

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **PUREGON®**

Follitropine bêta

Solution injectable en cartouches (FSH rec.)

Solution injectable à 300 UI/0,36 mL; 600 UI/0,72 mL ou 900 UI/1,08 mL

Norme interne

Gonadotrophine humaine

Organon Canada Inc.

16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.organon.ca

Date d'approbation initiale :
2011-09-02

Date de révision :
2024-06-21

Numéro de contrôle de la présentation : 281277

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration

2024-02

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	18
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.5 Interactions médicament-aliment	20

9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	23
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	24
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES	24
14.1	Essais cliniques par indication.....	24
15	MICROBIOLOGIE	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Chez la femme :

PUREGON® (follitropine bêta) est indiqué pour :

- stimuler le développement de follicules multiples chez des patientes capables d'ovuler et qui participent à un programme de procréation médicalement assistée (PMA);
- déclencher l'ovulation et la grossesse chez des femmes incapables d'ovuler et chez qui la cause d'infertilité est fonctionnelle et n'est pas due à une insuffisance ovarienne primaire.

Chez l'homme :

PUREGON® est indiqué pour :

- la spermatogenèse insuffisante due à un hypogonadisme hypogonadotrope.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de PUREGON® n'ont pas été établies chez les filles de moins de 18 ans.

L'utilisation avant les premières règles n'est pas recommandée.

1.2 Personnes âgées

L'utilisation de PUREGON® n'est pas recommandée chez les femmes ménopausées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Chez les hommes et les femmes :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les patients qui présentent une tumeur de l'ovaire, du sein, de l'utérus, du testicule, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Les patients qui présentent des concentrations élevées de FSH dans le sang évoquant une insuffisance gonadique primaire.

Chez les femmes :

- Les patientes qui souffrent d'un dysfonctionnement thyroïdien ou surrénalien non maîtrisé.
- Les patientes enceintes ou qui allaitent.
- Les patientes qui ont des pertes sanguines vaginales abondantes ou anormales, de cause indéterminée.
- Les patientes qui présentent des kystes ovariens ou une hypertrophie ovarienne, dont la cause est autre que le syndrome des ovaires polykystiques.

- Les patientes qui présentent une affection incompatible avec la grossesse (p. ex. une malformation des organes génitaux ou des fibromes de l'utérus).

PUREGON® est contre-indiqué chez l'enfant.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

PUREGON® peut être administré seul ou en combinaison avec du citrate de clomiphène pour stimuler la production endogène de gonadotrophines, ou encore en combinaison avec un agoniste de la GnRH, pour prévenir une lutéinisation prématurée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Chez la femme :

Il y a une grande variabilité inter- et intra-individuelle dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. Ceci fait en sorte qu'il est impossible d'établir un schéma posologique uniforme. La posologie doit donc être ajustée à chaque patiente en fonction de sa réponse ovarienne, ce qui requiert une évaluation échographique du développement folliculaire. Établir, par la même occasion, les taux sériques d'œstradiol peut aussi être utile.

Au cours des études cliniques comparatives entre PUREGON® et la FSH urinaire, il a été démontré que PUREGON® est plus efficace que la FSH d'origine urinaire pour ce qui concerne la dose et la durée du traitement. En effet, PUREGON® requiert une dose totale plus faible et une durée de traitement plus courte pour créer les conditions préovulatoires. Par conséquent, il est jugé plus approprié d'administrer une dose de PUREGON® inférieure à la dose habituelle de FSH urinaire, non seulement pour optimiser le développement folliculaire, mais également pour réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne non désirée.

Après une désensibilisation hypophysaire induite par un agoniste de la GnRH, une dose plus élevée de PUREGON® peut être nécessaire pour entraîner une réponse folliculaire adéquate. L'expérimentation clinique de PUREGON® est basée sur un maximum de trois cycles de traitement pour les deux indications. L'expérimentation globale avec la FIV indique qu'en général, le taux de réussite du traitement demeure stable pendant les quatre premières tentatives et diminue graduellement par la suite.

Déclenchement de l'ovulation :

On recommande un schéma thérapeutique séquentiel avec une dose quotidienne initiale de 50 UI de PUREGON®. La posologie initiale doit être maintenue pendant au moins sept jours. En cas d'absence de réponse ovarienne, on augmente graduellement la posologie quotidienne jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire et(ou) jusqu'à ce que le taux plasmatique d'œstradiol indique une réponse pharmacodynamique adéquate. Une augmentation quotidienne des taux

d'œstradiol de 40 à 100 % est considérée comme optimale. La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions préovulatoires. Les conditions préovulatoires sont atteintes lorsque l'échographie confirme la présence d'un follicule dominant dont le diamètre est d'au moins 18 mm et(ou) lorsque les concentrations plasmatiques d'œstradiol atteignent des valeurs comprises entre 300 et 900 pg/mL (1 000 à 3 000 pmol/L). Habituellement, un traitement de 7 à 14 jours suffit pour atteindre cette condition. L'administration de PUREGON® est alors interrompue et l'ovulation peut être induite par l'administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

Si le nombre de follicules répondants est trop élevé ou si les taux d'œstradiol augmentent trop rapidement, c'est-à-dire s'ils font plus que doubler quotidiennement pendant deux ou trois jours consécutifs, il faudrait diminuer la dose quotidienne. Étant donné que les follicules de plus de 14 mm peuvent entraîner une grossesse, plusieurs follicules préovulatoires de plus de 14 mm entraînent un risque de grossesses multiples. Dans ce cas, il faudrait suspendre la prise d'hCG et éviter toute grossesse afin de prévenir les grossesses multiples.

Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de programmes de reproduction médicalement assistée :

La posologie peut varier selon la préférence du médecin ou en fonction de la réponse de la patiente. En général, la stimulation de la croissance folliculaire est provoquée par l'administration quotidienne s.c. ou i.m. (voir [4.4 Administration](#)) de 150 à 225 UI de PUREGON® pendant quatre jours. Par la suite, la dose peut être ajustée, suivant la réponse ovarienne individuelle.

La surveillance de la maturation folliculaire se fait par évaluation échographique pelvienne. Établir, par la même occasion, les taux sériques d'œstradiol peut aussi être utile. Chez les patientes qui répondent au traitement, des doses quotidiennes de maintien de 75 à 300 UI, pendant 6 à 12 jours, suffisent en général, bien qu'une durée de traitement plus longue puisse s'avérer nécessaire. La dose quotidienne maximale utilisée de façon sécuritaire était de 450 UI. Les données expérimentales sur des doses plus élevées sont limitées. Lorsque l'examen échographique indique la présence d'au moins trois follicules de taille suffisante et que l'on constate une bonne réponse à l'œstradiol, on provoque alors la dernière étape de la maturation folliculaire en administrant une dose de 5 000 à 10 000 UI d'hCG, 30 à 40 heures après la dernière injection de PUREGON®.

Après le transfert de l'embryon, jusqu'à 3 injections de 1 000 à 3 000 UI d'hCG chacune peuvent être données durant les 9 jours suivants pour renforcer la phase lutéale.

Chez l'homme :

PUREGON® doit être administré à raison de 450 UI/semaine, de préférence fractionné en trois doses de 150 UI (2 doses de 225 UI par semaine seraient équivalentes) conjointement avec l'hCG. Veuillez noter que l'administration intramusculaire de PUREGON® n'a pas fait l'objet d'études chez les hommes. Le traitement avec PUREGON® et l'hCG doit se poursuivre pendant au moins trois à quatre mois avant d'espérer une amélioration de la spermatogenèse. Pour évaluer la réponse au traitement, il est recommandé de réaliser une analyse du sperme quatre à

six mois après son instauration. Si un patient n'a pas répondu au traitement après cette période, il est possible de poursuivre le traitement d'association. L'efficacité et l'innocuité de PUREGON® n'ont pas été établies au-delà de 48 semaines de traitement. Les données cliniques provenant d'autres gonadotrophines suggèrent qu'une durée de traitement allant jusqu'à 18 mois ou plus pourrait être nécessaire pour obtenir une spermatogénèse.

4.4 Administration

La solution injectable de PUREGON®, présentée en cartouches, est conçue pour une administration sous-cutanée, au moyen de PUREGON PEN® (un stylo-injecteur). Il faut varier le lieu de l'injection pour éviter une lipo-atrophie.

Pour bien utiliser le stylo-injecteur, il faut comprendre que ce stylo est un dispositif de précision qui administre exactement la dose programmée. Il a été démontré qu'en moyenne, la quantité de FSH administrée au moyen du stylo est de 18 % supérieure à celle injectée par les seringues habituelles. Puisque la dose quotidienne de PUREGON® est déterminée par la réponse ovarienne individuelle, la dose légèrement supérieure injectée par le stylo PUREGON PEN® risque peu d'affecter le résultat clinique. Il se peut cependant qu'il faille tenir compte de ce fait si on remplace le stylo-injecteur par une seringue ordinaire (ou inversement) pendant le même cycle de traitement. De légers ajustements de la dose pourraient être nécessaires pour empêcher qu'une dose trop forte ne soit administrée, surtout si on passe de la seringue au stylo PUREGON PEN®.

En raison de la perte de la substance active qui se produit lors de l'amorçage et à cause du volume inerte, la cartouche de 300 UI/0,36 mL contient un minimum de 400 UI/0,48 mL, soit une quantité suffisante pour fournir une dose nette de 300 UI. La cartouche de 600 UI/0,72 mL contient un minimum de 700 UI/0,84 mL, soit une quantité suffisante pour fournir une dose nette de 600 UI; la cartouche de 900 UI/1,08 mL contient un minimum de 1 025 UI/1,23 mL, soit une quantité suffisante pour fournir une dose nette de 900 UI.

