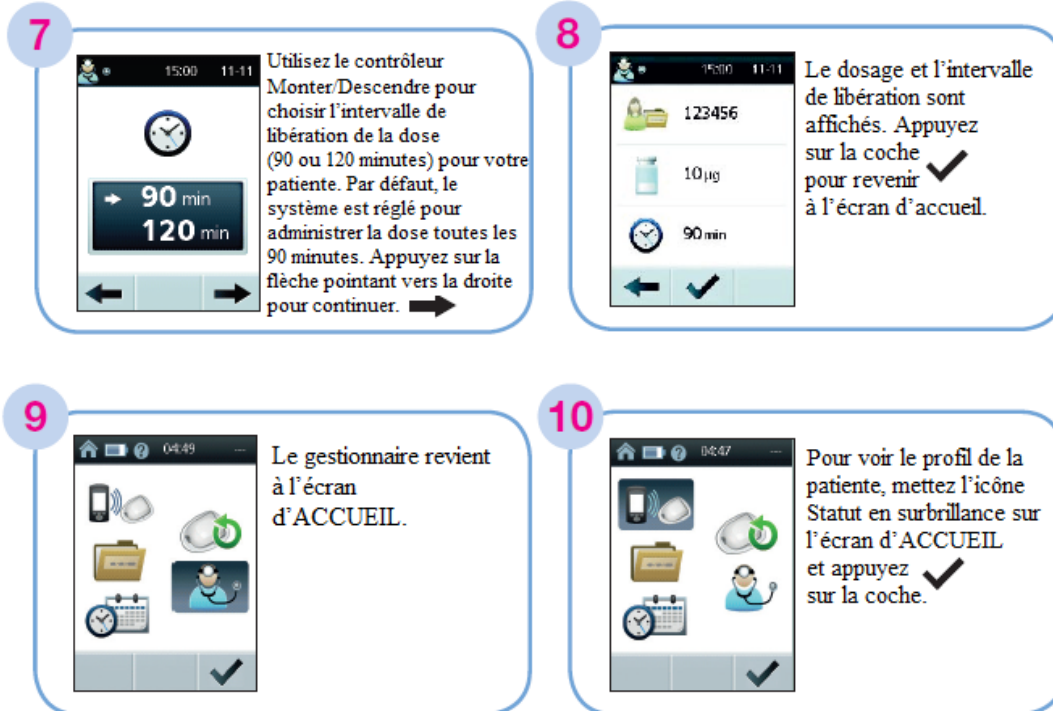
Si le numéro d'identification d'une patiente est déjà activé, appuyez sur la coche ✓ pour annuler le vieux numéro d'identification et l'histoire précédente.
- 5**



Saisissez le numéro d'identification de la patiente en utilisant le contrôleur Monter/Descendre pour choisir une lettre/un chiffre et la clé programmable ► pour atteindre la lettre suivante. Appuyez sur la coche pour continuer. ✓
- 6**



Utilisez le contrôleur Monter/Descendre pour choisir le dosage de la patiente. Par défaut, le système est réglé pour administrer 10µg. Appuyez sur la flèche pointant vers la droite pour continuer. ➡



Après que le profil de la patiente ait été saisi, le système LUTREPULSE est prêt à être rempli.

Rassemblez les produits suivants :

- Un flacon de poudre de 3,2 mg
- Le solvant LUTREPULSE, flacon de 10 mL de chlorure de sodium 0,9 % pour injection
- Seringue et aiguille longue pour reconstitution de solution LUTREPULSE 3,2 mg
- Un emballage de POD intact (il contient un nouveau POD, une aiguille courte et la seringue servant à remplir le POD).

Lavez-vous les mains et **lavez** le site de perfusion.

La préparation d'un nouveau POD (le retrait du POD actif)

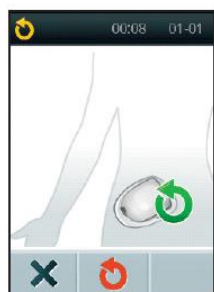
1



Appuyez sur la touche Accueil/Mise en marche  pour activer le contrôleur, mettre l'icône Activer/Changer le Pod en surbrillance  et appuyez sur  pour continuer.

Passez à l'étape 2 si un Pod actif est fixé
Passez à l'étape 4 s'il n'y a pas de Pod actif fixé

2



Appuyez sur  pour désactiver l'ancien Pod.

4



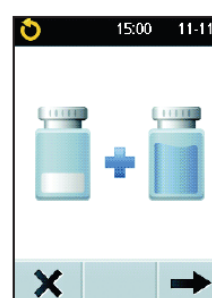
Appuyez sur  pour activer et continuez pour remplir un nouveau Pod

3



Retirez l'ancien Pod délicatement de la peau et appuyez sur  pour continuer.

5

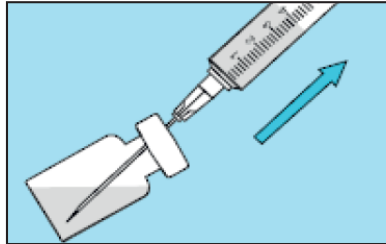


Le Contrôleur vous indiquera de préparer un flacon de LUTREPULSE (voir les étapes 6 et 7 à la page suivante). Appuyez sur  lorsque vous aurez terminé

Enseigner à vos patientes comment s'administrer LUTREPULSE

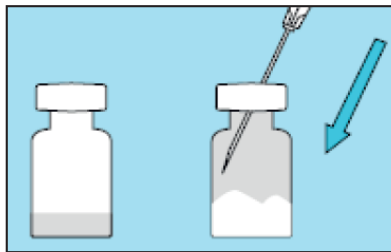
Reconstitution de LUTREPULSE 3,2 mg

6



Retirez 3,2 mL du solvant pour LUTREPULSE en utilisant **L'AIGUILLE LONGUE** et la seringue fournies avec les flacons LUTREPULSE

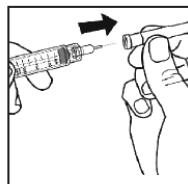
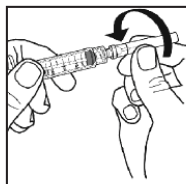
7



Ajoutez le solvant à la poudre. La solution doit être transparente et incolore. Pour plus de facilité, ajoutez le solvant en le propulsant contre la paroi intérieure du flacon. Défaitez-vous de l'aiguille longue et la seringue de façon appropriée.

Commencement de l'administration des doses de LUTREPULSE

8



Ouvrez un nouvel emballage Pod. Fixez **L'AIGUILLE COURTE** sur la seringue et retirez le capuchon soigneusement. **N'UTILISEZ QUE L'AIGUILLE COURTE** et la seringue fournies à l'intérieur de chaque emballage stérile Pod pour remplir le Pod.

9



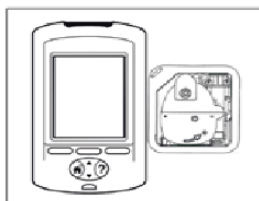
Aspirez de l'air dans la seringue jusqu'à la ligne de 2 mL. Insérez une **AIGUILLE COURTE** dans le flacon de LUTREPULSE, et injectez-y l'air. Retournez le flacon à l'envers et prélevez 2 mL de solution LUTREPULSE. Ne pas retirer tout l'air.

10



Insérez l'**AIGUILLE COURTE** dans l'orifice de remplissage du OmniPod et remplissez-le avec la solution LUTREPULSE. Vous entendrez deux signaux sonores pendant le processus de remplissage. Continuez de remplir le OmniPod avec les 2 mL de solution. Appuyez sur ➡ pour continuer. (REMARQUE : Insérez l'**AIGUILLE COURTE** tout droit vers le bas dans l'orifice lors du remplissage du OmniPod). Ne jamais injecter de l'air dans l'orifice de remplissage.

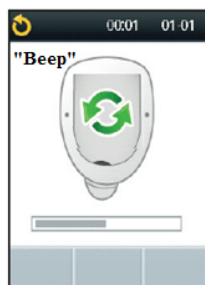
11



IMPORTANT :

Après avoir rempli le OmniPod et entendu les deux signaux sonores, déplacez le contrôleur de libération du médicament et le OmniPod de façon à ce qu'ils soient côte à côte et se touchent. Le contrôleur et le OmniPod doivent demeurer côte à côte pour la prochaine étape (l'amorçage).

