

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mai 2015

PERGOTIME 50 mg, comprimé sécable

B/5 (CIP : 34009 328 009 8 8)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	Clomifène
Code ATC (2013)	G03GB02 (stimulant synthétique de l'ovulation)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Les indications thérapeutiques sont limitées à:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle: <ul style="list-style-type: none"> • Stérilité par anovulation. • Stérilité par dysovulation: <ul style="list-style-type: none"> « corps jaune inadéquat », phase lutéale courte, syndrome des ovaires polykystiques après mise au repos de l'ovaire pendant 2 cycles. - Test au clomifène à pratiquer une fois, à visée à la fois diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire et dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal. Il permet, en fonction de 3 critères (décalage thermique, taux d'estradiol plasmatique E2 et menstruation) de déterminer 3 types de réponses différentes. <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hypothalamo-hypophysaire profonde: les 3 critères sont négatifs. • Insuffisance modérée avec possibilité d'une réponse de type III lors de la répétition du test: élévation du taux E2 et menstruation (si cette élévation est importante) mais pas de décalage thermique. • Réponse optimale au niveau hypophysaire et ovarien: les 3 critères sont alors positifs. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22 juillet 1985 (procédure nationale) ;
Conditions de prescription et de délivrance	liste I
Classement ATC	G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03G : Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation G03GB : Stimulants synthétiques de l'ovulation G03GB02 : Clomifène

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 26/05/2009).

Dans son précédent avis de renouvellement d'inscription du 10 décembre 2008, la Commission a estimé que le SMR de PERGOTIME était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Les indications thérapeutiques sont limitées à :

- Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle:
 - Stérilité par anovulation.
 - Stérilité par dysovulation :
 - « corps jaune inadéquat »,
 - phase lutéale courte,
 - syndrome des ovaires polykystiques après mise au repos de l'ovaire pendant 2 cycles.
- Test au clomifène à pratiquer une fois, à visée à la fois diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire et dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal.

Il permet, en fonction de 3 critères (décalage thermique, taux d'estradiol plasmatique E2 et menstruation) de déterminer 3 types de réponses différentes.

- Insuffisance hypothalamo-hypophysaire profonde: les 3 critères sont négatifs.
- Insuffisance modérée avec possibilité d'une réponse de type III lors de la répétition du test: élévation du taux E2 et menstruation (si cette élévation est importante) mais pas de décalage thermique.
- Réponse optimale au niveau hypophysaire et ovarien: les 3 critères sont alors positifs. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité chez des femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques^{1,2,3}.

- Une étude randomisée ouverte¹ a comparé l'efficacité de deux stratégies thérapeutiques de l'anovulation liée à un syndrome des ovaires polykystiques (soit multiperforation de l'ovaire par coelioscopie en 1^{ère} intention suivie en cas d'échec d'un traitement par clomifène en 2^{ème} intention soit clomifène en 1^{ère} intention suivi en cas d'échec d'une multiperforation de l'ovaire). Trente-six patientes ont été incluses dans chaque groupe. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes pour le taux de grossesse (test urinaire positif) cumulé à 12 mois
- Une étude randomisée ouverte² a comparé l'efficacité du clomifène à celle de la FSH recombinante (PUREGON) à faible dose chez des femmes ayant une anovulation ou oligo-ovulation liée à un syndrome des ovaires polykystiques. La dose initiale de clomifène était de 50 mg/j pendant 5 jours et pouvait être augmentée au cours des cycles suivants jusqu'à obtention de l'ovulation. La dose maximale était de 150 mg/jour, supérieure à la dose maximale autorisée par l'AMM de PERGOTIME qui est de 100 mg/jour. La dose initiale de FSH (PUREGON) était de 50 UI/j avec une augmentation hebdomadaire de 25 UI/j jusqu'à induction d'une réponse folliculaire. Les patientes étaient suivies pendant 3 cycles. Un total de 143 patientes a été traité par clomifène et 159 par FSH. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes pour le taux de grossesse (présence d'au moins 1 sac gestationnel à 6-7 semaines de gestation) et de naissance vivante.
- Une revue systématique Cochrane³ avait pour but de comparer l'efficacité de différents traitements antiestrogènes administrés seuls ou en association avec d'autres traitements chez des femmes ayant une infertilité ou une hypofertilité en lien possible avec un syndrome des ovaires polykystiques.