Les doses nettes de 300 UI, de 600 UI et de 900 UI sont basées sur un maximum de 6 injections de 50 UI, de 6 injections de 100 UI et de 9 injections de 100 UI, respectivement.

Quand le nombre d'injections par cartouche est plus élevé, la dose nette totale de substance active peut être réduite parce que chaque injection doit être précédée d'un « vide d'air ».

Les instructions sur l'utilisation du stylo doivent être suivies rigoureusement.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée ou manquée, la dose suivante ne doit pas être doublée et le patient doit appeler son professionnel de la santé pour obtenir des instructions concernant la dose suivante.

5 SURDOSAGE

Il a été démontré que la toxicité aiguë des préparations à base de gonadotrophines est très faible. Toutefois, une dose trop élevée pendant plus d'un jour peut entraîner une hyperstimulation ovarienne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution en cartouches : 300 UI/0,36 mL, 600 UI/0,72 mL et 900 UI/1,08 mL à raison d'une concentration de 833 UI d'activité FSH rec./mL	acide chlorhydrique, alcool benzylique, citrate de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium, L-méthionine, polysorbate 20, sucrose

Description

La solution injectable en cartouches est transparente et incolore. La cartouche est conçue pour être administrée à l'aide d'un stylo-injecteur.

Composition de la solution injectable en cartouches :

La concentration de la solution injectable en cartouches est de 833 UI/mL. Les cartouches contiennent un minimum de 400 UI d'activité FSH dans 0,48 mL de solution aqueuse, ce qui suffit à fournir une dose nette de 300 UI; un minimum de 700 UI d'activité FSH dans 0,84 mL de solution aqueuse, ce qui suffit à fournir une dose nette de 600 UI ou un minimum de 1 025 UI d'activité FSH dans 1,23 mL, ce qui suffit à fournir une dose nette de 900 UI.

Les doses nettes de 300 UI, de 600 UI et de 900 UI sont basées sur un maximum de 6 injections de 50 UI, de 6 injections de 100 UI et de 9 injections de 100 UI, respectivement.

Quand le nombre d'injections par cartouche est plus élevé, la dose nette totale de substance active peut être réduite parce que chaque injection doit être précédée d'un « vide d'air ».

Emballage :

Boîtes de PUREGON®, solution pour injection contenant 1 cartouche de PUREGON® et 6 aiguilles (cartouches de 300 UI et de 600 UI) ou 9 aiguilles (cartouches de 900 UI) à utiliser avec le stylo-injecteur PUREGON PEN®.

Les cartouches sont faites de verre hydrolytique incolore (de classe 1) et sont dotées d'un piston de caoutchouc et d'un scellage en aluminium avec bouchon en caoutchouc.

Chaque cartouche contient 833 UI d'activité FSH/mL sous forme de solution aqueuse. Les cartouches de 300 mL contiennent un minimum de 400 UI dans 0,480 mL de solution aqueuse. Les cartouches de 600 UI contiennent un minimum de 700 UI dans 0,840 mL de solution aqueuse. Les cartouches de 900 UI contiennent un minimum de 1 025 UI dans 1,230 mL de solution aqueuse.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les hommes et les femmes

PUREGON® est un agent gonadotrope puissant pouvant provoquer des effets secondaires sévères. Il ne devrait être utilisé que par des médecins expérimentés dans la prise en charge des troubles de la fertilité et seulement lorsque les structures nécessaires pour l'évaluation clinique et endocrinologique appropriée de la patiente sont disponibles.

PUREGON® peut contenir des traces de streptomycine et(ou) de néomycine. Ces antibiotiques peuvent causer des réactions d'hypersensibilité chez les personnes à risque.

Il faut déterminer les concentrations sériques de gonadotrophines pour éliminer la possibilité d'insuffisance gonadique primaire.

Chez les femmes

La présence d'un début de grossesse doit être écartée à l'aide d'un test de grossesse biochimique.

Une évaluation gynécologique et endocrinologique complète doit être effectuée avant tout traitement avec PUREGON®. On peut ainsi évaluer une pathologie utérine ou tubaire, les caractéristiques du cycle ovulatoire ou faire une biopsie de l'endomètre. Les patientes doivent être évaluées pour une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie et pour une tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, et un traitement spécifique approprié doit être administré.

Il convient d'évaluer les problèmes de santé pour lesquels la grossesse est contre-indiquée avant de commencer un traitement avec PUREGON®.

Avant de commencer un traitement avec PUREGON®, il faut aussi évaluer le potentiel de fertilité du partenaire sexuel de sexe masculin (analyse du sperme).

Hyperstimulation ovarienne au cours du traitement :

Afin de réduire au minimum les risques liés à une hypertrophie ovarienne chez les femmes traitées avec PUREGON® et avec la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) pour le déclenchement de l'ovulation et de la grossesse, les médicaments devraient être administrés à la plus faible dose efficace possible. Étant donné que PUREGON® peut entraîner une hypertrophie et une hyperstimulation ovarienne, les patientes devraient être évaluées pour détecter les signes d'une stimulation ovarienne excessive, durant le traitement et pendant les deux semaines suivant la fin du traitement. Une surveillance attentive de la réponse ovarienne au moyen d'une échographie peut réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne au minimum. Établir par la même occasion les taux sériques d'œstradiol peut aussi être utile.

Hypertrophie ovarienne anormale :

La rupture de kystes ovariens peut entraîner un hémopéritoine. Ce problème survient habituellement à la suite de rapports sexuels ou d'un examen vigoureux du pelvis. Lorsque l'hémopéritoine est accompagné d'une hémorragie dont la gravité est telle qu'une chirurgie devient nécessaire, il est possible qu'une résection partielle d'un ovaire ou des ovaires soit nécessaire. Il faut interdire aux patientes, chez qui une hypertrophie importante se produit après l'ovulation, d'avoir des rapports sexuels, à cause du risque d'hémopéritoine attribuable à une rupture des kystes ovariens.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne :

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) se distingue de l'hypertrophie ovarienne non compliquée par le fait qu'elle ne survient que rarement à moins que l'hCG soit administrée ou qu'une grossesse survienne. Les signes et les symptômes cliniques du SHSO léger et modéré sont les suivants : douleurs abdominales, nausées, diarrhée, hypertrophie ovarienne légère ou modérée et kystes ovariens. Le SHSO grave peut être mortel. Les signes et les symptômes cliniques du SHSO grave sont les suivants : kystes ovariens volumineux, douleurs abdominales aiguës, ascites, épanchement pleural, hydrothorax, dyspnée, oligurie, anomalies hématologiques et gain de poids. Dans de rares cas, des thromboembolies veineuses ou artérielles peuvent survenir en association avec le SHSO. Des anomalies transitoires des épreuves de la fonction hépatique évoquant une insuffisance hépatique avec ou sans modifications morphologiques visibles à la biopsie du foie ont aussi été rapportées en association avec le SHSO.

Le SHSO peut être causé par l'administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et par une grossesse (hCG endogène). Le SHSO précoce survient généralement pendant les dix jours suivant l'administration d'hCG et peut être associé à une réponse ovarienne excessive à la stimulation par la gonadotrophine. Le SHSO tardif survient plus de dix jours après l'administration d'hCG, en conséquence des modifications hormonales associées à la grossesse. En raison du risque de développer un SHSO, il convient de surveiller les patientes pendant au moins les deux semaines qui suivent l'administration d'hCG.

Les femmes avec facteurs de risque connus pour une réponse ovarienne élevée peuvent être particulièrement sujettes au développement d'un SHSO pendant ou après le traitement avec PUREGON®. Chez les femmes qui en sont à leur premier cycle de stimulation ovarienne pour lesquelles les facteurs de risque de SHSO ne sont que partiellement connus, il est recommandé de surveiller étroitement les premiers signes et symptômes de SHSO.

Il convient de suivre la pratique clinique en vigueur pour réduire le risque de SHSO dans le cadre d'une intervention au moyen de techniques de procréation médicalement assistée (PMA). Il importe de respecter la dose et le schéma thérapeutique recommandés de PUREGON® ainsi que d'assurer une surveillance attentive de la réponse ovarienne afin de réduire le risque de SHSO. Pour surveiller le risque de SHSO, il convient de pratiquer une évaluation échographique du développement folliculaire avant le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement. La détermination, par la même occasion, des taux sériques d'œstradiol peut aussi être utile. Avec l'utilisation des techniques de procréation médicalement assistée, le risque de SHSO est plus élevé avec 18 follicules ou plus ayant un diamètre supérieur ou égal à 11 mm. Il faut aussi demander aux patientes de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles non protégées.

Le SHSO survient rapidement, dans les 3 à 4 jours, et généralement au cours de la période de deux semaines suivant l'injection d'hCG. En cas de SHSO, il faut le prendre en charge à l'aide des mesures appropriées habituelles. En cas de SHSO grave, une hospitalisation peut être nécessaire.

Torsion de l'ovaire :

Des cas de torsion de l'ovaire ont été rapportés après un traitement avec des gonadotrophines, y compris PUREGON®. Une torsion de l'ovaire peut être associée à d'autres facteurs de risque comme le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, la grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsion de l'ovaire, la présence actuelle ou antérieure d'un kyste ovarien et des ovaires polykystiques. Les lésions aux ovaires attribuables à une perfusion sanguine réduite peuvent être limitées par un diagnostic précoce et une correction immédiate.

Anomalies de l'exploration de la fonction hépatique :

Des anomalies transitoires des paramètres de l'exploration de la fonction hépatique évocatrices d'un dysfonctionnement hépatique, qui pourraient être accompagnées de changements morphologiques observables à la biopsie du foie, ont été rapportées au cours du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Cancérogenèse et mutagenèse

PUREGON® ne présente pas de potentiel mutagène. Des études portant sur le pouvoir carcinogène de PUREGON® n'ont pas été réalisées.