12

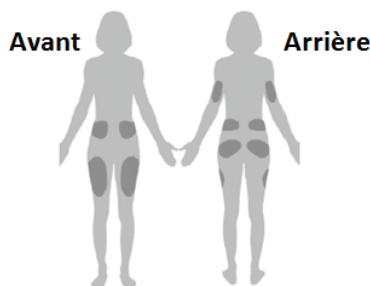


Le système amorcera alors le OmniPod en vue de l'utilisation. Vous entendrez un signal sonore lorsque l'amorçage sera terminé. Il est possible que vous entendiez un cliquetis, ce qui est normal.

Mise au rebut : Toute quantité de produit inutilisée et tout déchet devraient être jetés conformément aux exigences locales.

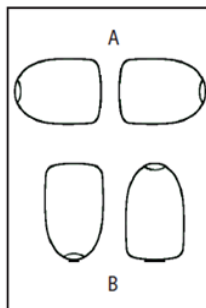
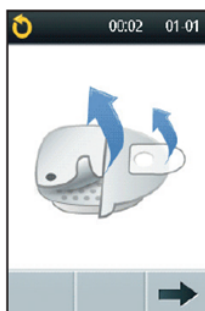
Lorsque le POD est plein de LUTREPULSE, il est prêt à être attaché à votre corps et à être utilisé. L'abdomen est normalement le site préféré. Nota : le site du nouveau POD doit se trouver à une distance d'au moins 2,5 cm du site précédent.

1



Votre professionnel de la santé vous aidera à choisir l'emplacement du site de perfusion à l'aide de ces illustrations.

2



Retirez le capuchon de l'aiguille et la pellicule adhésive puis fixez le OmniPod à l'emplacement choisi pour la perfusion.

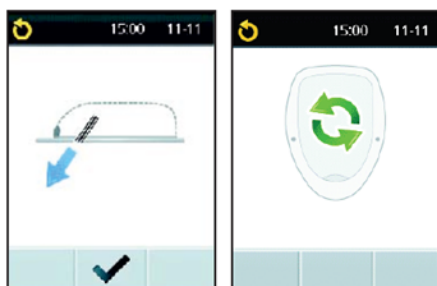
Vous devrez appliquer une force modérée pour retirer le capuchon de l'aiguille.

A Sur le sens de la largeur ou de façon légèrement inclinée pour une application sur l'abdomen, la hanche, le haut du dos ou les fesses.

B Verticalement ou de façon légèrement inclinée pour une application sur le haut du bras ou la cuisse.

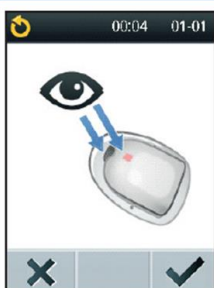
Appuyez sur ➡ pour continuer.

3



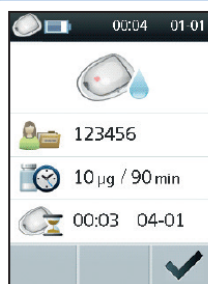
Appuyez sur  pour insérer la canule.
Le OmniPod insérera automatiquement la canule et administrera une dose bolus.

4



Lorsqu'on vous l'indiquera, vérifiez la fenêtre d'aperçu pour veiller à ce que la canule soit insérée correctement et que le carré rose soit visible. Appuyez sur  pour confirmer.

5



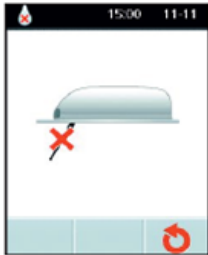
Lorsque vous confirmerez l'insertion correcte de la canule, le contrôleur affichera l'écran d'état avec l'icône indiquant que le OmniPod est actif. Le OmniPod est maintenant activé pour une période de 72 heures.

Résolution des problèmes (signalés par alarmes)

Le système LUTREPULSE fait des vérifications de sécurité pendant son amorçage et son opération pour indiquer à l'utilisatrice si un problème requiert son attention. Utilisez le gestionnaire pour obtenir les détails sur la façon de répondre à ces alertes en choisissant le Statut Pod sur l'écran d'ACCUEIL. Un signal audible constant du Pod signifie qu'on doit le changer tandis qu'un signal audible intermittent indique qu'il est nécessaire d'utiliser le Gestionnaire pour obtenir le Statut du Pod et les instructions à suivre.

Les alertes LUTREPULSE les plus importantes sont décrites ci-dessous; pour les autres, veuillez consulter votre professionnel de la santé ou le guide complet de l'utilisatrice du système LUTREPULSE.

Blocage détecté



Alarme:
Le Pod émet un bip continu et cette image apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:
Appuyez sur  pour confirmer et changez le Pod.

Erreur de communication avec le gestionnaire du Pod



Alarme:
Cette image apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:
Rapprochez le gestionnaire du Pod. Appuyez sur  à nouveau.

Arrêt de la vie utile du Pod après 72 heures d'utilisation



Alarme:
Le Pod émet deux bips toutes les heures et cette image apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:
Appuyez sur  pour confirmer et changez le Pod.

Fin de la vie utile du Pod



Alarme:
Le Pod émet un bip continu et cette image apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:
Appuyez sur  pour changer le Pod.

Erreur du Pod



Alarme:
Le Pod émet un bip continu et l'image suivante apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:
Appuyez sur  pour désactiver le Pod. Changez le Pod.

Autres considérations

- NE REMPLISSEZ JAMAIS le Pod quand il est fixé à votre corps
- N'ESSAYEZ JAMAIS de réutiliser le Pod

Les symboles du système d'étiquettes de LUTREPULSE

Symbol	Meaning
	Ne pas réutiliser
	Reportez-vous au manuel d'instruction
	Stérilisé à l'oxyde d'éthylène
	Date de fabrication
	Numéro de lot
	Utiliser par
	Numéro de catalogue
	Numéro de série
	Partie appliquée type BF
	Ne pas utiliser avec IRM
	Fabricant
	Apyrogène; trajet de fluide
	Étanche à l'eau à 7,5 mètres (25 pieds) pour 60 minutes
	Garder au sec
	Limitation de la température
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Ne pas jeter; contient du mercure

Considérations relatives au dosage :

Des dosages de 1 à 20 µg ont été utilisés avec succès au cours des études cliniques. La dose recommandée pour l'aménorrhée hypothalamique primaire est de 5 µg toutes les 90 minutes, administrée par voie sous-cutanée. Cette dose est administrée à l'aide d'une pompe pulsatile (Dispositif de libération du médicament) (Système LUTREPULSE). Le système LUTREPULSE peut être programmé pour libérer à des intervalles de 90 ou 120 minutes) en utilisant la solution de 3,2 mg à 5 µl par pulsation. L'efficacité des traitements pulsatiles intraveineux (IV) et sous-cutanés (SC) a été évaluée pendant une période de trois ans et on a constaté que la voie d'administration SC permet d'obtenir des taux de grossesse significativement plus élevés que la voie d'administration IV (78,4 % comparativement à 59, 4%, p = 0.016).

On doit effectuer des tests de laboratoire et suivre la patiente pour confirmer une réponse appropriée. La plupart des patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire obtiendront une ovulation au cours du premier cycle de traitement de 5 µg, mais certaines ne répondront pas

à cette dose. L'intervalle de traitement recommandé avant l'ajustement de la dose est de 21 jours. Il peut être nécessaire d'élever la dose en faisant preuve de prudence et de le faire de façon graduelle s'il n'y a pas de réponse après trois intervalles de traitement. Tous les changements de doses doivent être suivis de près pour déceler une réponse inappropriée.

Certaines femmes peuvent nécessiter un arrêt du traitement, si les tests de laboratoire et les données cliniques indiquent la présence d'une réponse inappropriée.

On peut utiliser le tableau suivant pour calculer la dose par pulsation lorsqu'on individualise le traitement :

Tableau 1 : Calcul de la dose/Pulsation :

Teneur du flacon	Volume de diluant	Volume/pulsation	Dose/pulsation
3,2 mg	3,2 mL	5 µL	5 µg
3,2 mg	3,2 mL	10 µL	10 µg
3,2 mg	3,2 mL	20 µL	20 µg

La réponse à LUTREPULSE se produit habituellement en moins de deux à trois semaines après le début du traitement. Lorsque l'ovulation se produit, le traitement doit être continué pendant deux semaines supplémentaires pour soutenir le corps jaune. La dose et la fréquence de LUTREPULSE doivent rester les mêmes.

SURDOSAGE

Si vous soupçonnez un surdosage ou si la pompe est défectueuse et libère trop de médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région.

Il n'y a aucun risque de toxicité, même si toute la quantité de médicament contenue dans le réservoir est libérée en une seule fois de façon accidentelle et il n'est donc pas nécessaire de consulter à la salle d'urgence ou d'appeler un centre antipoison dans ces circonstances.