Trois études randomisées ont comparé l'efficacité du clomifène à l'effet d'un placebo ou à l'absence de traitement. Elles ont inclus 133 patientes et la durée de traitement était comprise entre 1 et 5 cycles. La dose maximale administrée était de 250 mg par jour, supérieur à la dose maximale de 100 mg autorisée par l'AMM. Le taux de grossesse (définie par la présence d'une grossesse intra-utérine à l'échographie) était significativement plus élevé après traitement par clomifène.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

¹. Amer S.A, Li T.C., Metwally M., Emarh M., Ledger W.L.. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009 ; 24 : 219–25.

² Homburg R., Hendriks M.L., König T.E. *et al.* Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod.* 2012 ; 27 : 468–73.

³ Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.

04.2 Tolérance

► le laboratoire a fourni 4 études de tolérance concernant les traitements de l'infertilité^{4,5,6,7}.

Une cohorte danoise⁴ a inclus 54 362 femmes ayant consulté pour infertilité dans un centre public ou privé entre 1963 et 1998. Cette étude n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer de l'ovaire après traitement inducteur de l'ovulation (gonadotrophines, clomifène ou GnRH).

Une cohorte historique suédoise⁵ a inclus 2 768 femmes ayant consulté pour infertilité ou des troubles associés à une infertilité dans trois hôpitaux universitaires. L'analyse a conclu à une augmentation significative du risque (rapport d'incidence standardisé) de cancer frontière de l'ovaire chez les femmes traitées pour troubles de l'ovulation par clomifène seul (ce résultat était basé sur seulement 3 cas). En analyse multivariée ajustée sur l'âge, l'indication et l'existence d'une grossesse pendant le suivi, le risque relatif n'était pas significativement augmenté.

Une revue systématique⁶ avait pour but de rechercher une éventuelle relation entre les différents traitements de l'infertilité et le risque de cancer du sein. La recherche bibliographique a porté sur la période 1984-2009. La méta-analyse concernant l'effet du clomifène a inclus 4 études cas-témoins et 8 cohortes. Elle n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de cancer du sein.

Dans une analyse post-hoc d'une étude contrôlée⁷, l'efficacité du clomifène, de la metformine et de l'association des deux traitements dans le traitement de l'infertilité chez femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques ont été comparées. Cette analyse consistait en une comparaison avant-après traitement des dosages d'urée, créatinine, bilirubine et transaminases dans chaque bras de l'étude. Elle n'a pas montré d'altération des fonctions hépatique et rénale.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 mai 2011 au 30 Avril 2012).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : Elles ont notamment concerné les sections suivantes (cf annexe) :

Contre-indications :

- Tumeurs « hormonodépendantes »

Effets indésirables

- augmentation du risque de grossesse extra-utérine, de grossesse multiple
- cas d'alopécie, d'aggravation d'une psychose préexistante, de convulsions.

Mises en garde et précautions d'emploi :

- ajout, lors de l'utilisation du clomifène seul ou en association avec des gonadotrophines, de rares cas d'hyperstimulation ovariennes sévère lors de l'apparition des symptômes suivants : épanchement péricardique, anasarque, hydrothorax, abdomen aigu, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, hémorragie ovarienne, thrombose veineuse profonde, torsion de l'ovaire et détresse respiratoire aiguë. Si une grossesse intervient chez une femme présentant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une progression rapide vers une forme sévère du syndrome peut se produire. L'hyperstimulation ovarienne apparaît quelques jours après la fin du traitement par PERGOTIME.
- nécessité d'avertir les patientes de la possibilité de symptômes visuels pouvant apparaître pendant ou après le traitement, d'arrêter le traitement et de réaliser un examen ophtalmologique dans ce cas. Ces symptômes visuels sont habituellement réversibles. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés, après l'arrêt de PERGOTIME, ont été

⁴ Jensen A, Frederiksen K, Krüger Kjær S. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. *BMJ* 2009;338:b249

⁵ Sanner K, Conner P, Bergfeldt K, *et al.* Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertility and Sterility*. 2009 ; 91 :1152-8.