Cardiovasculaire

Événements thromboemboliques

Des cas d'événements thromboemboliques, liés ou non au syndrome d'hyperstimulation ovarienne, ont été rapportés après un traitement avec des gonadotrophines, y compris PUREGON®. Une thrombose intravasculaire, qui peut provenir des vaisseaux veineux ou artériels, peut entraîner une réduction du flux sanguin aux organes vitaux ou aux extrémités. Les complications résultant de la thromboembolie comprennent la thrombophlébite veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral, l'occlusion artérielle dans un membre, pouvant entraîner son amputation et (rarement) la mort.

Chez les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'événements thromboemboliques, tels que des antécédents personnels ou familiaux, une obésité grave ou une thrombophilie, un traitement par des gonadotrophines, y compris PUREGON®, peut augmenter davantage ce risque. Chez ces femmes, les avantages possibles de l'administration de gonadotrophine, y compris PUREGON®, doivent être jugés par rapport aux risques. Cependant, il faut noter que la grossesse elle-même entraîne un risque accru de thrombose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines n'a été observé.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Grossesse multiple

Des ovulations multiples résultant en des grossesses et naissances multiples peuvent se produire avec tous les traitements par gonadotrophines, y compris PUREGON®. Les grossesses multiples, surtout celles de haut rang, sont associées à un risque accru d'issues maternelles (complications de grossesse et à l'accouchement) et périnatales (faible poids de naissance, naissance prématurée) défavorables. Pour les femmes anovulatoires chez qui on procède à une induction de l'ovulation, le suivi du développement folliculaire au moyen de l'échographie transvaginale est important afin de réduire au minimum le risque de grossesse multiple. Établir, par la même occasion, les taux sériques d'œstradiol peut aussi être utile. La patiente et son partenaire de sexe masculin doivent être avisés de cette possibilité et des risques potentiels que comporte une grossesse multiple avant le début du traitement.

Chez les femmes ayant recours à des techniques de procréation médicalement assistée, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés.

Autres complications sur le plan de la reproduction

On a constaté un taux d'avortements spontanés de 10 à 25 % chez les patientes ayant reçu un traitement avec des gonadotrophines. Une fréquence accrue d'avortements spontanés a été constatée chez les femmes âgées de plus de 35 ans ainsi que chez celles souffrant du syndrome des ovaires polykystiques; ils sont plus fréquents chez les couples infertiles. La fréquence élevée de grossesses multiples est aussi associée à un taux élevé d'avortement.

Chez les femmes infertiles qui recourent à la procréation médicalement assistée, l'incidence des grossesses ectopiques est augmentée. Il est donc important de pratiquer une échographie à un stade précoce pour confirmer que la grossesse est bien intra-utérine.

Des cas de néoplasmes bénins et malins de l'ovaire et autres néoplasmes dans le système reproducteur ont été rapportés chez des femmes ayant eu recours à plusieurs schémas de traitement pour le traitement de l'infertilité. Il n'a pas été établi que le traitement par des gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez des femmes infertiles.

L'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés à l'aide d'une technique de procréation médicalement assistée pourrait être plus élevée que lors d'une conception spontanée. Ceci pourrait être lié à des différences dans les caractéristiques parentales (p. ex., l'âge de la mère, les caractéristiques du sperme) ainsi qu'à l'incidence plus élevée de grossesses multiples après le recours à une technique de procréation médicalement assistée. Il n'existe pas de preuves actuelles qui indiquent que l'utilisation des gonadotrophines lors d'une procréation médicalement assistée soit associée à un risque plus élevé de malformations congénitales.

Chez les hommes

Avant de commencer un traitement avec PUREGON[®], il faut évaluer le potentiel de fertilité du partenaire sexuel de sexe masculin (analyse du sperme).

Les patients doivent être évalués pour une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie et pour une tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, et un traitement spécifique approprié doit être administré en conséquence.

Des taux de FSH endogène élevés chez l'homme indiquent une insuffisance primaire des testicules. De tels patients ne répondent pas au traitement avec PUREGON[®] ou par hCG.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

PUREGON[®] n'est pas destiné à être utilisé au cours de la grossesse.

On ne dispose pas de suffisamment de données cliniques pour exclure la possibilité d'un effet tératogène lié à la FSH recombinante en cas d'exposition par inadvertance pendant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

PUREGON[®] n'est pas destiné à être utilisé en période de lactation.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ($\geq 1\%$) avec PUREGON® au cours des études cliniques étaient les suivants : syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), grossesse ectopique, hémorragie vaginale, avortement spontané, douleurs abdominales et douleurs au point d'injection.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Chez les femmes :

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous, classés selon le système physiologique touché, ont été rapportés au cours des études cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de PUREGON® chez les femmes.

Tableau 2 – Fréquence des effets indésirables (EI) signalés le plus souvent au cours des études cliniques

Système physiologique	PUREGON® (n = 1 074)	Gonadotrophine urinaire (n = 498)
	%	
Patientes ayant au moins un EI	17,3	19,7
Patientes présentant des EI sévères	5,0	6,2
Patientes ayant des EI liés au médicament [†]	8,7	8,2
<u>Problèmes au site d'application</u>	<u>1</u>	<u>0,6</u>
<i>Douleurs au point d'injection</i>	1	0,6
<u>Système nerveux autonome</u> (hyperémèse, selles molles, syncope vaso-vagale)	<u>0,4</u>	<u>0</u>
<u>Ensemble de l'organisme</u>	<u>1,2</u>	<u>1,0</u>
<u>Système nerveux central et périphérique</u>	<u>0,7</u>	<u>0,6</u>

Système physiologique	PUREGON® (n = 1 074)	Gonadotrophine urinaire (n = 498)
	%	
<i>Céphalée</i>	0,7	0,4
<u>Troubles de grossesse</u>	<u>3,1</u>	<u>4,2</u>
<i>Avortement spontané</i>	3,1	4,2
<u>Appareil gastro-intestinal</u>	<u>3,6</u>	<u>4,2</u>
<i>Douleurs abdominales</i>	2,0	2,4
<i>Douleurs abdominales – partie supérieure ou basse</i>	0,7	0,6
<i>Nausées</i>	0,5	0,8
<i>Malaises abdominaux</i>	0,4	0,2
<u>Troubles auditifs et vestibulaires</u>	<u>0</u>	<u>0,2</u>
<u>Néoplasmes</u>	<u>0,8</u>	<u>0,8</u>
<i>Kyste ovarien</i>	0,7	0,8
<u>Troubles des plaquettes, de saignements et de coagulation</u>	<u>0,2</u>	<u>0</u>
<u>Affections psychiatriques</u> (nervosité)	<u>0,1</u>	<u>0</u>
<u>Appareil reproducteur</u>	<u>8,8</u>	<u>9,4</u>
<i>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne</i>	5,0	4,0
<i>Grossesse ectopique</i>	2,1	3,4
<i>Hémorragie vaginale</i>	1,0	1,0
<i>Vaginite</i>	0,4	0,2
<u>Troubles des mécanismes de résistance</u>	<u>0,5</u>	<u>0,2</u>
<u>Appareil respiratoire</u> (dyspnée, rhinite, maux de gorge, infection du tractus respiratoire supérieur)	<u>0,4</u>	<u>0,6</u>
<u>Affections de la peau et des annexes cutanées</u>	<u>0,4</u>	<u>0,6</u>
<u>Appareil urinaire</u>	<u>0,8</u>	<u>0,4</u>
<i>Infection des voies urinaires</i>	0,5	0,2
<u>Troubles de la vue et des yeux</u>	<u>0,1</u>	<u>0,2</u>

† Liés : certainement, probablement ou possiblement liés au médicament étudié

Chez les hommes :

L'innocuité de PUREGON® a été évaluée dans une étude clinique ayant admis 49 patients pour l'indication liée à la spermatogenèse, dont 30 ont reçu PUREGON®. Pendant la période de traitement, deux sujets ont signalé, chacun un effet indésirable grave, qui n'a pas été considéré comme étant lié au médicament de l'étude par les investigateurs. L'effet consistait en un kyste pilonidal chez le premier et en des hémorroïdes chez le second. Les deux sujets s'en sont rétablis. Pendant la phase de traitement avec PUREGON®, aucun patient n'a abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables.

En tout, 21 patients ont présenté au moins un événement indésirable pendant la phase de traitement. Dix cas ont été considérés par les investigateurs comme étant possiblement liés au médicament à l'étude. Ces événements indésirables comprenaient : deux cas d'acné, deux cas d'ecchymose au point d'injection, deux cas de douleurs au point d'injection, un cas de varices, un cas de gynécomastie, un cas d'induration au point d'injection et un cas de kyste dermoïde.