L'exposition continue et non pulsatile à l'acétate de gonadoréline pourrait réduire temporairement la capacité de réponse hypophysaire. Si la pompe devait mal fonctionner et libérer tout le contenu du système de 3,2 mg, on ne doit pas s'attendre à subir des effets indésirables. Des doses aussi élevées que 3000 µg d'hydrochlorure de gonadoréline administrées en bolus n'ont pas provoqué de réactions indésirables. Il est possible de minimiser l'hyperstimulation hypophysaire et le développement de follicules multiples en adhérant aux

doses recommandées et en effectuant un suivi approprié de la formation des follicules (voir PRÉCAUTIONS).

Les valeurs de DL₅₀ (mg/kg) pour les souris sont de >400, >3000 et >4000 lorsque la GnRH est administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée et orale, respectivement. Les valeurs DL₅₀ (mg/kg) pour les rats sont de >200, >2000 et >3000 lorsque la GnRH est administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée et orale, respectivement.

L'administration de 640 µg/kg à des singes sous forme de bolus intraveineux unique n'a provoqué aucune réaction reliée au produit, cliniquement ou à l'autopsie.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Dans des conditions physiologiques, la GnRH est libérée par l'hypothalamus de façon pulsatile. L'effet principal de la GnRH est la synthèse et la libération de l'hormone lutéinisante (LH) par l'hypophyse antérieure. La GnRH stimule également la synthèse et la libération de la folliculo-stimuline (FSH), mais cet effet est moins prononcé. Par la suite, la LH et la FSH stimulent les gonades pour qu'elles produisent des stéroïdes qui sont essentiels à la régulation du statut reproducteur hormonal.

Contrairement aux gonadotrophines humaines de femmes ménopausées (hMG) qui fournissent des hormones hypophysaires, l'administration pulsatile de LUTREPULSE remplace la sécrétion défectueuse de GnRH par l'hypothalamus.

L'administration de LUTREPULSE par injection pulsatile ressemble au mode naturel de sécrétion hormonale ; il permet une libération pulsatile des gonadotrophines hypophysaires. Ainsi, LUTREPULSE pour injections pulsatiles est utile pour le traitement d'affections provoquant l'infertilité à cause d'une stimulation défectueuse de la GnRH par l'hypothalamus.

Les renseignements suivants résument les données sur l'efficacité clinique de l'administration par injection pulsatile d'acétate de gonadoréline par voie intraveineuse ou sous-cutanée à des patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire.

De 48 patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire (AH) :

A. 94 % (45/48) des patientes ont ovulé

- B. 58 % (25/43) des patientes sont devenues enceintes (5 d'entre elles ne désiraient pas devenir enceintes)

Le traitement a été efficace même chez les patientes qui n'avaient pas eu de succès à l'induction de l'ovulation par d'autres méthodes.

Après l'injection intraveineuse ou sous-cutanée de GnRH à des femmes normales et/ou à des patientes hypogonadotrophiques, les concentrations plasmatiques de GnRH ont rapidement été diminuées et leurs demi-vies initiales et terminales ont été de 2 à 10 min et 10 à 40 min, respectivement. Dans ces études, on a calculé de fortes valeurs de clairance (500-1500 L/jour) et de petits volumes de distribution (9-15 L). Les données pharmacocinétiques de la GnRH ont été semblables pour les femmes normales et les patientes hypogonadotrophiques ont été semblables. La GnRH a rapidement été métabolisée en divers fragments peptidiques biologiquement inactifs qui ont facilement été excrétés dans l'urine. L'insuffisance rénale, mais pas la maladie hépatique, a prolongé la demi-vie et réduit la clairance de GnRH.

Une comparaison de LUTREPULSE vs hCG ou hCG+LUTREPULSE pour le maintien du corps jaune a permis d'obtenir les renseignements suivants :

	hCG	LUTREPULSE	hCG + LUTREPULSE
Bébés accouchés	43/63 (68 %)	19/26 (73 %)	19/25 (76 %)
Bébés avortés	20/63 (32 %)	7/26 (27 %)	6/25 (24 %)

L'administration de LUTREPULSE seul permet donc de maintenir le corps jaune pendant la grossesse.

Pharmacocinétique, pharmacodynamique et biodisponibilité

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'acétate de gonadoreline (acétate de GnRH) sont typiques d'une hormone peptidique hypothalamique endogène qui agit comme mécanisme physiologique déclencheur (ou contrôle). Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et les données sur l'efficacité clinique (voir la section clinique) démontrent que la GnRH est biodisponible à son site d'action, l'hypophyse antérieure, après son administration pulsatile.

Après une injection IV, la concentration plasmatique de GnRH fait montre d'une élévation en pic

rapide suivie d'un déclin biexponentiel avec une demi-vie très courte (~ 2 à 10 minutes pour la demi-vie initiale et ~ 10 à 40 minutes pour la demi-vie terminale), d'une clairance élevée (~ 500 à 1500 L/jour) et d'un petit volume de distribution (~ 10 à 15 L). La pharmacocinétique de la GnRH, après administration à des sujets bénévoles et à des patients masculins et féminins atteints d'hypogonadisme hypothalamique semble être semblable. De plus, la pharmacocinétique de la GnRH semble être semblable après l'injection d'un bolus et après une administration pulsatile au moyen d'une pompe.

La GnRH est rapidement métabolisée en divers fragments peptidiques biologiquement inactifs qui sont facilement excrétés dans l'urine. Le rein semble être l'organe principalement responsable pour la clairance et le métabolisme de la GnRH et de l'excrétion de ses métabolites. Ainsi, l'insuffisance rénale, mais pas la maladie hépatique, prolonge la demi-vie et réduit la clairance de la GnRH.

Bien qu'il existe certaines différences dans les profils de concentration de GnRH plasmatique vs période de temps écoulé lorsqu'on compare les voies d'administration intraveineuse et sous-cutanée, la biodisponibilité de la GnRH après l'administration par ces deux voies a été démontrée de façon concluante par des augmentations proportionnelles à la dose des concentrations de GnRH plasmatique et par la libération de gonadotrophines de l'hypophyse antérieure (LH, FSH).

Des études pharmacodynamiques ont démontré qu'une déficience en GnRH endogène peut facilement être corrigée par une injection de gonadoréline pulsatile exogène, ce qui résulte en des fonctions hypophysaires et ovariennes normales. Les niveaux sériques initiaux de gonadotrophines sont normalisés après l'institution du traitement à base d'injections de gonadoréline pulsatile et, en général, les cycles de LH et FSH ne diffèrent pas de façon importante de ceux qu'on observe au cours des cycles menstruels normaux. Ainsi, l'injection de GnRH de façon pulsatile ressemble au mode de sécrétion naturel de la gonadoréline, provoquant une libération pulsatile des gonadotrophines hypophysaires. La manifestation la plus importante de l'effet pharmacologique de l'injection pulsatile de gonadoréline est l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire.

CONSERVATION ET STABILITE

LUTREPULSE (acétate de gonadoréline pour injection) et le chlorure de sodium 0,9 % pour injection sont tous deux stables lorsqu'on les conserve à la température ambiante (15 à 30 °C) dans leur emballage non ouvert.

PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Préparations et conditionnement

La trousse du système LUTREPULSE (acétate de gonadoréline) contient :

- Trois flacons de 3,2 mg d'acétate de gonadoréline sous forme de poudre stérile lyophilisée
- Trois flacons de 10 mL de chlorure de sodium 0,9 % pour injection.;
- 3 dispositifs POD munis d'un support adhésif, offerts avec une aiguille courte et une seringue) ; la seringue sert à la reconstitution avec le chlorure de sodium

Offert séparément : dispositif de contrôle, connu sous le terme : « Contrôleur de libération du médicament (CLM) », contenant 2 piles alcalines AAA.

On peut se procurer tous les produits ci-haut mentionnés auprès de Ferring Inc.