⁶ Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, *et al.* Fertility drugs and the risk of breast cancer : a meta-analysis and review. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124:13-26

⁷ Aubuchon M, Kunselman A R., Schlaff W D, *et al.* Metformin and/or Clomiphene Do Not Adversely Affect Liver or Renal Function in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 ; 96 : E1645–9

rapportés. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles, notamment si la posologie et /ou la durée de traitement sont supérieures à celles recommandées,

► Une revue systématique de la littérature ayant porté sur la période 1976-2009 a étudié la survenue de troubles visuels lors de traitements par citrate de clomiphène⁸. Elle a recensé 3 cas de thrombose de la veine centrale de la rétine dont la relation avec le traitement n'a pas été établie et 3 cas de troubles visuels à type de vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants, photophobie, persistants à 2, 3 et 7 ans après le traitement.

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), PERGOTIME a fait l'objet de 8 982 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémique d'origine haute, les aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire et les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal) et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{9,10}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 10 décembre 2008, la place de PERGOTIME dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁸ Viola M.I., Meyer D., Kruger T. Association between clomiphene citrate and visual disturbances with special emphasis on central retinal vein occlusion : A review. *Gynecol Obstet Invest.* 2011; 71: 73-6

⁹ Recommandations pour la pratique Clinique : La prise en charge du couple infertile – CNGOF – décembre 2010.

¹⁰ Assessment and treatment for people with fertility problems - Issued: February 2013 – NICE - clinical guideline 156

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 10 décembre 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle

- La stérilité entraîne une dégradation de la qualité de vie.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- Le rapport efficacité/ effet indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PERGOTIME reste important dans l'indication « Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle ».

5.1.2 Test à visée diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire, dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale

- L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/ effet indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PERGOTIME reste important dans l'indication « Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire, dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal) ».

05.2 Recommandations de la Commission

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

▸ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▸ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1 – Tableau comparatif (le texte modifié est surligné en jaune)

RCP du 13 septembre 2006	RCP du 14 Janvier 2013
4.1 Indications thérapeutiques	
<p>Les indications thérapeutiques sont limitées à :</p> <p>Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :</p> <p>Stérilité par anovulation.</p> <p>Stérilité par dysovulation :</p> <p style="padding-left: 20px;">« corps jaune inadéquat », phase lutéale courte, syndrome des ovaires polykystiques après mise au repos de l'ovaire pendant 2 cycles.</p> <p>Test au clomifène à pratiquer une fois, à visée à la fois diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire et dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal.</p> <p>Il permet, en fonction de 3 critères (décalage thermique, taux d'estradiol plasmatique E₂ et menstruation) de déterminer 3 types de réponses différentes.</p> <p>Insuffisance hypothalamo-hypophysaire profonde : les 3 critères sont négatifs.</p> <p>Insuffisance modérée avec possibilité d'une réponse de type III lors de la répétition du test : élévation du taux E₂ et menstruation (si cette élévation est importante) mais pas de décalage thermique.</p> <p>Réponse optimale au niveau hypophysaire et ovarien : les 3 critères sont alors positifs.</p>	<p>Les indications thérapeutiques sont limitées à :</p> <p>Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :</p> <p>Stérilité par anovulation.</p> <p>Stérilité par dysovulation :</p> <p style="padding-left: 20px;">« corps jaune inadéquat », phase lutéale courte, syndrome des ovaires polykystiques après mise au repos de l'ovaire pendant 2 cycles.</p> <p>Test au clomifène à pratiquer une fois, à visée à la fois diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire et dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal.</p> <p>Il permet, en fonction de 3 critères (décalage thermique, taux d'estradiol plasmatique E₂ et menstruation) de déterminer 3 types de réponses différentes.</p> <p>Insuffisance hypothalamo-hypophysaire profonde : les 3 critères sont négatifs.</p> <p>Insuffisance modérée avec possibilité d'une réponse de type III lors de la répétition du test : élévation du taux E₂ et menstruation (si cette élévation est importante) mais pas de décalage thermique.</p> <p>Réponse optimale au niveau hypophysaire et ovarien : les 3 critères sont alors positifs.</p>
4.2 Posologie et mode d'administration	
<p>PERGOTIME s'administre par voie orale et ne peut être employé que sous surveillance médicale spécialisée.</p> <p>Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle.</p>	<p>PERGOTIME s'administre par voie orale et ne peut être employé que sous surveillance médicale spécialisée.</p> <p>Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle.</p>

