

NOTICE D'ACCOMPAGNEMENT

 **PREGNYL^{MD}**

(gonadotrophine chorionique pour injection, USP)

10 000 unités/fiole

Gonadotrophine humaine

Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7

Date d'approbation initiale :
Le 13 octobre 2010

Date de la révision :

le 30 mars 2021

N° de contrôle de la présentation : 249487

® N.V. Organon, utilisée sous licence.

NOTICE D'ACCOMPAGNEMENT

☒ PREGNYL^{MD}

(gonadotrophine chorionique pour injection, USP)

10 000 unités/fiole

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Gonadotrophine humaine

MODE D'ACTION

Le mode d'action de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est pratiquement identique à celui de l'hormone lutéinisante (LH) produite par l'hypophyse, bien que l'hCG ait un certain effet folliculo-stimulant (FSH). L'hCG stimule la production de stéroïdes gonadiques par les cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig), lesquelles sécrètent les androgènes, et par le corps jaune de l'ovaire qui sécrète la progestérone.

La stimulation androgénique suscite l'apparition de caractères sexuels secondaires chez l'homme et peut aussi provoquer la descente des testicules dans le scrotum s'il n'y a pas d'obstacle sur le plan anatomique.

On n'a observé aucun effet de l'administration de l'hCG sur l'accumulation de graisse, ni sur l'appétit ou la sensation de faim, pas plus que sur la répartition de la graisse dans le corps. Dans les deux heures suivant l'injection intramusculaire, on note une augmentation de la concentration sérique de gonadotrophine chorionique. Cette concentration culmine dans un délai de six heures et se maintient pendant 36 heures environ. Elle commence à diminuer après 48 heures, atteignant des valeurs indécélables après 72 heures. La gonadotrophine chorionique est surtout distribuée dans les testicules ou dans les ovaires selon le sexe. De petites quantités peuvent aussi apparaître dans les tubules proximaux du cortex rénal.

La concentration sanguine de gonadotrophine chorionique diminue en deux phases. La demi-vie de la phase initiale est de 5,6 à 11 heures tandis que la demi-vie rapportée de la phase terminale est de 23 à 37,2 heures. À la suite de l'administration par voie intramusculaire de doses thérapeutiques, environ 10 % à 12 % de la dose est éliminée par voie urinaire dans les 24 heures suivant l'administration.

INDICATIONS

Pregnyl^{MD} (gonadotrophine chorionique pour injection, USP) est indiqué dans les cas suivants :

- 1) Cryptorchidie prépubertaire non attribuable à une obstruction anatomique. On estime généralement que l'hCG provoque la descente des testicules dans les cas où celle-ci aurait dû s'être produite au stade de la puberté. Son utilisation pourrait donc permettre de déterminer si une orchidopexie sera ultérieurement nécessaire.
- 2) Certains cas particuliers d'hypogonadisme hypogonadotrophique (hypogonadisme secondaire à une déficience pituitaire) chez les hommes.
- 3) Induction de l'ovulation et déclenchement de la grossesse chez la femme infertile incapable d'ovuler, chez qui l'anovulation est de nature secondaire et non attribuable à une déficience ovarienne primaire. La patiente aura été préalablement traitée au moyen de préparations à base d'hormone folliculostimulante (FSH).

REMARQUE : l'efficacité de l'hCG en traitement adjuvant contre l'obésité n'a pas été démontrée. Il n'existe aucune donnée probante indiquant qu'elle entraîne une perte de poids au-delà de celle qui résulterait de restrictions caloriques, qu'elle favoriserait une répartition plus harmonieuse ou plus « normale » de la graisse ou, qu'elle apaiserait la faim, ni qu'elle atténuerait les désagréments d'un régime pauvre en calories.