Composition

LUTREPULSE (acétate de gonadoréline pour injection) pour injection est distribué sous forme de poudre lyophilisée contenant 3,2 mg d'acétate de gonadoréline (2,91 mg de gonadoréline base), de l'acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH et 10,0 mg de mannitol comme excipient. Chaque emballage contient également 10 mL de diluant à base de chlorure de sodium isotonique stérile (chlorure de sodium, eau pour injection et acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

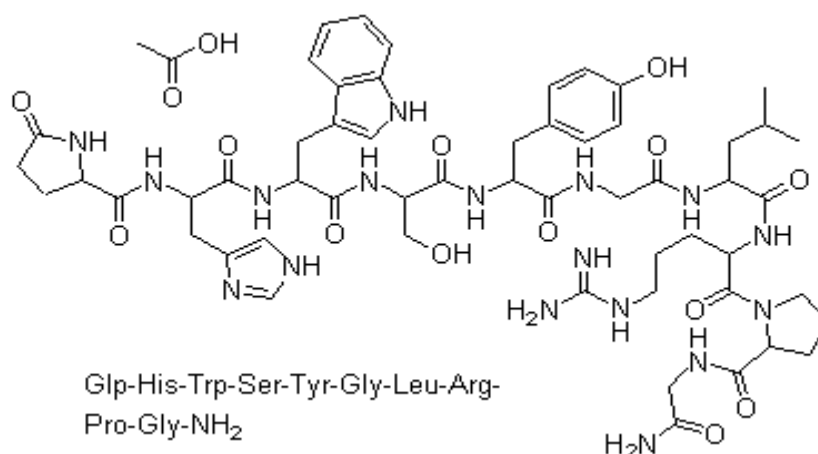
Nom propre : ACÉTATE DE GONADORÉLINE

Nom chimique : sel d'acétate de 5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosylglycyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide

Formule moléculaire et poids moléculaire :

Formule : $C_{55} H_{75} N_{17} O_{13} \times C_2H_4O_2 \cdot yH_2O$
Poids 1182,32 (gonadoréline base)
1242,34 (acétate de gonadoréline)

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques :

L'acétate de gonadoréline est un décapeptide synthétique possédant la même séquence d'acides aminés que la gonadolibérine endogène (GnRH) qui est synthétisée dans l'hypothalamus humain et dans divers neurones qui ont leurs terminaisons dans l'hypothalamus. Son profil pharmacologique et toxicologique est donc identique à celui de la gonadolibérine endogène.

Propriétés physiologiques :

Ce produit est amorphe, hygroscopique et il possède une couleur blanche à légèrement jaune. Il est très soluble dans l'eau et dans l'acide acétique et il est presque complètement insoluble dans le chloroforme et les solvants apolaires. Une solution aqueuse de 1,6 mg/mL possède un pH *in situ* de 4,5.

ESSAIS CLINIQUES

Quatre études cliniques ouvertes et non randomisées ont démontré que l'acétate de gonadoréline est efficace pour le traitement des femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire.

Dans chacune des quatre études, le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique primaire a été établi en se basant sur l'histoire de la patiente qui n'avait jamais connu de menstruations. L'établissement du diagnostic d'aménorrhée hypothalamique secondaire nécessitait le passage d'au moins 6 mois depuis les dernières menstruations spontanées (en l'absence de grossesse). Les deux diagnostics étaient appuyés par de faibles niveaux de LH et de FSH au début de l'étude, par un faible niveau d'œstrogènes et par des niveaux normaux de prolactines et d'androgènes.

Les patientes, toutes des femmes en âge de procréer, ont été traitées avec de l'acétate de gonadoréline (ou du chlorhydrate de gonadoréline administré par voie parentérale, de façon intraveineuse ou sous-cutanée, à l'aide d'une pompe à perfusion pulsatile et programmable (dans la plupart des cas, la POMPE ZYKLOMAT). La dose et la fréquence des pulsations ont été déterminées par le chercheur et programmées dans la pompe. La patiente portait la pompe de façon continue pendant une période de deux semaines ou plus. La pompe libérait automatiquement le médicament de façon pulsatile.

Ces études centrales ont été menées auprès de 268 femmes ; 48 étaient atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire, 98 d'aménorrhée hypothalamique secondaire et le diagnostic des 122 autres était différent. L'âge de ces femmes variait de 17 à 45 ans. Le médicament a été administré à 227 (85 %) patientes par la voie intraveineuse (IV), 13 (5 %) patientes ont reçu le médicament par voie sous-cutanée (SC) et 28 (10%) patientes ont reçu le traitement par les deux

voies d'administration. Ces femmes ont reçu le médicament pendant 1 à 14 intervalles (cycles) de traitement. Un total de 788 régimes de traitement ont été administrés par voie intraveineuse et 144 ont été administrés par voie sous-cutanée.

Les doses utilisées dans ces études ont varié de 0,5 à 40 µg/pulsation. La fréquence des pulsations a varié entre 10 à 180 minutes, bien que la fréquence la plus utilisée a été de 90 minutes.

On a constamment observé, dans toutes les études, des taux élevés d'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire. Dans l'ensemble, 94 % (45/48) de ces femmes ont obtenu une ovulation ; et 71 % (175/245) de leurs cycles de traitement ont résulté en une ovulation. Le taux élevé d'ovulation dans cette population a semblé indépendant de la voie d'administration du médicament. Quatre-vingt-onze pour cent (31/34) et 100 % (4/4) des femmes ont ovulé après l'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée, respectivement. Soixante-douze pour cent (132/184) des cycles de traitements administrés par voie intraveineuse et 70 % (43/61) des cycles de traitement administrés par voie sous-cutanée ont résulté en une ovulation. Lorsque les deux voies d'administration IV et SC ont été utilisées, 100 % (10/10) des femmes ont obtenu une ovulation.

Les résultats de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire ont également été constamment très élevés. Dans l'ensemble, 96 % (94/98) de ces femmes ont obtenu une ovulation et 81 % (280/345) de leurs cycles de traitement ont été ovulatoires. Quatre-vingt-deux pour cent (221/270) des cycles de traitement administrés par voie intraveineuse ont résulté en une ovulation comparativement à 79 % (59/75) pour le groupe traité de façon sous-cutanée. Pour les voies d'administration intraveineuse seule, sous-cutanée seule et pour la combinaison des deux voies d'administration, 96 % (72/75), 83 % (5/6) et 100 % (17/17) des femmes ont obtenu une ovulation, respectivement.

Ces résultats obtenus avec l'acétate de gonadoréline sont encore plus impressionnants si on considère que 54 % (7/13) des patientes traitées avec l'acétate de gonadoréline et atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et 75 % (51/68) des patientes traitées avec l'acétate de gonadoréline et atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire avaient déjà subi des tentatives infructueuses d'induction de l'ovulation par d'autres méthodes.

On a observé de bons taux de grossesses chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire. Dans l'ensemble, 58 % (25/43) des patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire qui désiraient devenir enceintes sont parvenues à le devenir. Douze femmes sont devenues enceintes à deux reprises. Parmi les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire, 16 % (37/236) des cycles de traitement ont résulté en une grossesse. Les résultats ont semblé meilleurs pour les femmes qui ont reçu l'acétate de gonadoréline par voie intraveineuse que pour celles qui l'ont reçu par voie sous-cutanée. Seulement 7 % (4/61) des cycles de traitement administrés par voie sous-cutanée ont résulté en une grossesse comparativement à 19 % (33/175) pour les cycles de traitement administrés par voie intraveineuse.

Les résultats des grossesses ont été quelque peu meilleurs pour les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire que pour celles atteintes de la forme primaire de cette affection. Dans l'ensemble, le taux de grossesse dans cette population a été de 65 % et 24 % des cycles de traitement ont résulté en une grossesse. Cinq de ces femmes sont devenues enceintes à deux reprises. Parmi les patientes qui avaient des antécédents de tentatives infructueuses pour l'induction de l'ovulation par d'autres méthodes, les taux de grossesses ont été de 57 % (4/7) et 57 % (29/51) avec l'acétate de gonadoréline administré par voie intraveineuse pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et secondaire, respectivement.

Chez l'ensemble des patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et secondaire et recevant de la gonadoréline par voie intraveineuse, la fréquence de pulsation qui a été associée à la plus grande proportion d'ovulations a été de 90 minutes ; celle-ci a résulté en une ovulation chez 107/145 (74 %) et 198/235 (80 %), respectivement, au cours des cycles de traitement pendant lesquels elle a été utilisée. Lorsqu'on a utilisé une fréquence de pulsation de 90 minutes, les taux d'ovulation ont été de 75 % (39/52), 75 % (3/4), 91 % (64/70) et 0 % (0/1) aux doses suivantes par pulsation : <6 µg, 6-10 µg, 11-20 µg et >20 µg pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire. Pour l'aménorrhée hypothalamique secondaire, les taux correspondants d'ovulation par pulsation aux doses de <6µg, 6-10 µg et 11-20 µg ont été de 90 % (118/131), 67 % (4/6) et 85 % (63/74) respectivement. On a administré

34 cycles de traitement IV de 5µg toutes les 90 minutes pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire ; de ces 34 cycles, 68 % (23/34) ont résulté en une ovulation. Parmi les 111 cycles de traitement IV de 5 µg toutes les 90 minutes, 80 % (89/111) ont résulté en une ovulation pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire. Pour l'administration sous-cutanée, une fréquence de pulsation de 90 minutes a résulté en une ovulation pour 74 % (42/57) des cycles de traitement lorsqu'elle a été utilisée pour le traitement de l'aménorrhée hypophysaire primaire et pour 82 % (59/72) des cycles de traitement lorsqu'elle a été utilisée pour le traitement de l'aménorrhée hypothalamique secondaire. Les taux d'ovulation ont été de 27 % (3/11), 100 % (6/6) et 83 % (33/40) à des doses par pulsation de <6 pg, 6-10 µg et 11-20 µg, respectivement, pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et de 75 % (24/32), 80 % (4/5) et 89 % (31/35) à ces mêmes niveaux de dose pour les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire.