<p>La posologie initiale est de 50 mg par jour (un comprimé) pendant 5 jours en commençant le 5^{ème} jour d'un cycle naturel ou induit, ou bien, en l'absence de cycle, un jour arbitrairement choisi par le médecin traitant.</p> <p>Lorsque cette posologie aura permis d'obtenir une ovulation, il n'y a aucun avantage à l'augmenter dans les cycles suivants. Dans le cas contraire, on prescrira au cours du second cycle de traitement 100 mg par jour pendant 5 jours (2 comprimés en une seule prise quotidienne), en respectant le délai d'un mois entre le premier et le second traitement dans le cas où une éventuelle ovulation spontanée surviendrait pendant le cycle intermédiaire.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose quotidienne et la durée des traitements au-delà de 100 mg/jour, pendant 5 jours.</p> <p>Si, à cette posologie, trois cures n'ont pas permis d'obtenir une ovulation, on considérera l'épreuve thérapeutique comme terminée.</p> <p>Lorsque, à la dose de 50 ou 100 mg, on aura obtenu une ovulation sans que celle-ci soit suivie de grossesse, on pourra persévérer jusqu'à un total de six cycles de traitement, en respectant la règle d'abstention thérapeutique d'un mois entre chaque cure.</p>	<p>La posologie initiale est 1 comprimé par jour (soit 50 mg) pendant 5 jours.</p> <p>Le traitement débutera 2 à 5 jours après le début d'une hémorragie de privation, naturelle ou induite par un progestatif, ou bien, en l'absence de cycle, un jour arbitrairement choisi par le médecin traitant.</p> <p>En cas d'ovulation, il n'y a aucun avantage à augmenter la posologie dans les cycles suivants. Dans le cas contraire, (pas de décalage thermique, progestérone plasmatique au 20^e-26^e jour du cycle < 3 ng/ml), on prescrira au cours du second cycle de traitement 100 mg par jour pendant 5 jours (2 comprimés en une seule prise quotidienne).</p> <p>Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose quotidienne et la durée des traitements au-delà de 100 mg/jour, pendant 5 jours. Si, à cette posologie, trois cures n'ont pas permis d'obtenir une ovulation, on considérera l'épreuve thérapeutique comme terminée. Lorsque, à la dose de 50 ou 100 mg, on aura obtenu une ovulation sans que celle-ci soit suivie de grossesse, on pourra persévérer jusqu'à un total de six cycles de traitement.</p> <p>Certaines patientes avec ovaires polymicrokystiques peuvent être hypersensibles au Pergotime, même à la posologie initiale (50 mg/jour). En ce cas, la posologie pour les cycles suivants peut être diminuée à ½ comprimé par jour (25 mg/jour).</p> <p>Il est important de rappeler au couple la nécessité de rapports sexuels réguliers lors de la période de fécondité présumée.</p> <p>Pergotime n'est pas indiqué chez les femmes qui ovulent.</p>
<p>Test au PERGOTIME à pratiquer une seule fois, à visée à la fois diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire et dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale, après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal.</p> <p>La posologie est de 100 mg par jour pendant 5 jours consécutifs et pendant un seul cycle.</p> <p>Ce test peut être répété une fois en respectant un intervalle d'un mois (voir rubrique 4.1).</p>	<p>Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique</p> <p>Ce test est utilisé pour le diagnostic des insuffisances gonadotropes s'il y a un désir de grossesse. La posologie est de 2 comprimés/jour (100 mg) pendant 5 jours consécutifs et pendant un seul cycle.</p>
<p>4.3 Contre-indications</p>	