**Tableau 3 – Nombre (%) de sujets de sexe masculin qui ont présenté au moins un effet indésirable (noms des systèmes de l'organisme et terminologie du MedDRA)
Étude clinique : P37618 (étude menée chez les hommes)**

Effets indésirables observés au cours de l'étude clinique avec une incidence > 1 %		
Noms des systèmes de l'organisme selon le MedDRA Terminologie du MedDRA	Groupe de traitement	
	PUREGON®	
	n =30	
	Tous n (%)	Liés au traitement n (%)
<u>Troubles du système sanguin et lymphatique</u>		
<i>Leucopénie</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Lymphadénopathie</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Neutropénie</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<u>Troubles gastro-intestinaux</u>		
<i>Hémorroïdes</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<u>Troubles généraux et troubles au point d'injection</u>		
<i>Ecchymose au point d'injection</i>	2 (6,7)	2 (6,7)
<i>Hémorragie au point d'injection</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Induration au point d'injection</i>	1 (3,3)	1 (3,3)
<i>Douleur au point d'injection</i>	2 (6,7)	2 (6,7)
<i>Pyrexie</i>	2 (6,7)	0 (0,0)
<u>Infections et infestations</u>		
<i>Bronchite</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Grippe</i>	5 (16,7)	0 (0,0)
<i>Rhinopharyngite</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Kyste pilonidal</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Infection virale</i>	2 (6,7)	0 (0,0)
<u>Complications liées à une lésion, à un empoisonnement ou à une intervention</u>		
<i>Fracture des membres supérieurs</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<u>Tests diagnostiques</u>		
<i>Hausse de l'aspartate aminotransférase</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Hausse de la lactate déshydrogénase sanguine</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Augmentation de l'urée sanguine</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Présence d'érythrocytes dans le sperme</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<u>Troubles de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif</u>		

Effets indésirables observés au cours de l'étude clinique avec une incidence > 1 %		
Noms des systèmes de l'organisme selon le MedDRA Terminologie du MedDRA	Groupe de traitement	
	PUREGON®	
	n =30	
	Tous n (%)	Liés au traitement n (%)
<i>Dorsalgie</i>	2 (6,7)	0 (0,0)
<u>Troubles du système nerveux</u>		
<i>Céphalées</i>	2 (6,7)	0 (0,0)
<u>Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires</u>		
<i>Kyste de l'épididyme</i>	1 (3,3)	1 (3,3)
<i>Gynécomastie</i>	1 (3,3)	1 (3,3)
<i>Varicocèle</i>	1 (3,3)	1 (3,3)
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u>		
<i>Toux</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<i>Douleurs pharyngo-laryngées</i>	1 (3,3)	0 (0,0)
<u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u>		
<i>Acné</i>	2 (6,7)	2 (6,7)
<i>Éruption cutanée</i>	1 (3,3)	0 (0,0)

Remarque : Codes de la version 8.1 du MedDRA

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Chez les femmes :

Ensemble de l'organisme, affections générales : douleurs dorsales, sensations de malaise, symptômes pseudo-grippaux, œdème du visage, douleur lombaire, douleurs, septicémie, affections dentaires.

Appareil gastro-intestinal : ballonnements, constipation, reflux gastro-œsophagien, vomissements, augmentation de la bilirubine, gonflement de l'abdomen.

Système nerveux : hyperémèse, bouffées de chaleur, syncope.

Appareil reproducteur féminin : travail prématuré, ménorragie, anomalies ovariennes, pertes vaginales, vulvo-vaginite, infection génitale, herpès génital, môle hydatiforme.

Appareil respiratoire : dyspnée, otite moyenne.

Affections de la peau et des annexes cutanées : eczéma, prurit, éruptions cutanées, hématome, abcès, zona.

Appareil urinaire : dysurie, cystite, miction fréquente.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Chez les femmes :

L'analyse d'échantillons de sérum prélevés après trois cycles de traitement n'a révélé aucun signe de production d'anticorps dirigés contre la FSH ou contre la protéine dérivée des cellules CHO.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Lors de la surveillance post-commercialisation, des réactions anaphylactiques ont été rapportées. La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Études cliniques réalisées après la commercialisation du produit

L'administration de PUREGON® par voie intramusculaire ou sous-cutanée peut causer des réactions au point d'injection : des ecchymoses, douleurs, rougeurs, enflures et démangeaisons sont couramment rapportées (signalées par 3 % de tous les patients traités). La majorité de ces réactions au point d'injection sont légères et transitoires. Des réactions d'hypersensibilité généralisée, incluant des érythèmes, de l'urticaire, des éruptions cutanées et du prurit, ont été observées, dans de rares cas (chez environ 0,2 % de tous les patients traités avec PUREGON®).

Traitement des femmes

Dans le cadre des études cliniques, environ 4 % des femmes traitées avec PUREGON® ont manifesté des signes et des symptômes liés au syndrome d'hyperstimulation ovarienne. D'autres effets indésirables liés à ce syndrome ont été observés également, parmi lesquels des douleurs et(ou) congestion pelviennes, des douleurs et(ou) distension abdominales, des troubles au niveau des seins (sensibilité, douleur et(ou) engorgement, douleur au niveau du mamelon), l'augmentation du volume des ovaires et des cas d'avortement spontané.

Un risque légèrement accru de grossesse ectopique et de grossesse multiple a été associé à la prise de PUREGON®.

D'autres symptômes plus généraux, y compris céphalées et nausées, ont également été signalés.

**Tableau 4 – Nombre (%) de sujets de sexe féminin qui ont présenté au moins un effet indésirable (noms des systèmes de l'organisme et terminologie du MedDRA)
Études cliniques : toutes les études réalisées chez les femmes (Europe, États-Unis et Japon)**

Effets indésirables observés au cours des études cliniques avec une incidence > 1 %		
Noms des systèmes de l'organisme selon le MedDRA Terminologie du MedDRA	Groupe de traitement	
	PUREGON®	
	n = 3 535	
	Tous n (%)	Liés au traitement n (%)
<u>Troubles gastro-intestinaux</u>		
<i>Distension abdominale</i>	42 (1,2)	38 (1,1)
<i>Douleur abdominale</i>	43 (1,2)	19 (0,5)
<i>Nausées</i>	44 (1,2)	19 (0,5)
<u>Troubles généraux et réactions au point d'injection</u>		
<i>Douleur au point d'injection</i>	71 (2,0)	68 (1,9)
<u>Troubles du système nerveux</u>		
<i>Céphalées</i>	96 (2,7)	37 (1,0)
<u>Troubles liés à la grossesse, à la puerpéralité et à la périnatalité</u>		
<i>Avortement spontané</i>	113 (3,2)	24 (0,7)
<i>Grossesse ectopique</i>	44 (1,2)	7 (0,2)
<u>Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires</u>		
<i>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne</i>	138 (3,9)	129 (3,6)
<i>Douleur pelvienne</i>	67 (1,9)	44 (1,2)

Remarque : Codes de la version 8.1 du MedDRA

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques réalisées après la commercialisation du produit (< 1 %)

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, constipation, diarrhée.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : métrorragie, kyste ovarien, torsion de l'ovaire, hypertrophie utérine, hémorragie vaginale.

Les effets indésirables signalés après la commercialisation du produit correspondent à ceux rapportés pendant les études cliniques.

Chez les femmes :

À l'instar des traitements à base d'autres gonadotrophines, de rares cas de thromboembolie ont également été associés à la prise de PUREGON®/hCG.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'usage concomitant de PUREGON® et de clomiphène peut accroître la réponse folliculaire. Après une désensibilisation hypophysaire produite par un agoniste de la GnRH, une dose plus élevée de PUREGON® peut être nécessaire pour favoriser une réponse folliculaire adéquate.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de PUREGON® n'est pas disponible.

10.2 Pharmacodynamie

PUREGON® est une solution stérile injectable contenant une hormone folliculostimulante humaine (hFSH) hautement purifiée, obtenue par recombinaison génétique. La substance active, la follitropine bêta, est une glycoprotéine hétérodimérique dont la masse moléculaire se situe entre 35 et 45 kDa. Elle est synthétisée à partir d'une lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois (CHO) transfectée avec un plasmide contenant deux séquences de sous-unités géniques codant la hFSH. L'analyse de la structure a révélé que la séquence d'acides aminés de la follitropine bêta est identique à celle de la hFSH naturelle. Les chaînes latérales d'oligosaccharides sont très semblables à celles identifiées dans la hFSH naturelle, sans toutefois être complètement identiques. Ces petites différences n'ont aucun effet sur l'hétérogénéité des charges électriques moléculaires, sur l'affinité pour les récepteurs ou sur l'activité biologique de la follitropine par rapport à la hFSH naturelle. La follitropine bêta, telle que purifiée à partir du surnageant de culture de cellules d'ovaires de hamster chinois, présente une très grande pureté biochimique ($\geq 99\%$), une activité biologique spécifique importante (environ 10 000 UI/mg de protéine) et est dépourvue d'activité lutéinisante (LH).

L'hormone folliculostimulante (FSH) est essentielle à la croissance et à la maturation normales des gamètes mâles et femelles et à la production des stéroïdes gonadiques. Une déficience de la production endogène de FSH peut mener à l'infertilité.

La FSH est essentielle au déclenchement et au maintien du développement folliculaire et, par conséquent, à la maturation des follicules ovariens de la femme, au moment opportun et en quantité suffisante. La follitropine bêta agit principalement en stimulant le développement folliculaire et la production de stéroïdes hormonaux chez les femmes qui souffrent de dysfonctionnement gonadique. La follitropine peut aussi être utilisée pour stimuler le développement de follicules multiples dans les programmes de reproduction assistée (c.-à-d. la FIVETE, l'IICS) et le transfert intratubaire de gamètes [GIFT] ou d'ovules fécondés [ZIFT]). Afin de provoquer l'ovulation, en l'absence d'une décharge de LH endogène, une préparation de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) doit être administrée après l'injection de follitropine bêta, une fois que la maturation folliculaire s'est produite.