Chez les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire, il a été rare (moins de 5 % des cycles) que le traitement résulte en une ovulation en moins de 10 jours de traitement. Dans la moitié des cycles de traitements couronnés de succès, l'ovulation ne s'est produite qu'après le 15^e jour de traitement. Dans la plupart des cycles résultant en une ovulation (162/170 = 95.3 %), celle-ci s'était produite au jour 28 du traitement ou avant. Presque 90 % des ovulations se sont produites au jour 21 ou avant. Il est donc nécessaire de traiter les patientes pendant au moins 21 jours consécutifs avant de décider que le traitement n'a pas été efficace et qu'il faut changer la dose.

Les résultats de ces études centrales sont étayés par les travaux publiés par des chercheurs du monde entier (références répertoriées chez Ferring, Inc.). Environ 816 femmes ont participé à ces études. Des données sur l'ovulation sont disponibles pour 61 femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et 94 atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire. L'âge de ces femmes variait de 17 à 62 ans. On a rapporté que 451 femmes ont reçu le médicament par voie intraveineuse, 205 par voie sous-cutanée et 17 par les deux voies d'administration. Divers types de pompes, notamment la pompe ZYKLOMAT, ont été utilisées pour l'administration de la gonadoreline. Dans les rapports, la fréquence des pulsations a varié d'une dose unique à une injection toutes les 24 heures et les doses par pulsation ont varié de 0,2 µg à 500 µg.

Parmi les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire et traitées avec l'acétate de gonadoreline, 43/61 (70 %) ont obtenu une ovulation et 21/54 (39 %) sont devenues enceintes. Parmi les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique secondaire et traitées avec l'acétate de gonadoreline, 83/94 (88 %) ont obtenu une ovulation et 68/97 (70 %) sont devenues enceintes. Les dosages utilisés dans ces études variaient, mais, en général, ils étaient conformes aux recommandations de dosage des études principales.

Études de biodisponibilité comparative

Le niveau de biodisponibilité (BD) dépend du type d'application et de la dose. À une dose moins grande (5 µg), la BD est de 45 % (par voies sous-cutanée/intraveineuse). À une forte dose (20 µg), la BD est de 81 % (par voie sous-cutanée/intraveineuse).

TOXICOLOGIE

L'administration intraveineuse de GnRH à des souris, des rats et des singes n'a provoqué aucun décès ni aucun signe clinique ou lésion systémique à la dose la plus élevée qui a été utilisée (700 µg/kg chez les rongeurs, 640 µg /kg chez les singes)

Les études publiées indiquent qu'à une exception près, il n'y a eu aucune mort aux doses les plus élevées utilisées lors de l'administration aiguë par voie orale ou sous-cutanée chez les souris (oralement - 4000 mg/kg, par voie sous-cutanée - 3000 mg/kg) et les rats (oralement - 3000 mg/kg, par voie sous-cutanée - 2000 mg/kg). L'exception était celle d'une souris parmi cinq dans le groupe d'administration à la dose orale élevée qui est morte au jour 2 d'hémorragies gastriques. On a remarqué des signes cliniques de courte durée au cours de chacune de ces études, généralement un hérississement des poils, une atteinte ou une réduction des mouvements, des mouvements cloniques et une exophtalmie aux doses les plus élevées.

Les études publiées sur l'administration intraveineuse chez les rongeurs indiquent que les DL₅₀ chez les souris sont de 416 mg/kg (mâles) et 442 mg/kg (femelles) et pour les rats de 203 mg/kg (mâles) et 216 mg/kg (femelles). On n'a relevé aucune mort à la dose de 150 mg/kg chez les rats et de 347 mg/kg chez les souris. Parmi les signes systémiques, on a retrouvé de la cyanose et des

crampes. Les animaux qui ont survécu jusqu'à la fin de l'étude n'ont fait montre d'aucune anomalie à l'autopsie. En se basant sur la dose proposée de 1,6 ou 6,4 µg/kg/jour pour les humains, le potentiel de toxicité aiguë de la GnRH est considéré comme minime.

Une étude sur la toxicité de doses répétées pendant un mois est rapportée dans la littérature médicale. Dans cette étude, des rats ont reçu des doses intrapéritonéales au niveau de 0,002, 0,02, 0,2 et 2,0 mg/kg/jour (2, 20, 200 et 2000 µg/kg). Aucun des animaux n'est mort et on n'a constaté aucun signe de toxicité. On a noté une légère augmentation du nombre d'érythrocytes à toutes les doses sauf la moins élevée, tout comme des réductions occasionnelles des niveaux d'activité de SGOT et de SGPT et dans les niveaux sériques de sodium et de protéines. On a noté, à un degré mineur, une augmentation du temps de prothrombine chez les femelles recevant 0,2 mg/kg.

Les évaluations histopathologiques ont en général été sans particularité à l'exception de l'effet pharmacologique escompté sur les organes cibles. L'utérus était plus petit et caractéristique de la phase de repos. Les ovaires ont augmenté de volume par la rétention et la stimulation des corps jaunes. L'hypophyse des mâles renfermait de plus grands nombres de basophiles.

Une étude de physiologie et de toxicologie aiguë (à un jour) a été effectuée sur des singes à des niveaux de dose allant jusqu'à 10 µg/kg. Les doses ont été administrées à des intervalles de 30 minutes pour étudier les changements dans les rythmes cardiaque et respiratoire et dans la tension artérielle. Pour chacun des niveaux de dose, on n'a noté aucun changement.

On a effectué une étude sur l'irritation musculaire en utilisant un volume d'1 mL d'une solution de 0,4 mg/mL de GnRH. Les injections ont été bien tolérées et l'inflammation au site d'injection a semblé régresser après une semaine. Des études de tératologie menées sur des rates et des lapines à des doses intraveineuses de 10, 60, ou 120 µg/kg/jour administrées pendant la période d'organogenèse n'ont révélé aucune indication de toxicité maternelle ou embryonnaire/fœtale dans l'une ou l'autre espèce.

On n'a pas constaté d'effet tératogène dans les études menées sur les lapines (dose la plus élevée : 120 µg/kg, ce qui est plus de 70 fois la dose recommandée pour les humains (5 µg par

pulsation) ou sur les rates qui ont reçu des doses de 10 ou 60 µg/kg. Pour les rates, à 120 µg/kg, deux fœtus provenant de deux portées différentes ont présenté des anomalies du système cardiovasculaire et de la mandibule et/ou des membres. Cette combinaison d'anomalies est inhabituelle, mais à cause de sa faible incidence et de l'absence de constatations semblables, en combinaison ou de façon individuelle pour d'autres fœtus, elle est considérée comme non associée au traitement avec la GnRH.