<p>Hypersensibilité au clomifène ou à l'un des excipients. Affections hépatiques sévères ou récentes. Hémorragies gynécologiques d'étiologie mal précisée. Affections néoplasiques des organes génitaux. Kystes organiques de l'ovaire. Troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.</p>	<p>Hypersensibilité au clomifène ou à l'un des excipients. Affections hépatiques sévères ou récentes. Hémorragies gynécologiques d'étiologie mal précisée. Tumeurs « hormono-dépendantes », Kystes organiques de l'ovaire. Troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	
<p>Il est nécessaire de s'assurer que la femme n'est pas enceinte avant l'administration de PERGOTIME.</p> <p>En cas de doute, faire pratiquer un test de grossesse. Revoir la patiente avant chaque cure.</p> <p>Il est nécessaire de s'assurer que la cause de la stérilité n'est pas due à une insuffisance ovarienne primitive, une insuffisance hypothalamo-hypophysaire d'origine organique : tumeurs ou hypogonadotrophisme de type de Morsier.</p> <p>PERGOTIME peut entraîner une hypertrophie ovarienne. Il est recommandé d'être particulièrement attentif lorsque la patiente se plaint de douleurs pelviennes en cours de traitement. Lorsque l'on constate cliniquement une hypertrophie ovarienne ou à l'échographie la présence de plusieurs follicules, attendre que les ovaires aient repris leur volume initial avant d'envisager la reprise de PERGOTIME : la posologie ou la durée du traitement sera alors réduite.</p> <p>Ces manifestations régressent spontanément en quelques jours ou quelques semaines. Le repos et la surveillance médicale sont de règle.</p> <p>Dans le syndrome des ovaires polykystiques, il est conseillé de s'en tenir à la posologie minimale efficace et de faire précéder la première cure par un freinage ovarien pendant 2 mois.</p> <p>Le couple doit être prévenu de la probabilité plus importante d'une grossesse multiple et de ses complications éventuelles.</p> <p>Une insuffisance de glaire cervicale du fait de l'action antiœstrogénique de PERGOTIME peut justifier une œstrogénothérapie locale associée.</p>	<p>Mises en garde :</p> <p>Avant l'administration de PERGOTIME :</p> <p>s'assurer que la femme n'est pas enceinte avant l'administration de PERGOTIME. En cas de doute, faire pratiquer un test de grossesse sensible et fiable (revoir la patiente avant chaque cure), s'assurer que la cause de l'infécondité n'est pas due à :</p> <ul style="list-style-type: none"> une insuffisance ovarienne primitive, une insuffisance hypothalamo-hypophysaire d'origine organique, <p>Rechercher et traiter éventuellement de façon appropriée les autres causes possibles de stérilité, féminines et masculines,</p> <p>Le couple doit être prévenu de la probabilité plus importante d'une grossesse multiple et de ses complications éventuelles.</p> <p>Il a été rapporté dans certaines études publiées dans la littérature que des médicaments utilisés dans le traitement de l'infertilité pourraient augmenter le risque de survenue de certaines tumeurs, bénignes ou malignes, en particulier hormono-dépendantes. Toutefois l'ensemble des données de la littérature ne permet pas de conclure avec certitude sur la présence ou l'absence d'un sur-risque de développer certaines tumeurs, en particulier hormono-dépendantes, chez les patientes traitées par inducteurs de l'ovulation.</p> <p>Au cours du traitement :</p> <p>Pergotime, seul ou en association avec des gonadotrophines, peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, le plus souvent modéré, exceptionnellement sévère. De rares cas de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère ont été rapportés lors de</p>