Études in vitro

L'affinité de liaison de la follitropine bêta à son récepteur était comparable à celle des préparations à base de gonadotrophines urinaires. L'induction enzymatique de l'aromatase dans les cellules de Sertoli et de la granulosa, en ce qui concerne la réponse en fonction de la dose et la réponse maximale, était comparable à celle des préparations à base de gonadotrophines urinaires. Un profil similaire de blocage de l'activité de l'aromatase, provoqué par des anticorps monoclonaux spécifiques, a confirmé la ressemblance structurelle et fonctionnelle entre la follitropine bêta et des préparations à base de gonadotrophines urinaires. Aucune activité lutéinisante intrinsèque pertinente n'a été mesurée lors de l'étude sur les cellules de Leydig. La répartition des isohormones de la follitropine bêta, dont les valeurs pl allaient de 5,7 à 3,2, était légèrement plus basique que celle de la FSH urinaire.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la follitropine bêta chez les femmes

	C_{max} (UI/L) ¹	$t_{1/2}$ (h) ²	$ASC_{0-\infty}$ (UI•h/L) ¹	Clairance (L/h) ¹ (administration intraveineuse)	Volume de distribution (L) ³
Moyenne avec dose unique	s.c. : 5,4 i.m. : 6,9	34	s.c. : 456 i.m. : 446	0,51	25

s.c. : (voie) sous-cutanée; i.m. : (voie) intramusculaire.

¹ Données d'étude clinique 37614 (n = 13)

² Données d'étude clinique 37626 (n = 22)

³ Volume de distribution pendant la phase terminale, calculé en tant que CL

Absorption

Après l'administration par voie i.m. ou s.c. de la follitropine bêta, des concentrations élevées de FSH sont atteintes dans un délai de 12 heures environ. Après l'administration par voie intramusculaire de PUREGON®, la concentration maximale de FSH chez les hommes est plus élevée et atteinte plus rapidement que chez les femmes. Les taux de FSH demeurent élevés pendant 24 à 48 heures du fait d'une demi-vie d'élimination relativement longue de la follitropine bêta, environ 40 heures (se situe entre 12 et 70 heures). Après l'administration

répétée de PUREGON®, les concentrations plasmatiques de FSH sont de 1,5 à 2,5 fois plus élevées qu'après l'administration d'une dose unique.

La biodisponibilité de PUREGON® après son administration sous-cutanée et intramusculaire a été évaluée chez des femmes en bonne santé, dont la fonction hypophysaire avait été supprimée et ayant reçu une dose unique de 300 UI. À la suite de l'injection sous-cutanée ou intramusculaire, la dose apparente absorbée était de 77,8 % et 76,4 %, respectivement.

Les voies d'administration sous-cutanées ($455,6 \pm 141,4$ UI • h/L) et intramusculaires ($455,7 \pm 135,7$ UI • h/L) étaient équivalentes du point de vue de l'aire sous la courbe (ASC) chez les femmes saines, dont la fonction hypophysaire avait été inhibée et qui ont reçu une dose unique de 300 UI. Cependant, il n'a pas été possible d'établir l'équivalence pour la C_{max} entre les voies d'administration sous-cutanées ($5,41 \pm 0,72$ UI/L) et intramusculaires ($6,86 \pm 2,90$ UI/L).

Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques après l'administration d'une dose unique de 300 UI de PUREGON® par voie intramusculaire ont été étudiés chez un groupe de femmes présentant un déficit gonadotrophique, mais autrement en bonne santé. Chez ces femmes, les pics (C_{max}) sériques de FSH étaient de $4,3 \pm 1,7$ UI/L (moyenne \pm ÉT) et se sont produits environ 27 heures après l'administration intramusculaire.

Une étude pharmacocinétique de proportionnalité des doses multiples de PUREGON® a été menée auprès de femmes en bonne santé dont la fonction hypophysaire avait été supprimée et ayant reçu des doses intramusculaires de 75 UI, de 150 UI ou de 225 UI pendant 7 jours. Les concentrations d'équilibre de FSH ont été atteintes, avec toutes les doses, après quatre jours de traitement sur la base des concentrations minimales de FSH juste avant le dosage (C_{min}). Les pics des concentrations sanguines avec les doses de 75 UI, de 150 UI et de 225 UI étaient de $4,65 \pm 1,49$ UI/L, de $9,46 \pm 2,57$ UI/L et de $11,30 \pm 1,77$ UI/L, respectivement.

Une étude pharmacocinétique de proportionnalité des doses multiples de PUREGON® a été menée auprès de femmes en bonne santé dont la fonction hypophysaire avait été supprimée et ayant reçu des doses sous-cutanées de 75 UI, de 150 UI ou de 225 UI pendant 7 jours. Les concentrations d'équilibre de FSH ont été atteintes, avec toutes les doses, après cinq jours de traitement d'après les concentrations minimales de FSH juste avant le dosage (C_{min}). Les pics des concentrations sanguines avec les doses de 75 UI, de 150 UI et de 225 UI étaient de $4,30 \pm 0,60$ UI/L, de $8,51 \pm 1,16$ UI/L et de $13,92 \pm 1,81$ UI/L, respectivement.

Distribution :

Le volume de distribution de PUREGON® chez des femmes en bonne santé, dont la fonction hypophysaire a été supprimée, suivant l'administration intraveineuse de 300 UI était d'environ 8 L.

Métabolisme :

La FSH recombinante contenue dans PUREGON® est très semblable à la FSH urinaire sur le plan biochimique; on s'attend donc à ce qu'elle soit métabolisée de la même manière.

Élimination

La demi-vie d'élimination suivant l'administration d'une dose unique par voie intramusculaire (300 UI) de PUREGON® à des femmes était de $43,9 \pm 14,1$ heures (moyenne \pm ÉT). La demi-vie d'élimination à la suite d'un traitement intramusculaire de sept jours par 75 UI, 150 UI ou 225 UI était de $26,9 \pm 7,8$ heures (moyenne \pm ÉT); de $30,1 \pm 6,2$ heures (moyenne \pm ÉT) et de $28,9 \pm 6,5$ heures, respectivement.

Il n'existe aucune différence significative sur le plan pharmacocinétique entre l'administration de PUREGON® par voie intramusculaire ou par voie sous-cutanée. Les deux voies d'administration ont une biodisponibilité d'environ 77 %. La FSH recombinante est très semblable à la FSH urinaire humaine sur le plan biochimique et elle est distribuée, métabolisée et excrétée de la même façon que cette dernière.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune étude n'a été menée auprès de populations particulières ou pour des conditions de santé particulières.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Pharmacien : Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Garder les cartouches dans le carton d'emballage. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

PUREGON®, solution injectable en cartouches :

Une fois la membrane de caoutchouc percée par une aiguille, le produit ne peut être conservé que pendant un maximum de 28 jours.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les instructions d'usage du stylo doivent être suivies à la lettre (voir la brochure sur le stylo PUREGON PEN®).

Ne pas utiliser la cartouche si la solution contient des particules ou est trouble.

Il faut éliminer les bulles d'air de la cartouche avant l'injection (voir les instructions d'usage du stylo).

Les cartouches vides ne doivent pas être réutilisées.

Les cartouches de PUREGON® ne sont pas conçues pour permettre le mélange d'autres médicaments dans la cartouche.

Il faut jeter les aiguilles utilisées immédiatement après l'injection.

Il faut aussi jeter les cartouches, une fois la dernière injection d'un cycle de traitement administrée, même s'il y a encore du produit à l'intérieur.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Follitropine bêta
Nom chimique :	Hormone folliculostimulante recombinante (FSH rec.)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	La formule moléculaire ne s'applique pas. La masse moléculaire est d'environ 35 à 45 kDa.
Formule de structure :	Ne s'applique pas.
Propriétés physicochimiques :	En poudre ou en pains, de couleur blanchâtre. Le pH varie de 6,5 à 8,5.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Déclenchement de l'ovulation

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques sur le déclenchement de l'ovulation

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
37609	Étude comparative entre les groupes, multicentrique, avec répartition aléatoire et menée à l'insu de l'évaluateur portant sur le déclenchement de l'ovulation	Injection intramusculaire			F
		PUREGON®	105	28,9 (19-39)	
		Gonadotrophine urinaire	67	29,4 (19-37)	

L'efficacité et l'innocuité de PUREGON® et de la gonadotrophine urinaire ont été évaluées chez des patientes présentant une anovulation chronique (OMS, groupe II) qui n'ont pas eu d'ovulation et/ou n'ont pas conçu pendant le traitement au citrate de clomiphène. Avec PUREGON®, l'ovulation a eu lieu après l'utilisation d'un nombre significativement plus faible

d'ampoules et sur une période plus courte, ce qui indique une plus grande efficacité de PUREGON® pour le déclenchement de l'ovulation. Cette plus grande efficacité et le fait qu'un plus grand nombre de follicules de ≥ 12 mm ont été constatés indiquent que le traitement avec PUREGON® pourrait commencer à une dose plus faible que celle utilisée habituellement pour les traitements au moyen de la gonadotrophine urinaire et que cette dose pourrait être maintenue sur une période plus longue.