RÉFÉRENCES

1. Barnhart, E. (publisher). Menotropins for injection. Physician's Desk Reference, 40th Edition, 19.86; 1697-1699.
2. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*. 1978; 202:631-632.
3. Braat DDM, Schoemaker J. Endocrinology of gonadotropin-releasing hormone induced cycles in hypothalamic amenorrhea: the role of the pulse dose. *Fertil Steril*. 1991; 56:1054-9.
4. Braat DD, Schoemaker R, Schoemaker J. Life table analysis of fecundity in intravenously gonadotropin-releasing hormone-treated patients with normogonadotropic and hypogonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1991; 55:266-271.
5. Brown GM, Van Loon GR, Hummel BCW, Grota LI, Arimura A, Schally AV. Characteristics of antibody produced during chronic treatment with LHRH. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977; 44:784-790.
6. Chikamori K, Suehiro F, Ogawa T, Saito S. Distribution volume, metabolic clearance and plasma half disappearance time of exogenous luteinizing hormone releasing hormone in normal women and women with obesity and anorexia nervosa. *Acta Endocrinol*. 1981; 96:1-6.
7. Claman P, Elkiid-Hirsch K, Oskowitz SP, Seibel MM. Urticaria associated with anti-gonadotropin-releasing hormone antibody in a female Kallman's syndrome patient being treated with long-term pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol*. 1987; 69:503-505 Corbin A, Bex FJ. Reproductive pharmacology of LHRH and agonists in females and males. *Acta Europ Fertil*. 1980; 11:113-130.
8. Christin-Maitre S, de Crécy M; Groupe Français des pompes à GnRH. [Pregnancy outcomes following pulsatile GnRH treatment: results of a large multicenter retrospective study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007 Feb;36(1):8-12. Epub 2007 Jan 12.
9. Crowley WF Jr, Filicori M, Spratt DI, et al. The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res*. 1985; 41:473-531.
10. Gompel A, Mauvais-Jarivs P. *Hum Reprod*. 1988; 3:473-477. Induction of ovulation with pulsatile GnRH in hypothalamic amenorrhoea.
11. Gonadorelin acetate in the treatment of hypothalamic amenorrhea. Report A9772 1979. Investigators: Drs. Leyendecker and Berg.

12. Gonadorelin acetate in the treatment of hypothalamic amenorrhea. Report. 1982. Investigators: Drs. Collins , Evans , Jaffe , Loucopoulos, Spratt.
13. Hahn DW, McGuire JL, Vale W, Rivier J. Biological assays utilized to characterize LHRH and its analogs. MTP Press Limited. 1984:49-60.
14. Handelsman DJ, Jansen RPS, Boylan LM, Spaliviero JA, Turtle JR. Pharmacokinetics of gonadotropin-releasing hormone: comparison of subcutaneous and intravenous routes. J Clin Endocrinol Metab. 1984; 59:739-746.
15. Handelsman DJ, Swerdloff RS. Pharmacokinetics of gonadotropin-releasing hormone and its analogs. Endocrine Rev. 1986; 7:95-105.
16. Hutchinson JS, Zeleznik AJ. *The corpus luteum of the primate menstrual cycle is capable of recovering from a transient withdrawal of pituitary gonadotropin support.* Endocrinology. 1985; 117:1043-1049.
17. Knobil E, Plant TM, Wildt L, Belchetz PE, Marshall G. Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. Science. 1980; 207:1371-1374.
18. Kuse H, Yoshida K, Takada H, Noguchi M, Yasui K, Ueno M, Kowa, Y. Experiments concerning acute and sub-acute toxicity of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH, GN-RH). Pharmacometrics (Tokyo). 1974; 8:605-615.
19. Lahlou N, Feinstrein MC, Kerdelhue B, Roger M, Schaison G, Schaller R. Assay of plasma LH-RH Pharmacoidnetic applications in hypogonadic subjects treated with pulsatile injections of LH-RH. Pathol Biol (Paris). 1983; 31:649-651.
20. Leyendecker G, Struve T, Platz EL Induction of ovulation with chronic intermittent (Pulsatile) Administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea. Arch Gynaecol. 1980; 229:177-190.
21. Lindner J, McNeil LW, Marney S, Conway M, Rivier J, Vale W. Characterization of human anti-luteinizing hormone-releasing hormone (LRH) antibodies in the serum of a patient with isolated gonadotropin deficiency treated with synthetic LRH. J Clin Endocrinol Metab. 1981; 52:267-270.
22. Loose MD, Terasawa E. Pulsatile infusion of luteinizing hormone-releasing hormone induces precocious puberty (vaginal opening and first ovulation) in the immature female guinea pig. Biol Reprod. 1985; 33:1084-1093.
23. MacLeod TL, Eisen A, Sussman GL. Anaphylactic reaction to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. Fertil Steril. 1987; 48:500-502.

24. Mais V, Melis, GB, Strigini F, et al. Adjusting the dose to the individual response of the patient during the induction of ovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1991; 55:80-85.
25. Meakin JL, Keogh EJ, Martin CE. Human anti-luteinizing hormone-releasing hormone antibodies in patients treated with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril*. 1985; 43:811-813.
26. Pulsatile gonadorelin acetate in the treatment of hypothalamic amenorrhea. Report A9774. Investigator: Dr. WF Crowley. 1981.
27. Pulsatile gonadorelin acetate in the treatment of hypothalamic amenorrhea. Report A9773. 1980. Investigator: Dr. Yen.
28. Redding TW, Kastin AJ, Gonzalez-Barcena D, Coy DH, Coy EJ, Schalch DS, Schally AV. The half-life, metabolism and excretion of tritiated luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973; 37:626-631.
29. Reid RL, Fretts R, Van Vugt DA. The theory and practice of ovulation induction with gonadotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158:176-185.
30. Santoro N, Wierman ME, Filicori M, Waldstreicher J, Crowley Jr. WF. Intravenous administration of pulsatile gonadotropin-releasing hormone in hypothalamic amenorrhea: effects of dosage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62:109-116.
31. Schally AV. Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland: its implications for the control of reproductive processes. *Science*. 1978; 202:18-28.
32. Schenker, J. and Weinstein, D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertility and Sterility* 1978; 30(3):255-268.
33. Schroick ED, Robert BJ. Induction of ovulation with gonadotropin-releasing hormone *Obstet Gynecol Surv*. 1986; 41:414-423.
34. Wildt L, Schwilden H, Wesner G, et al. The pulsatile pattern of gonadotropin secretion and follicular development during the menstrual cycle and in women with hypothalamic and hyperandrogenemic amenorrhea. Report. 1982:28-57.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATRICES

LUTREPULSE®

Acétate de gonadoréline pour injection et chlorure de sodium 0,9 % pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de LUTREPULSE et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LUTREPULSE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

LUTREPULSE est utilisé pour l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire. Ces femmes n'ont pas de menstruations parce qu'elles ne produisent pas suffisamment de gonadolibérine (GnRH), une hormone libérée par une partie du cerveau appelée hypothalamus.

Les effets de ce médicament :

LUTREPULSE contient de l'acétate de gonadoréline, de la gonadolibérine (GnRH) synthétique.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas LUTREPULSE si vous :

- êtes allergique à l'acétate de gonadoréline ou à n'importe lequel des ingrédients de LUTREPULSE
- êtes atteinte d'une maladie qui pourrait être aggravée par une grossesse (comme une tumeur de l'hypophyse)
- avez des kystes ovariens
- êtes atteinte d'une affection qui pourrait être aggravée par des hormones reproductrices (par ex. œstrogènes ou progestérone), comme des tumeurs hormono-dépendantes

L'ingrédient médicamenteux est :

Acétate de gonadoréline

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Mannitol

Acide chlorhydrique 10%

Les formes posologiques sont :

LUTREPULSE est disponible sous forme de poudre lyophilisée stérile pour injection. LUTREPULSE est distribué dans un emballage renfermant un flacon de 10 ml contenant 3,2 mg d'acétate de gonadoréline et un flacon de 10 ml de diluant (chlorure de sodium stérile pour injection).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation de LUTREPULSE doit être prescrite et suivie par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments servant à induire l'ovulation ;

LUTREPULSE peut provoquer :

- le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Ce syndrome est une affection caractérisée par la croissance d'un trop grand nombre de follicules, ce qui peut causer de la douleur abdominale ou pelvienne, de la nausée, des vomissements, un gain de poids, de la difficulté respiratoire et de la diarrhée. Si vous ressentez l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Le SHO peut progresser rapidement et devenir grave.
- On a signalé des cas de cancer ovarien chez un très petit nombre de patientes recevant des médicaments de fertilité. On ignore toutefois si ces cas ont une relation de causalité avec le médicament de fertilité.

L'utilisation de LUTREPULSE peut résulter en des naissances multiples. Discutez avec votre médecin des risques de naissances multiples avant de commencer le traitement.

Avant d'utiliser LUTREPULSE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte. LUTREPULSE ne doit être utilisé pendant une grossesse que dans le cadre d'un traitement de fertilité
- allaitez

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Indiquez à votre médecin ou pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous vous êtes procurés sans ordonnance, les produits à base de plantes médicinales ou les suppléments. LUTREPULSE ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments servant à stimuler l'ovulation.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il importe d'utiliser LUTREPULSE exactement selon les directives de votre médecin.

Dose initiale habituelle : 5 µg toutes les 90 minutes.

LUTREPULSE peut être injecté sous la peau (de façon sous-cutanée) par une pompe à perfusion. Si vous utilisez la pompe à perfusion, votre médecin doit vous enseigner comment l'utiliser et comment l'entretenir.