~~Des troubles visuels ont été rapportés sous traitement par PERGOTIME. Ils ont été le plus souvent réversibles après arrêt du traitement. La pathogénie de ces troubles n'est pas encore élucidée mais leur survenue doit entraîner l'arrêt définitif de PERGOTIME et un examen ophtalmologique complet est conseillé ; quelques rares cas de cataractes capsulaires postérieures ont été rapportés chez des patientes prenant PERGOTIME, sans qu'une relation de cause à effet puisse être écartée ou retenue.~~

~~Bien que des cas isolés d'anomalies congénitales aient été observés après traitement par PERGOTIME, il n'a pas été montré que PERGOTIME modifiait la fréquence de survenue de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant des problèmes de fertilité. L'âge de la mère et les grossesses multiples sont des facteurs de risque d'anomalies fœtales ou néonatales.~~

~~Il a été rapporté dans la littérature que des médicaments utilisés dans le traitement de l'infertilité pourraient augmenter le risque de survenue de cancer de l'ovaire. Toutefois cette éventualité repose actuellement sur des bases épidémiologiques insuffisantes.~~

~~Des résultats d'études épidémiologiques suggèrent sans pour autant le démontrer, qu'une utilisation prolongée de PERGOTIME pourrait entraîner un risque accru de tumeur ovarienne. Le nombre de cycles ne doit pas dépasser six. En l'absence d'ovulation, la stratégie d'induction de l'ovulation doit être réévaluée (voir rubrique 4.2).~~

~~PERGOTIME doit être employé sous contrôle biologique très strict : dosage hormonal d'estradiol et progestérogène au 4^{ème} jour du décalage thermique sous contrôle de la courbe ménothermique. En cas d'absence de décalage thermique faire un simple dosage d'estradiol 12 jours après l'arrêt de PERGOTIME.~~

~~Avant tout traitement, il faudra s'assurer que la prescription est justifiée et que les conditions suivantes sont respectées :~~

~~avant le premier cycle de traitement et avant chaque nouveau traitement, s'assurer par des examens et des tests que la patiente n'est pas enceinte.~~

~~rechercher et, éventuellement, traiter de façon appropriée les autres causes possibles de stérilité.~~

~~Il est conseillé, en cas d'échec de la cure de PERGOTIME, de réserver entre chaque cure thérapeutique un cycle sans traitement car une ovulation~~

~~l'apparition des symptômes suivants : épanchement péricardique, anasarque, hydrothorax, abdomen aigu, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, hémorragie ovarienne, thrombose veineuse profonde, torsion de l'ovaire et détresse respiratoire aiguë. Si une grossesse intervient chez une femme présentant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une progression rapide vers une forme sévère du syndrome peut se produire.~~

~~L'hyperstimulation ovarienne apparaît quelques jours après la fin du traitement par Pergotime.~~

~~On sera particulièrement attentif lorsque la patiente se plaint de douleurs pelviennes en cours de traitement, d'une augmentation de poids, d'une sensation de gonflement généralisé. Il convient alors de rechercher une augmentation de volume des ovaires par l'échographie. Une nouvelle séquence thérapeutique par Pergotime ne sera reprise qu'après retour à la normale du volume ovarien. La posologie du traitement sera alors réduite.~~

~~L'hyperstimulation ovarienne sous PERGOTIME se complique très rarement.~~

Symptômes visuels :

~~La patiente doit être avertie du risque de survenue de symptômes visuels, du type vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants. Ces symptômes peuvent apparaître pendant ou après le traitement par Pergotime et sont habituellement réversibles. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés, même après l'arrêt de Pergotime ont été rapportés. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles, notamment si la posologie et / ou la durée de traitement sont supérieures à celles recommandées. En cas d'apparition de troubles visuels, le traitement devra être arrêté définitivement et un examen ophtalmologique complet réalisé. Quelques rares cas de cataractes capsulaires postérieures ont été rapportés chez des patientes prenant PERGOTIME, sans qu'une relation de cause à effet puisse être écartée ou retenue.~~