Tableau 7 – Résultats moyens relatifs aux paramètres d'efficacité et de rendement dans l'étude 37609

Paramètre	PUREGON® (i.m.)	Gonadotrophine urinaire (i.m.)	Valeur de <i>p</i>
Premier cycle (ajusté pour le centre)			
	n = 105	n = 67	
Nombre d'ampoules/fioles	12,8	19,8	$p < 0,01$
Durée du traitement (jours)	12,0	16,2	$p < 0,01$
Nombre de follicules de ≥ 12 mm	2,93	1,91	$p < 0,01$
Nombre de follicules de ≥ 15 mm	2,0	1,7	n.d.
Nombre de follicules de ≥ 18 mm	1,1	0,9	n.d.
Œstradiol sérique le jour de l'administration de l'hCG (pmol/L)	1 763	1 138	n.d.
Deuxième cycle (non ajusté pour le centre)			
Nombre d'ampoules/fioles	12,5	27,4	n.d.
Durée du traitement (jours)	11,4	19,4	n.d.
Nombre de follicules de ≥ 12 mm	3,6	3,0	n.d.
Nombre de follicules de ≥ 15 mm	2,0	1,6	n.d.
Nombre de follicules de ≥ 18 mm	1,1	1,0	n.d.
Œstradiol sérique le jour de l'administration de l'hCG (pmol/L)	1 837	1 314	n.d.
Troisième cycle (non ajusté pour le centre)			
Nombre d'ampoules/fioles	11,6	15,2	n.d.
Durée du traitement (jours)	11,3	12,9	n.d.
Nombre de follicules de ≥ 12 mm	3,8	2,1	n.d.
Nombre de follicules de ≥ 15 mm	2,6	1,4	n.d.
Nombre de follicules de ≥ 18 mm	1,3	0,7	n.d.
Œstradiol sérique le jour de l'administration de l'hCG (pmol/L)	2 461	1 228	n.d.

n.d. : non déterminée

Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de programmes de reproduction assistée :

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques sur l’hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de programmes de reproduction assistée

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
37608	Étude comparative entre les groupes, avec répartition aléatoire et menée à l'insu de l'évaluateur chez des patientes réparties au hasard pour recevoir un traitement avec PUREGON® ou la gonadotrophine urinaire	Injection intramusculaire PUREGON®	585	32,2	F
		Gonadotrophine urinaire	396	32,3	

L'efficacité et l'innocuité de PUREGON® ont été évaluées et comparées avec celles de la gonadotrophine urinaire chez des patientes infertiles dont la fonction hypophysaire avait été supprimée et qui étaient candidates pour une hyperstimulation ovarienne, suivie d'une fécondation *in vitro* (FIV) et d'un transfert d'embryons (TE). Il s'agissait d'une étude randomisée, comparant deux groupes, à l'insu des évaluateurs. Elle comptait 1 027 sujets traités avec PUREGON® ou la gonadotrophine urinaire, de façon aléatoire, selon un rapport de 3:2.

L'analyse statistique a révélé que le groupe traité avec PUREGON® a reçu statistiquement moins d'ampoules ou de fioles de FSH (28,5 en moyenne) que le groupe traité avec la gonadotrophine urinaire (31,8 en moyenne) ($p < 0,01$), et a bénéficié d'un temps de traitement plus court (10,7 jours contre 11,3).

Tableau 9 – Résultats d'efficacité dans l'étude 37608

	Moyennes ajustées pour le centre		Différences entre les traitements	
	PUREGON® (n = 546)	Gonadotrophine urinaire (n = 361)*	Différence estimée	IC à 95 % (valeur de p)
Nombre d'ampoules/fioles	28,5	31,8	-3,3	-4,5 à -2,1 (< 0,01)
Durée du traitement (jours)	10,7	11,3	-0,6	-0,9 à -0,3 (< 0,01)
Follicules de ≥ 15 mm	7,5	6,7	0,8	0,4 à 1,2 (< 0,01)
Follicules de ≥ 17 mm	4,6	4,4	0,2	-0,0 à 0,5 (= 0,09)
Œstradiol sérique maximal (pmol/L)	6 084	5 179	905	494 à 1 317 (< 0,01)

	Moyennes ajustées pour le centre		Différences entre les traitements	
	PUREGON® (n = 546)	Gonadotrophine urinaire (n = 361)*	Différence estimée	IC à 95 % (valeur de p)
Nombre total d'ovocytes	10,8	9,0	1,9	1,2 à 2,6 (< 0,01)
Nombre d'ovocytes matures	8,6	6,8	1,8	1,1 à 2,4 (< 0,01)
Nombre d'embryons de type 1 et 2	3,1	2,6	0,5	0,2 à 0,8 (= 0,01)

* Les données présentées proviennent de femmes ayant subi une ponction ovocytaire.

Les deux groupes de traitement étaient semblables quant au nombre de follicules ayant un diamètre de plus de 17 mm. Toutefois, le nombre de follicules de ≥ 15 mm était plus élevé, de manière statistiquement significative (7,5 pour PUREGON® et 6,7 pour la gonadotrophine urinaire [$p < 0,01$]). De plus, la concentration maximale moyenne d'œstradiol sérique était plus élevée dans le groupe traité avec PUREGON®, et ce, de façon statistiquement significative (6 084 vs 5 179 pmol/L [$p < 0,01$]).

Dans 11 des 18 centres participant à l'analyse de la FSH plasmatique, la concentration moyenne de FSH immunoréactive, juste avant ou le jour même de l'administration de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), était significativement plus élevée dans le groupe traité avec la gonadotrophine urinaire que dans le groupe traité avec PUREGON® (12,1 vs 11,5 UI/L, [$p = 0,03$]). Cependant, le nombre moyen d'ovocytes totaux prélevés par aspiration était nettement plus élevé dans le groupe traité avec PUREGON®, avec une différence statistiquement significative (différence de 1,8 ovocyte [$p < 0,01$]).

Bien que les taux médians de fécondation aient été semblables pour les deux groupes de traitement (64,7 et 62,5 %, respectivement), le nombre moyen d'embryons de qualité supérieure (de type 1 et 2) était significativement plus élevé dans le groupe traité avec PUREGON® ($p = 0,01$).

Le pourcentage de transferts était comparable pour les deux groupes de traitement (85,5 % vs 83,1 % pour le groupe traité avec PUREGON® et la gonadotrophine urinaire, respectivement), et le nombre moyen d'embryons était semblable (2,4 pour les deux groupes).

Les tableaux suivants présentent l'issue du cycle de traitement et les taux moyens de grossesses en cours (uniques ou multiples avec fœtus vivants) exprimés par tentative et par transfert d'embryon.

Tableau 10 – Issue du cycle de traitement dans l'étude 37608

Issue du cycle de traitement	Par tentative (%)		Par transfert (%)	
	PUREGON®	Gonadotrophine urinaire	PUREGON®	Gonadotrophine urinaire
Aucun transfert	14,5	16,9	–	–
Aucune grossesse après le transfert d'embryon	54,9	56,1	64,2	67,5
Avortement spontané sans preuve de fœtus vivant	5,1	5,3	6	6,4
Avortement spontané après confirmation de fœtus vivant	1,9	1,8	2,2	2,1
Grossesse ectopique	1,5	1,8	1,8	2,1
Grossesse unique (fœtus vivant)	14,9	10,9	17,4	13,7
Grossesse multiple (fœtus vivants)	7,2	7,3	8,4	8,2

Tableau 11 – Taux moyens de grossesses en cours dans l'étude 37608

Grossesses	Groupe de traitement	Taux moyens de grossesses en cours, corrigés en fonction du centre (%)	Différences entre les traitements	
			Différence estimée	IC de 95 % (valeur de <i>p</i>)
Par tentative	PUREGON® (n = 585)	22,2	4	-1,1 à 9,0 (0,1)
	Gonadotrophine urinaire (n = 396)	18,2		
Par transfert d'embryons	PUREGON® (n = 500)	26,0	4	-1,9 à 9,8 (0,2)
	Gonadotrophine urinaire (n = 329)	22,0		

Une légère différence des taux de grossesse, bien que non significative statistiquement, a été observée en faveur de PUREGON® (environ 4 %). Le taux cumulatif de grossesse, après un premier cycle de traitement avec la FSH, y compris les cycles avec transfert d'embryons congelés, a révélé une différence de 5,3 % ($p = 0,05$) en faveur des femmes traitées avec PUREGON®. Les résultats du suivi des grossesses après un premier cycle de traitement n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre les deux médicaments. De même, les taux de complications durant la grossesse et l'accouchement, aussi bien que l'incidence des malformations congénitales, étaient comparables dans les deux groupes de traitement et n'étaient pas supérieurs à ceux de la pratique obstétrique courante. Le suivi des enfants, évalués dans deux études (une étude de suivi pendant un an et une autre, pendant 4 à 8 semaines) n'a pas révélé d'anomalies inattendues. Le développement psychomoteur était normal chez tous les enfants.

Les données de deux autres études ont confirmé l'efficacité supérieure de PUREGON® par rapport à la gonadotrophine urinaire pour l'induction de la production d'ovocytes, avec un plus petit nombre d'ampoules et sur une période d'administration plus courte.

Infertilité chez l'homme

Initiation/rétablissement de la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique

Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'initiation/le rétablissement de la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
37618	Étude ouverte, à répartition aléatoire, multicentrique	Injection sous-cutanée			H
		PUREGON® 150 UI à raison de 3 fois par semaine	15	30,7 (8,0)	
		PUREGON® 225 UI à raison de 2 fois par semaine	15	30,1 (5,6)	

L'efficacité et l'innocuité de PUREGON® ont été évaluées chez des hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Il s'agissait d'une étude sur l'efficacité et l'innocuité menée au su, multicentrique qui comprenait une phase de prétraitement et une phase de traitement. Pendant la phase de prétraitement, les sujets ont reçu de l'hCG (1 500 UI deux fois par semaine) pendant 16 semaines afin de normaliser leur taux de testostérone. Pendant la phase de traitement, 30 sujets ont reçu l'hCG et PUREGON® pendant 48 semaines. Les sujets ont été répartis en deux groupes de façon aléatoire et ont reçu soit 150 UI de PUREGON® à raison de 3 fois par semaine, soit 225 UI à raison de 2 fois par semaine, pour une dose totale de 450 UI.

Le taux moyen de réussite (concentration moyenne de spermatozoïdes $\geq 10^6$ /mL au cours des deux analyses précédentes) était, respectivement, de 43 % dans le groupe ayant reçu 150 UI de PUREGON® (3 fois par semaine) et de 44 % dans le groupe ayant reçu 225 UI de PUREGON® (2 fois par semaine). Lorsque ces données sont analysées en fonction du traitement réellement suivi, ces taux sont comparables (40 % et 47 %, respectivement).