CONTRE-INDICATIONS

Pregnyl^{MD} (gonadotrophine chorionique pour injection, USP) est contre-indiqué chez les garçons prépubères qui présentent des signes d'obstruction anatomique et chez les patients qui présentent les affections suivantes :

- Puberté précoce.
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients ou à l'un des composants du contenant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Tumeurs hormono-dépendantes, connues ou soupçonnées, telles que le carcinome des ovaires, du sein et de l'utérus chez la femme, et le carcinome de la prostate et du sein chez l'homme.
- Malformation des organes reproducteurs incompatible avec une grossesse.
- Fibrome utérin incompatible avec une grossesse.
- Saignements vaginaux anormaux, non associés aux menstruations, et dont la cause est inconnue ou n'a pas été diagnostiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'hCG doit être administrée en concomitance avec des préparations contenant la FSH, et uniquement par un médecin habitué à traiter des problèmes d'infertilité et connaissant les critères de sélection des patientes, les contre-indications, les mises en garde et précautions et les effets indésirables figurant sur la notice d'accompagnement des préparations contenant la FSH.

La substance médicamenteuse de ce produit est obtenue à partir d'urines humaines. Bien que le risque soit théorique et qu'aucun cas de transmission d'un agent infectieux liée à l'utilisation de gonadotrophines d'origine urinaire n'ait été signalé, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu.

L'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été signalées avec des produits à base d'hCG obtenue à partir de l'urine.

Chez l'homme et la femme :

Réactions d'hypersensibilité :

- Des cas de réactions d'hypersensibilité généralisées ou localisées, d'anaphylaxie et d'œdème angioneurotique ont été signalés. En cas de réaction d'hypersensibilité présumée, il faut interrompre le traitement avec Pregnyl^{MD} et évaluer les autres causes possibles de la réaction (voir CONTRE-INDICATIONS).

Généralités :

- Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation quant à la présence d'endocrinopathies non gonadiques non maîtrisées (p. ex., troubles de la thyroïde, des glandes surrénales ou de l'hypophyse) et le traitement qui s'impose doit être instauré.
- Pregnyl^{MD} ne doit pas être utilisé dans le but de perdre du poids. L'hCG n'influe ni sur le métabolisme des graisses ou sur leur répartition dans le corps, ni sur l'appétit.

Chez la femme :

Grossesse et naissances multiples :

- Il existe un risque accru de grossesse multiple à la suite d'un traitement d'induction de l'ovulation au moyen de préparations de gonadotrophines.

Grossesse ectopique :

- Une incidence plus élevée de grossesse ectopique a été observée chez les femmes infertiles qui ont recours à la procréation médicalement assistée (PMA). Il est donc important d'obtenir la confirmation par échographie que la grossesse est intra-utérine dès le début de celle-ci.

Avortement spontané :

- Le taux d'avortements spontanés chez les femmes qui ont recours à la PMA est plus élevé que celui observé dans la population en général.

Malformations congénitales :

- L'incidence de malformations congénitales après le recours à la PMA pourrait être légèrement plus importante que dans les cas de conception spontanée. On croit que cette incidence légèrement supérieure serait liée à des différences dans les caractéristiques parentales (p. ex., âge de la mère, caractéristiques du sperme) ainsi qu'à l'incidence plus élevée de grossesses multiples après le recours à la PMA. Rien n'indique que l'utilisation de gonadotrophines au cours d'un traitement de PMA est associée à un risque accru de malformations congénitales.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne :

- Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est un problème médical distinct de l'hypertrophie ovarienne non compliquée. Les signes et les symptômes cliniques du syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger ou modéré sont les suivants : douleur abdominale, nausées, diarrhée, augmentation légère ou modérée du volume des ovaires et kystes ovariens. Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave peut menacer le pronostic vital. Les signes et les symptômes cliniques du syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave sont les suivants : kystes ovariens de volume important, douleur