Précautions d'emploi

~~Chez les patientes obèses, des mesures diététiques appropriées sont recommandées tout au long du traitement, afin d'obtenir un amaigrissement significatif. Comme pour tout traitement inducteur de~~

<p>spontanée peut toujours se produire pendant cette période intermédiaire.</p> <p>PERGOTIME, lorsqu'il est administré de façon prolongée, peut interférer avec la synthèse du cholestérol (élévation du désmostérol); il peut aussi entraîner une augmentation de la rétention de la B.S.P. au-dessus de 5 pour cent.</p> <p>Aucune anomalie hématopoïétique ou rénale n'a été signalée.</p>	<p>l'ovulation, une obésité importante doit faire différer le début du traitement et envisager en priorité des mesures diététiques.</p> <p>Pergotime ne doit être employé que sous surveillance médicale spécialisée. Le suivi doit être clinique (signes fonctionnels, ménotherme) et éventuellement biologique avec dosage de la progestérone plasmatique, à faire réaliser entre le 20^e et le 26^e jour du cycle.</p> <p>Lors d'un cycle induit par PERGOTIME, un éventuel traitement progestatif ne doit pas être prescrit avant le 20^{ème} jour du cycle, afin de ne pas modifier la glaire cervicale, surtout lorsque l'ovulation est un peu tardive. Au terme d'un cycle anovulatoire, l'obtention d'une hémorragie de privation par une séquence progestative permet d'envisager sans délai une nouvelle cure thérapeutique à posologie plus élevée.</p> <p>Une surveillance particulière est recommandée chez les patientes présentant un fibrome utérin en raison du risque d'hypertrophie du fibrome.</p> <p>PERGOTIME, lorsqu'il est administré de façon prolongée, peut interférer avec la synthèse du cholestérol (élévation du désmostérol); il peut aussi entraîner une augmentation de la rétention de la B.S.P. au-dessus de 5 pour cent.</p> <p>Bien que des cas isolés d'anomalies congénitales aient été observés après traitement par PERGOTIME, il n'a pas été montré que Pergotime modifiait la fréquence de survenu de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant des problèmes de fertilité. L'âge de la mère et les grossesses multiples sont des facteurs de risque d'anomalies fœtales ou néonatales.</p> <p>Une insuffisance de glaire cervicale du fait de l'action antioestrogénique de PERGOTIME peut justifier une oestrogénothérapie locale associée.</p> <p>Ce médicament contient du lactose Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
<p>4.8 Effets indésirables (seuls les changements sont signalés)</p>	
<p>A la posologie recommandée, PERGOTIME est généralement bien toléré. Les effets indésirables sont généralement transitoires et d'intensité légère ; ils sont le plus souvent réversibles après arrêt du traitement.</p>	<p>A la posologie recommandée, PERGOTIME est généralement bien toléré. Les effets indésirables sont généralement transitoires et d'intensité légère ; ils sont le plus souvent réversibles après arrêt du traitement.</p>

La fréquence et la sévérité des effets indésirables pourraient être liées à la dose et à la durée du traitement.

Les événements indésirables rapportés ci-dessous sont classés selon la fréquence de survenue suivante et présentés suivant un ordre décroissant de gravité au sein de chaque groupe de fréquence :

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)

Événements indésirables observés au cours des essais cliniques :

La fréquence des événements indésirables suivants provient d'un échantillon de 5.836 patients traités par citrate de clomifène.

Seuls les événements dont la fréquence était supérieure à 1% ont été rapportés ci-après :

Affections du système nerveux :

Fréquent : maux de tête.

Affections oculaires :

Fréquent : troubles visuels (vision floue, éblouissements/scintillements, corps flottants, ondes lumineuses, gêne visuelle non précisée, photophobie, diplopie, scotome, phosphènes).

Affections vasculaires :

Très fréquent : bouffées vaso-motrices.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : nausées et vomissements.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Très fréquent: hypertrophie ovarienne.

Fréquent : tension mammaire, saignements intermenstruels, ménorragies.