En tout, 14 sujets (47 %) avaient une concentration de spermatozoïdes d'au moins 1 million/mL durant le traitement. Celle-ci a été obtenue après un délai médian de 165 jours, avec un intervalle de 25 et 327 jours. Chez les 20 sujets (67 %) ayant reçu un traitement conjoint, des spermatozoïdes

sont apparus dans l'éjaculat. Le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux est demeuré assez constant pendant tout le traitement, tout comme le pourcentage de spermatozoïdes très mobiles. Pour la plupart des paramètres, des résultats légèrement supérieurs ont été obtenus dans le groupe ayant reçu 225 UI par rapport à celui ayant reçu 150 UI. Cette différence pourrait s'expliquer par les différences individuelles au niveau des sujets de l'étude. Le groupe de sujets traités avec la dose de 225 UI avait un volume testiculaire initial plus élevé. Or, un volume testiculaire élevé est généralement considéré comme un facteur pronostique d'une réponse thérapeutique positive dans le contexte d'infertilité masculine. Cependant, étant donné le faible nombre de sujets dans le groupe de prétraitement, cette différence pourrait aussi être due au hasard. Dans l'ensemble, la différence observée n'est pas jugée pertinente sur le plan clinique.

Quant à la tolérance locale, aucune différence majeure n'a été observée entre les deux groupes de traitement. Les anticorps dirigés contre la FSH ou les protéines dérivées des cellules d'ovaire de hamster chinois (ou cellules CHO) étaient absents.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La follitropine bêta, le principe actif de PUREGON[®], qui est préparée par recombinaison génétique, est d'une très grande pureté ($\geq 99\%$) et possède une activité biologique spécifique élevée (environ 10 000 UI/mg de protéines). Elle est sans activité lutéinisante. Lors des études précliniques, son administration à des animaux n'a eu aucun effet toxique appréciable.

Toxicologie générale :

L'administration de doses uniques, par voie i.v. et i.m., de follitropine bêta à des rats intacts n'a provoqué aucun effet toxique attribuable au médicament.

L'administration par voie i.m. d'une dose quotidienne de follitropine bêta, pendant deux semaines, à une dose jusqu'à 100 fois plus élevée que la dose quotidienne maximale anticipée pour l'humain n'a provoqué aucun effet toxique appréciable.

Génotoxicité :

Les tests d'Ames, utilisant des souches d'*Escherichia coli* et de *Salmonella typhimurium*, n'ont révélé aucun potentiel mutagène pour PUREGON[®].

Toxicologie particulière :

Aucun anticorps anti-FSH rec. n'a été signalé après une injection unique, par voie i.v., de follitropine bêta à des rats. Toutefois, l'administration i.m. de 500 UI/kg de follitropine bêta a provoqué la formation d'anticorps anti-FSH rec. en quatre jours, chez l'un d'eux, et après sept jours chez la majorité des autres rats. Après deux semaines, chez tous les rats ayant reçu

des doses de 50 ou 500 UI/kg, on a relevé la présence d'anticorps anti-FSH rec. Chez les femelles, l'augmentation des titres d'anticorps s'est produite plus rapidement.

Aucune formation d'anticorps anti-FSH rec. n'a été constatée chez le chien.

Le traitement de sujets humains, sur une période allant jusqu'à trois cycles, n'a pas provoqué de formation d'anticorps dirigés contre la FSH rec. ou contre la protéine issue des cellules CHO.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rPUREGON®

Follitropine bêta

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PUREGON** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PUREGON**.

Pourquoi PUREGON est-il utilisé?

Votre médicament s'appelle PUREGON. Il contient de l'hormone folliculostimulante (FSH) dans une solution en cartouche. PUREGON est produit à partir de cellules de mammifères, modifiées par recombinaison génétique, de manière à véhiculer les gènes de la FSH humaine.

PUREGON appartient à un groupe de médicaments appelés « gonadotrophines ».

- Chez la femme, la FSH joue un rôle important dans la maturation mensuelle du follicule, un kyste minuscule produit dans l'ovaire, dans lequel la cellule de l'ovule se développe. Une production insuffisante de FSH par l'organisme peut entraîner l'infertilité. Dans ce cas, PUREGON peut être utilisé pour compenser cette déficience. Pour choisir la dose convenable, il se pourrait qu'une vérification quotidienne soit nécessaire. La maturation folliculaire est déterminée au moyen d'une échographie et on peut mesurer la quantité d'œstrogène (hormone de la femme) dans le sang. Quand le follicule est assez gros, on administre une préparation hormonale comportant une forte activité de LH (la gonadotrophine chorionique humaine ou hCG). Cela déclenche l'ovulation (libération de l'ovule).

Malgré une surveillance attentive, il arrive que plus d'un seul ovule soit libéré. Cela fait augmenter les risques d'avoir plus d'un bébé.

Une production insuffisante de FSH n'est pas la seule cause d'infertilité. Dans ce cas, on peut recourir à des programmes de procréation médicalement assistée comme, par exemple, la fécondation *in vitro* (« en éprouvette »). Cette méthode exige la production de plusieurs ovules; PUREGON peut alors être utilisé pour faciliter le développement de plusieurs ovules.

- Chez l'homme, PUREGON est utilisé pour accroître la production de spermatozoïdes dans les cas de déficit secondaire à l'hypogonadisme hypogonadotrophique.

Comment PUREGON agit-il?

PUREGON est très semblable à la FSH humaine naturelle normalement sécrétée par une petite glande à la base du cerveau, l'hypophyse. Avec l'hormone lutéinisante (LH), la FSH contrôle l'action des glandes sexuelles (les ovaires chez les femmes et les testicules chez les hommes).

Quels sont les ingrédients dans PUREGON?

Ingrédient médicamenteux : follitropine bêta

Ingrédients non médicamenteux : alcool benzylique, citrate de sodium, eau pour injection, L-méthionine, polysorbate 20, saccharose.

PUREGON est disponible sous les formes posologiques suivantes :

PUREGON se présente sous forme de solution stérile en cartouches contenant 833 UI/mL. La cartouche de 300 UI/0,36 mL contient 0,480 mL pour une dose nette totale de 300 UI; la cartouche de 600 UI/0,72 mL contient 0,840 mL pour une dose nette totale de 600 UI; et la cartouche de 900 UI/1,08 mL contient 1,23 mL pour une dose nette totale de 900 UI.

Ne prenez pas PUREGON si :

- vous présentez des taux élevés de FSH dans la circulation sanguine indiquant une insuffisance ovarienne primaire ou une insuffisance testiculaire primaire;
- vous souffrez d'un dysfonctionnement thyroïdien ou surrénalien non maîtrisé;
- vous avez une tumeur de l'ovaire, du sein, de l'utérus, du testicule ou du cerveau (hypothalamus ou hypophyse);
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez des pertes sanguines vaginales abondantes ou anormales, de cause indéterminée;
- vous présentez des kystes ovariens ou une hypertrophie ovarienne, dont la cause est autre que le syndrome des ovaires polykystiques;
- vous êtes allergique (hypersensible) à la follitropine bêta ou à tout autre ingrédient de PUREGON;
- vous présentez une affection incompatible avec la grossesse telle qu'une malformation des organes génitaux ou des fibromes de l'utérus.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PUREGON, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà fait une réaction allergique à la néomycine et/ou à la streptomycine (antibiotiques);
- si vous avez des problèmes non maîtrisés d'hypophyse ou d'hypothalamus;
- si votre glande thyroïde est hypoactive (hypothyroïdie);
- si vos glandes surrénales ne fonctionnent pas correctement (insuffisance corticosurrénalienne);
- si le taux de prolactine dans votre sang est élevé (hyperprolactinémie);

- si vous avez tout autre problème de santé (par exemple, diabète, maladie cardiaque ou toute autre maladie chronique);
- si vous êtes une femme et
 - si vous avez déjà présenté le syndrome d’hyperstimulation ovarienne (SHSO);
 - si vous avez déjà eu une chirurgie du ventre (abdomen);
 - si vous avez déjà présenté une torsion d’un ovaire;
 - si vous avez en ce moment, ou vous avez déjà eu, un ou des kystes aux ovaires.

Autres mises en garde à connaître :

Caillots sanguins

Les traitements au moyen des gonadotrophines pourraient augmenter le risque de caillot sanguin (thrombose). Une thrombose est la formation d’un caillot sanguin dans vos veines ou artères. Si vous savez déjà que le risque que vous fassiez une thrombose est accru, si vous ou un membre de votre famille immédiate avez déjà fait une thrombose ou si vous faites beaucoup d’embonpoint, veuillez en informer votre médecin avant le début du traitement. Cependant, il faut aussi se rappeler que la grossesse elle-même augmente le risque de thrombose.

La présence de caillots sanguins peut entraîner de graves problèmes de santé, tels :

- un blocage dans vos poumons (embolie pulmonaire)
- un accident vasculaire cérébral (AVC)
- une crise cardiaque
- des problèmes de vaisseaux sanguins (thrombophlébites)
- une absence de flux sanguin (thrombose veineuse profonde) pouvant entraîner la perte d’un bras ou d’une jambe

Syndrome d’hyperstimulation ovarienne

Une **surveillance étroite** des patientes par un médecin est très importante. Le plus souvent, on pratique un examen échographique des ovaires. Votre médecin pourrait aussi vérifier les taux de vos hormones dans le sang. Les résultats de ces tests permettent au médecin de choisir la dose adéquate d’un jour à l’autre. Cela est d’une importance capitale étant donné qu’une dose trop élevée peut entraîner des complications rares, mais graves, lors desquelles les ovaires sont trop stimulés et les follicules en croissance deviennent plus grands que leur volume normal. Ce grave problème médical est connu sous le nom de syndrome d’hyperstimulation ovarienne (SHSO). Dans de rares cas, le SHSO sévère peut mettre la vie en danger. Le SHSO entraîne l’accumulation soudaine de liquide dans votre ventre et votre poitrine et peut entraîner la formation de caillots sanguins.