La pompe utilisée avec LUTREPULSE est appelée le Système LUTREPULSE:

Le Système LUTREPULSE comprend deux composantes ; 1) Le Omnipod (POD) et 2) le Contrôleur de libération du médicament (CLM)

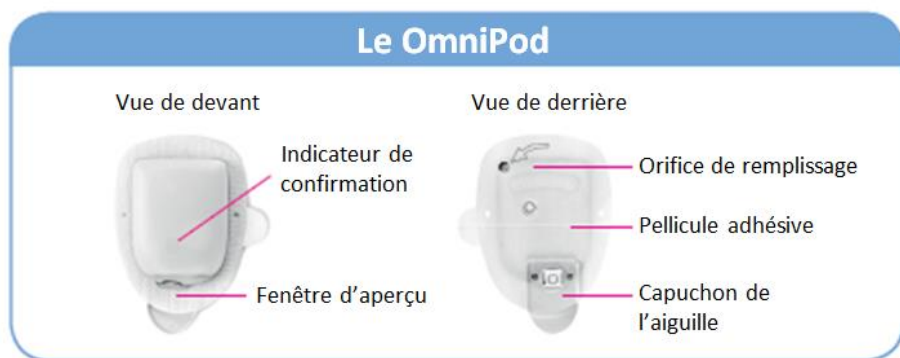


Contrôleur de la libération du médicament (CLM)

Omnipod (POD)

Vous ne devez utiliser les instructions suivantes qu'après avoir reçu la formation complète de votre professionnel de la santé :



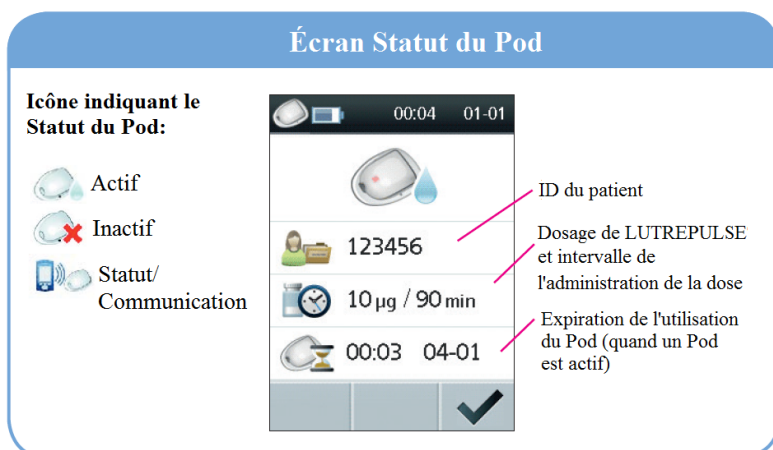
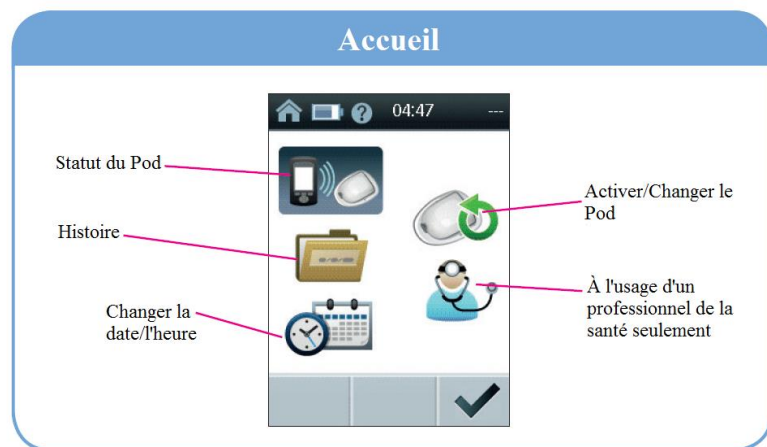


L'utilisation du Contrôleur LUTREPULSE

Utilisez le bouton de commande Montée/Descente pour vous déplacer sur l'écran d'accueil et les autres écrans.

Les messages sur ces écrans :

- Décrivent le fonctionnement du système
- Énumèrent les choix de menus
- Expliquent comment effectuer une certaine tâche



Le POD:

- est ovale et possède un support adhésif
- est une pompe sans fil permettant de libérer le LUTREPULSE aux patientes sans tubulure est à l'épreuve de l'eau
- libère le LUTREPULSE selon des paramètres personnalisés
- fonctionnement mains libres, insertion et amorçage automatique

Le contrôleur de la libération du médicament (CLM)

- Contrôle la libération de LUTREPULSE sans fil à l'aide d'un dispositif portable

LUTREPULSE doit être reconstitué avec 3,2 ml de diluant immédiatement avant son utilisation.

Instructions pour l'utilisation

Votre professionnel de la santé vous enseignera en détail le processus de la préparation du Contrôleur LUTREPULSE et du remplissage du Pod avec le médicament.

Rassemblez les produits suivants :

- Un flacon de poudre de LUTREPULSE
- Un flacon de solvant LUTREPULSE
- Seringue et aiguille longue pour reconstitution de LUTREPULSE
- Un nouvel emballage de POD (il contient un nouveau POD, une aiguille courte et la seringue servant à remplir le POD)

Lavez-vous les mains et **lavez** le site de perfusion.

La préparation d'un nouveau POD (le retrait du POD actif)

1



Appuyez sur la touche Accueil/Mise en marche  pour activer le contrôleur, mettre l'icône Activer/Changer le Pod en surbrillance et appuyez sur  pour continuer.

Passez à l'étape 2 si un Pod actif est fixé
Passez à l'étape 4 s'il n'y a pas de Pod actif fixé

2



Appuyez sur  pour désactiver l'ancien Pod.

4



Appuyez sur  pour activer et continuez pour remplir un nouveau Pod

3



Retirez l'ancien Pod délicatement de la peau et appuyez sur  pour continuer.

5

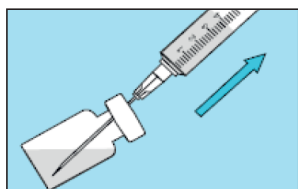


Le Contrôleur vous indiquera de préparer un flacon de LUTREPULSE (voir les étapes 6 et 7 à la page suivante). Appuyez sur  lorsque vous aurez terminé

Remplissage du Système LUTREPULSE avec LUTREPULSE

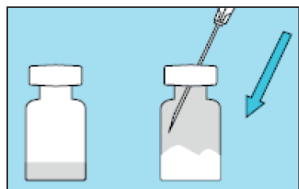
Reconstitution de LUTREPULSE 3,2 mg

6



Retirez 3,2 mL du solvant pour LUTREPULSE en utilisant **L'AIGUILLE LONGUE** et la seringue fournies avec les flacons LUTREPULSE

7

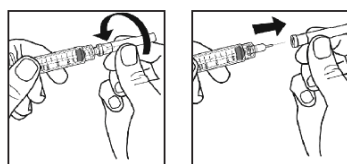


Ajoutez le solvant à la poudre. La solution doit être transparente et incolore. Pour plus de facilité, ajoutez le solvant en le propulsant contre la paroi intérieure du flacon. Défaitez-vous de l'aiguille longue et la seringue de façon appropriée.

Remplissage d'un nouveau Pod

Commencement de l'administration des doses de LUTREPULSE

8



Ouvrez un nouvel emballage Pod. Fixez **L'AIGUILLE COURTE** sur la seringue et retirez le capuchon soigneusement. **N'UTILISEZ QUE L'AIGUILLE COURTE** et la seringue fournies à l'intérieur de chaque emballage stérile Pod pour remplir le Pod.

9



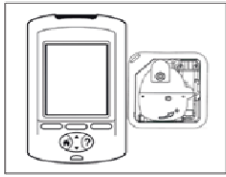
Aspirez de l'air dans la seringue jusqu'à la ligne de 2 mL. Insérez une **AIGUILLE COURTE** dans le flacon de LUTREPULSE, et injectez-y l'air. Retournez le flacon à l'envers et prélevez 2 mL de solution LUTREPULSE. Ne pas retirer tout l'air.

10



Insérez l'**AIGUILLE COURTE** dans l'orifice de remplissage du OmniPod et remplissez-le avec la solution LUTREPULSE. Vous entendrez deux signaux sonores pendant le processus de remplissage. Continuez de remplir le OmniPod avec les 2 mL de solution. Appuyez sur ➡ pour continuer. (REMARQUE : Insérez l'**AIGUILLE COURTE** tout droit vers le bas dans l'orifice lors du remplissage du OmniPod). Ne jamais injecter de l'air dans l'orifice de remplissage.