Troubles généraux :

Fréquent : gêne, distension ou ballonnement abdominaux et pelviens.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables pourraient être liées à la dose et à la durée du traitement.

Les événements indésirables rapportés ci-dessous sont classés selon la fréquence de survenue suivante et présentés suivant un ordre décroissant de gravité au sein de chaque groupe de fréquence :

Très fréquent (> 1/10); Fréquent (>1/100, <1/10); Peu fréquent (>1/1000, <1/100); Rare (>1/10000, <1/1000); Très rare (<1/10000)

Événements indésirables observés au cours des essais cliniques

La fréquence des événements indésirables suivants provient d'un échantillon de 5836 patients traités par citrate de clomifène.

Seuls les événements dont la fréquence était supérieure à 1% ont été rapportés ci-après :

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête.

Affections oculaires

Fréquent : troubles visuels (sensation de vision trouble, éblouissements/scintillements, persistance des images lumineuses, corps flottants, ondes lumineuses, gêne visuelle non précisée, photophobie, diplopie, scotomes scintillants, phosphènes).

Affections vasculaires

Très fréquent : bouffées vaso-motrices.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées et vomissements.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquent: hypertrophie ovarienne.

Fréquent : tension mammaire, saignements intermenstruels, ménorragies.

Troubles généraux :

Fréquent : gêne, distension ou ballonnement abdominaux et pelviens.

Evènements indésirables observés après commercialisation :

Parmi les événements indésirables rapportés spontanément avec le citrate de clomifène, ceux susceptibles d'être liés à PERGOTIME sont les suivants:

Affections psychiatriques : dépression, nervosité, insomnie.

Affections du système nerveux : vertiges, étourdissements, sensations ébrieuses.

Affections oculaires : troubles d'accommodation, vision floue, photopsie, cataracte, douleur oculaire, œdème maculaire, névrite optique.

Affections vasculaires : thrombophlébite.

Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, constipation, diarrhée.

Affections hépatiques : augmentation des transaminases.

Affections de la peau : urticaire, autres dermatites allergiques.

Affections du rein et des voies urinaires : pollakiurie.

Néoplasies : rares cas de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4.)

Troubles généraux : troubles asthéo-dépressifs.

Affections des organes de reproduction et du sein : endométriose, règles abondantes, hypertrophie ovarienne ou kystes ovariens.

Anomalies fœtales et congénitales : cas isolés d'anomalies congénitales (voir rubrique 4.4.).

Evènements indésirables observés après commercialisation

Parmi les événements indésirables rapportés spontanément avec le citrate de clomifène, ceux susceptibles d'être liés à PERGOTIME sont les suivants:

Affections psychiatriques

Dépression, nervosité, insomnie. Quelques cas d'aggravation d'une psychose préexistante ont été signalés.

Affections du système nerveux

Vertiges, étourdissements, sensations ébrieuses. Des cas de convulsions ont été rapportés.

Affections oculaires

Troubles d'accommodation, sensation de vision trouble, photopsie, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants, cataracte, douleur oculaire, œdème maculaire, névrite optique.

Affections vasculaires

Thrombophlébite.

Affections gastro-intestinales

Nausées, vomissements, constipation, diarrhée.

Affections hépatiques

Augmentation des transaminases.

Affections de la peau

Urticaire, autres dermatites allergiques, alopécie.

Affections du rein et des voies urinaires

Pollakiurie.

Néoplasies

Rares cas de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4.)

Troubles généraux

Troubles asthéo-dépressifs.

	<p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u></p> <p>Endométriose, règles abondantes, hypertrophie ovarienne ou kystes ovariens, hyperstimulation ovarienne (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Affection gravidiques, puerpérales et périnatales</u></p> <p>Risque modéré de grossesse multiple incluant des grossesses simultanément intra et extra-utérine ; le risque d'une grossesse extra-utérine est augmenté après une cure de PERGOTIME.</p> <p><u>Anomalies fœtales et congénitales</u></p> <p>Cas isolés d'anomalies congénitales (voir rubrique 4.4.).</p>
--	--