Il est possible d’en réduire le risque par une surveillance étroite du développement des follicules pendant le traitement. Votre médecin fera une échographie de vos ovaires pour surveiller étroitement le nombre de follicules en voie de maturation. L’hyperstimulation ovarienne peut d’abord se manifester par une douleur au ventre (douleur abdominale), par une sensation de malaise ou par une diarrhée. Dans les cas plus sévères, une augmentation du volume des ovaires, l’accumulation de liquide dans l’abdomen ou la poitrine (qui peut causer un gain de poids soudain

en raison de l'accumulation de liquide) et la formation de caillots sanguins dans la circulation sanguine peuvent figurer parmi les symptômes.

Vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes, ou s'ils se manifestent quelques jours après la dernière injection du médicament.

Torsion ovarienne

Des cas de torsion ovarienne ont été rapportés après un traitement par des gonadotrophines, y compris PUREGON. La torsion ovarienne désigne une déformation d'un ovaire. La déformation de l'ovaire peut priver l'ovaire de circulation sanguine.

Antécédents de maladies

Les femmes présentant des facteurs de risque de thrombose (épisode antérieur de thrombose, antécédents familiaux de thrombose ou trouble génétique prédisposant à une thrombose) peuvent courir un risque accru de thromboembolie veineuse ou artérielle à la suite d'un traitement avec des gonadotrophines.

Troubles de la reproduction

Après un traitement avec des préparations de gonadotrophines, le risque de grossesse multiple est plus élevé, même si un seul embryon est transféré dans l'utérus. Les grossesses multiples présentent un risque plus élevé pour la santé de la mère et de ses bébés aux alentours de la naissance. De plus, les grossesses multiples et les caractéristiques des patients ayant recours à un traitement de fertilité (p. ex., âge de la femme, caractéristiques du sperme, bagage génétique des deux parents) pourraient être associées à un risque plus élevé d'anomalies congénitales. Il existe par ailleurs des risques associés aux naissances multiples, notamment un taux plus élevé d'avortements spontanés.

Le risque de grossesse extra-utérine (ou grossesse ectopique) est légèrement plus élevé. Par conséquent, au début de votre grossesse, votre médecin devrait faire un examen échographique pour écarter la possibilité d'une grossesse extra-utérine.

Des cas de tumeur de l'ovaire et autres néoplasmes dans le système reproducteur ont été rapportés chez des femmes ayant eu recours à des traitements d'infertilité. On ne sait pas si les traitements avec des médicaments pour la fertilité augmentent le risque de telles tumeurs chez les femmes infertiles.

Autres problèmes de santé

Avant de commencer à prendre ce médicament, dites à votre médecin si un autre médecin vous a déjà dit qu'une grossesse pourrait présenter un danger pour vous.

Grossesse

Les grossesses se produisant à la suite d'un traitement utilisant des préparations à base de gonadotrophines comportent un risque accru d'aboutir à des jumeaux ou à des naissances multiples.

Le risque de grossesse extra-utérine (ou grossesse ectopique) est légèrement plus élevé. Il est donc important de pratiquer un examen échographique à un stade précoce pour s'assurer que la grossesse est bien intra-utérine.

Si vous êtes un homme

Les taux sanguins élevés de FSH indiquent la présence de lésions des testicules. PUREGON n'est généralement pas efficace dans ces cas. Pour faire le suivi de votre traitement, il se peut que votre médecin vous demande de passer une analyse du sperme quatre à six mois après le début du traitement.

Conduite automobile ou utilisation de machines

À notre connaissance, PUREGON n'affecte pas la concentration ni la vigilance.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PUREGON :

- Clomiphène

Comment prendre PUREGON :

La solution injectable de PUREGON présentée en cartouches est conçue pour une administration au moyen du stylo PUREGON PEN®. Les instructions séparées sur l'utilisation du stylo-injecteur doivent être lues attentivement. Ne pas utiliser la cartouche si la solution est trouble ou contient des particules.

Dose habituelle :

Chez la femme :

Votre médecin décidera quelle dose de PUREGON vous convient. Il pourra augmenter cette dose durant votre traitement.

La réponse ovarienne au traitement à la FSH varie grandement d'une femme à l'autre; il est donc impossible de fixer un schéma posologique convenant à toutes les patientes. Pour déterminer la posologie qui vous convient, on vérifie la croissance du follicule par échographie et par l'analyse des taux d'œstradiol (hormone sexuelle des femmes) dans le sang.

Chez l'homme :

PUREGON est généralement prescrit à raison d'une dose de 450 UI par semaine, principalement en 3 doses fractionnées de 150 UI par semaine **ou** (deux doses de 225 UI par semaine sont également acceptables) les deux schémas posologiques en association avec une autre hormone (hCG), pendant au moins 3 à 4 mois. Afin d'évaluer votre réponse au traitement, il est recommandé de réaliser une analyse de sperme 4 à 6 mois après son instauration. Si vous n'avez pas répondu au traitement après cette période, votre traitement pourrait être prolongé jusqu'à 48 semaines. L'expérience clinique actuelle provenant d'autres gonadotrophines laisse penser qu'un traitement de 18 mois ou plus pourrait être nécessaire pour obtenir une spermatogénèse.

Comment administrer l'injection :

Au moyen du stylo-injecteur, les injections sont administrées lentement sous la peau (p. ex., dans la paroi de l'abdomen ou la partie supérieure de la cuisse). L'aiguille doit être enfoncée à un angle de 90 degrés par rapport à la surface de la peau.

Pour prévenir la douleur au moment de l'injection et pour réduire l'écoulement au point d'injection, PUREGON doit être administré lentement par voie sous-cutanée.

Personnes pouvant donner l'injection : On peut s'auto-administrer les injections sous la peau au moyen du stylo PUREGON PEN ou demander à son partenaire de le faire. Votre médecin vous dira quand et comment le faire. La première injection de PUREGON devrait être faite sous surveillance médicale.

Chez les femmes, la solution pour injection PUREGON peut être administrée sous la peau ou dans un muscle. On peut s'auto-administrer les injections sous la peau ou demander à son partenaire de le faire. Par contre, les injections intramusculaires ne doivent être administrées que par un médecin ou un membre du personnel infirmier. Chez les hommes, la solution pour injection PUREGON ne peut s'administrer que sous la peau, car l'injection dans le muscle n'a pas fait l'objet d'études chez l'homme. Votre médecin vous dira quand et comment administrer le produit. La première injection de PUREGON devrait être faite sous surveillance médicale.

Surdosage :

Les résultats démontrent que la toxicité aiguë des gonadotrophines est très faible. Une dose trop élevée pendant plus d'un jour peut entraîner une hyperstimulation des ovaires (SHSO).

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PUREGON, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, veuillez communiquer avec votre médecin. Ne doublez pas la dose suivante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PUREGON?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PUREGON. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires chez la femme :

- Vaginite
- Douleur au ventre ou ballonnements
- Nausées
- Diarrhée, constipation ou gêne abdominale
- Infection des voies urinaires
- Kyste ovarien ou augmentation du volume des ovaires
- Maux de tête
- Vomissements
- Difficulté à respirer, congestion nasale, mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures, nervosité
- Réactions au point d'injection (ecchymose, douleur, rougeur, enflure et démangeaisons)
- Réactions d'hypersensibilité (notamment, éruption cutanée, rougeur, urticaire et démangeaisons)
- Douleur pelvienne
- Troubles des seins (y compris sensibilité)
- Augmentation du volume de l'utérus
- Sensation de malaise
- Saignements vaginaux
- Hémopéritoine

Effets secondaires chez l'homme :

- Acné
- Durcissement au point d'injection
- Maux de tête
- Éruption cutanée
- Léger grossissement des seins
- Kyste testiculaire

Des cas de grossesse extra-utérine (ou grossesse ectopique), de fausse-couche et de grossesse multiple ont aussi été rapportés. Ces effets secondaires ne sont pas considérés comme liés à l'utilisation de PUREGON, mais plutôt aux techniques de procréation médicalement assistée ou à des grossesses subséquentes.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) : douleur au bas de l'abdomen, nausées, vomissements, gain de poids, diarrhée, diminution de la production d'urine, difficulté à respirer		√	
PEU COURANT			
Torsion ovarienne (déformation des ovaires) : douleur abdominale, nausées			√
RARE			
Caillots sanguins : problèmes de vaisseaux sanguins (thrombophlébite), enflure et douleur dans un bras ou une jambe, accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque, difficulté à respirer ou douleur à la poitrine, perte d'un bras ou d'une jambe, présence de caillots sanguins dans les poumons (embolie pulmonaire)			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques soudaines et graves : difficultés respiratoires, enflure, urticaire, étourdissements, rythme cardiaque rapide, transpiration et perte de conscience.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser après la date de péremption. Protéger de la lumière.

Ne pas utiliser la solution si elle contient des particules ou si elle n'est pas transparente.

Patients : Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler ou conserver à une température égale ou inférieure à 25 °C pendant un maximum de 3 mois. Garder les cartouches dans l'emballage en carton.

PUREGON, solution injectable en cartouches :

Une fois la membrane de caoutchouc percée par une aiguille, le produit peut être conservé pendant un maximum de 28 jours.

Pour en savoir davantage au sujet de PUREGON :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.organon.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent dépliant a été rédigé par Organon Canada Inc.

Dernière révision : 19 juin 2024

® N.V. Organon, utilisée sous licence.

© 2024 Organon Canada Inc. Tous droits réservés.