11



IMPORTANT :

Après avoir rempli le OmniPod et entendu les deux signaux sonores, déplacez le contrôleur de libération du médicament et le OmniPod de façon à ce qu'ils soient côte à côte et se touchent. Le contrôleur et le OmniPod doivent demeurer côte à côte pour la prochaine étape (l'amorçage).

12



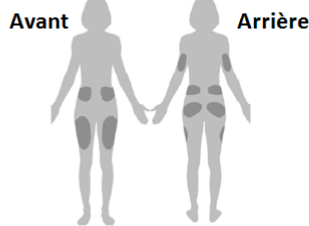
Le système amorcera alors le OmniPod en vue de l'utilisation. Vous entendrez un signal sonore lorsque l'amorçage sera terminé. Il est possible que vous entendiez un cliquetis, ce qui est normal.

Mise au rebut : Toute quantité de produit inutilisée et tout déchet devraient être jetés conformément aux exigences locales.

Lorsque le POD est plein de LUTREPULSE, il est prêt à être attaché à votre corps et à être utilisé. L'abdomen est normalement le site préféré.

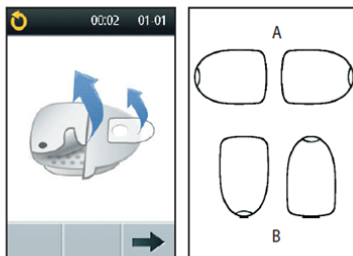
Nota : le site du nouveau POD doit se trouver à une distance d'au moins 2,5 cm du site précédent.

1



Votre professionnel de la santé vous aidera à choisir l'emplacement du site de perfusion à l'aide de ces illustrations.

2



Retirez le capuchon de l'aiguille et la pellicule adhésive puis fixez le OmniPod à l'emplacement choisi pour la perfusion.

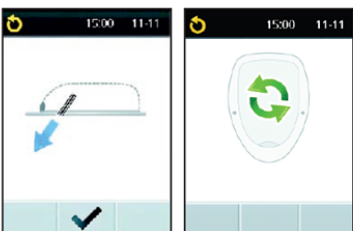
Vous devrez appliquer une force modérée pour retirer le capuchon de l'aiguille.

A Sur le sens de la largeur ou de façon légèrement inclinée pour une application sur l'abdomen, la hanche, le haut du dos ou les fesses.

B Verticalement ou de façon légèrement inclinée pour une application sur le haut du bras ou la cuisse.

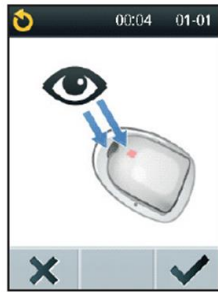
Appuyez sur ➡ pour continuer.

3



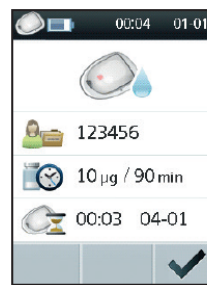
Appuyez sur ✓ pour insérer la canule. Le OmniPod insérera automatiquement la canule et administrera une dose bolus.

4



Lorsqu'on vous l'indiquera, vérifiez la fenêtre d'aperçu pour veiller à ce que la canule soit insérée correctement et que le carré rose soit visible. Appuyez sur ✓ pour confirmer.

5



Lorsque vous confirmerez l'insertion correcte de la canule, le contrôleur affichera l'écran d'état avec l'icône indiquant que le OmniPod est actif. Le OmniPod est maintenant activé pour une période de 72 heures.

Résolution des problèmes (signalés par alarmes)

Le système LUTREPULSE fait des vérifications de sécurité pendant son amorce et son opération pour indiquer à l'utilisatrice si un problème requiert son attention. Utilisez le gestionnaire pour obtenir les détails sur la façon de répondre à ces alertes en choisissant le Statut Pod sur l'écran d'ACCUEIL. Un signal audible constant du Pod signifie qu'on doit le changer tandis qu'un signal audible intermittent indique qu'il est nécessaire d'utiliser le Gestionnaire pour obtenir le Statut du Pod et les instructions à suivre.

Les alertes LUTREPULSE les plus importantes sont décrites ci-dessous; pour les autres, veuillez consulter votre professionnel de la santé ou le guide complet de l'utilisatrice du système LUTREPULSE.

Blocage détecté



Alarme:
Le Pod émet un bip continu et cette image apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:
Appuyez sur  pour confirmer et changez le Pod.

Erreur de communication avec le gestionnaire du Pod



Alarme:
Cette image apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:
Rapprochez le gestionnaire du Pod. Appuyez sur  à nouveau.

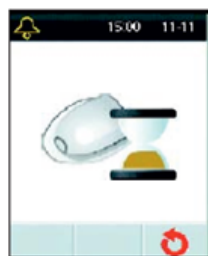
Arrêt de la vie utile du Pod après 72 heures d'utilisation



Alarme:
Le Pod émet deux bips toutes les heures et cette image apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:
Appuyez sur  pour confirmer et changez le Pod.

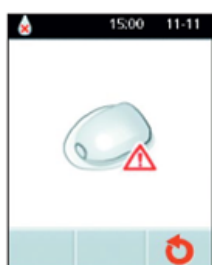
Fin de la vie utile du Pod



Alarme:
Le Pod émet un bip continu et cette image apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:
Appuyez sur  pour changer le Pod.

Erreur du Pod

**Alarme:**

Le Pod émet un bip continu et l'image suivante apparaît sur l'écran du gestionnaire.

Action:

Appuyez sur  pour désactiver le Pod.
Changez le Pod.

Autres considérations

- NE REMPLISSEZ JAMAIS le Pod quand il est fixé à votre corps
- N'ESSAYEZ JAMAIS de réutiliser le Pod

Les symboles du système d'étiquettes de LUTREPULSE

Symbol	Meaning
	Ne pas réutiliser
	Reportez-vous au manuel d'instruction
	Stérilisé à l'oxyde d'éthylène
	Date de fabrication
	Numéro de lot
	Utiliser par
	Numéro de catalogue
	Numéro de série
	Partie appliquée type BF
	Ne pas utiliser avec IRM
	Fabricant
	Apyrogène; trajet de fluide
	Étanche à l'eau à 7,5 mètres (25 pieds) pour 60 minutes
	Garder au sec
	Limitation de la température
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Ne pas jeter; contient du mercure

Le Système LUTREPULSE est un dispositif extrêmement sûr et fiable. Il vérifie l'amorce et le bon fonctionnement du traitement pour indiquer à l'utilisatrice la présence d'un problème qui nécessite son attention. Pour les directives, voir le Guide de l'utilisatrice

Surdose :

Si vous soupçonnez un surdosage ou si la pompe est défectueuse et libère trop de médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée:

Si vous omettez une dose, ne doublez pas la dose suivante. Demandez l'avis de votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

On n'a pas établi de relation de causalité entre les médicaments de fertilité et le cancer ovarien.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES IMPORTANTES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE SI ELLES SE PRODUISENT

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si la réaction est importante	Dans tous les cas	
Rare (≥0,01 % - <0,1 %)	Hypersensibilité		T	
	Rougeur au site d'injection		T	
	Hyperstimulation ovarienne		T	
Très rare <0,01 %)	Réaction allergique grave (choc anaphylactique)			T
	Inflammation			T
	Symptômes neurologiques comme de l'agitation, un changement d'humeur (dépression)			T
	Maux de tête		T	T
	Nausée		T	T
	Augmentation du volume des menstruations		T	T
	Douleur abdominale		T	T

Cette liste de réactions indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets indésirables inattendus pendant que vous utilisez LUTREPULSE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU PRODUIT

LUTREPULSE et le chlorure de sodium 0,9 % pour injection sont tous deux stables à la température ambiante (15 à 30 °C) dans leur emballage non ouvert.

Veuillez jeter le chlorure de sodium et la solution

restituée non utilisée.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Pour contrôler la sécurité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise de son Programme de Vigilance, recueille des renseignements sur les réactions indésirables importantes et imprévues des médicaments. Si vous croyez avoir subi une réaction importante ou imprévue à ce médicament, vous pouvez aviser Canada Vigilance :

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Ferring Produits Pharmaceutiques au : 1-866-384-1314.

Ce dépliant a été préparé par Ferring Produits Pharmaceutiques



® LUTREPULSE est une marque de commerce déposée de Ferring B.V.

Dernière révision : 17 mai 2016