abdominale aiguë, ascites, épanchement pleural, hydrothorax, dyspnée, oligurie, anomalies hématologiques et prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie artérielle ou veineuse peut survenir en association avec le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Des anomalies transitoires des résultats des épreuves de la fonction hépatique, évocatrices d'un trouble hépatique, avec ou sans changements morphologiques manifestes à la biopsie du foie, ont également été associées au syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Il faut respecter la dose et le schéma thérapeutique recommandés de Pregnyl^{MD}. Il convient de faire preuve de prudence au moment d'administrer Pregnyl^{MD}, car le syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut être provoqué par l'administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Ce syndrome peut également être déclenché par une grossesse (production d'hCG par l'organisme). Les cas précoces surviennent généralement dans les 10 jours qui suivent l'administration d'hCG et peuvent être associés à une réponse excessive des ovaires à la gonadotrophine. Les cas tardifs surviennent plus de 10 jours après l'administration d'hCG, en raison des changements hormonaux associés à la grossesse. Étant donné le risque de présenter un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

Les femmes présentant des facteurs de risque connus de réponse ovarienne excessive peuvent être particulièrement sujettes au syndrome d'hyperstimulation ovarienne pendant ou après le traitement avec Pregnyl^{MD}. Une surveillance étroite des signes et symptômes précoces du syndrome d'hyperstimulation ovarienne est recommandée dans le cas des femmes qui reçoivent leur premier cycle de stimulation ovarienne et chez qui la présence de facteurs de risque n'est que partiellement établie.

Il convient de suivre la pratique clinique en vigueur pour réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans le cadre d'une intervention au moyen de techniques de procréation médicalement assistée (PMA). Il importe de surveiller attentivement la réponse ovarienne afin de réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Pour surveiller le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, le développement folliculaire doit être évalué par échographie avant le traitement et à des intervalles réguliers pendant le traitement. La détermination concomitante du taux sérique d'estradiol peut également s'avérer utile. Chez les patientes ayant recours à la PMA, le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne est accru en présence d'au moins 18 follicules dont le diamètre est de 11 mm ou plus.

Chez les patientes présentant un risque accru d'être atteintes du syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou en cas d'apparition du syndrome, les mesures de prise en charge standard qui s'imposent doivent être instaurées et suivies.

Torsion ovarienne :

- **Des cas de torsion ovarienne ont été signalés après le traitement avec des produits à base de gonadotrophine, y compris Pregnyl^{MD}. La torsion ovarienne peut être liée à d'autres conditions, dont le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, la grossesse, une intervention chirurgicale antérieure dans la région abdominale, des antécédents de torsion ovarienne ainsi que des antécédents ou la présence de kystes ovariens. Le diagnostic précoce et la détorsion immédiate permettent de limiter les lésions de l'ovaire causées par un apport sanguin réduit.**

Complications vasculaires :

Des événements thromboemboliques, associés ou non au syndrome d'hyperstimulation ovarienne, ont été signalés après le traitement avec des produits à base de gonadotrophine, y compris Pregnyl^{MD}. La thrombose intravasculaire, qui peut se développer dans les veines ou les artères, peut entraîner une diminution de l'apport sanguin aux organes vitaux ou aux membres des extrémités. Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, comme des antécédents personnels ou familiaux, une obésité importante ou une thrombophilie, peuvent être plus à risque de connaître des événements thromboemboliques veineux ou artériels durant ou après un traitement avec des gonadotrophines. Chez ces femmes, les bienfaits d'un traitement de fécondation *in vitro* doivent être évalués par rapport aux risques qu'il comporte. Néanmoins, il faut également noter que la grossesse elle-même est associée à un risque accru de thrombose.

Chez l'homme :

Production d'anticorps :

- L'administration d'hCG peut entraîner la production d'anticorps contre l'hCG. Dans de rares cas, une telle production d'anticorps peut rendre le traitement inefficace.

Le traitement au moyen de l'hCG mène à une production accrue d'androgènes.

En conséquence :

- Les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou manifeste, une insuffisance rénale, de l'hypertension, de l'épilepsie, des migraines ou de l'asthme (ou des antécédents de ces affections) doivent faire l'objet d'une surveillance médicale attentive, puisqu'à l'occasion, il peut se produire une aggravation ou une récurrence de ces atteintes par suite d'une production accrue d'androgènes.

- **La prudence est de mise lorsque l'hCG est administrée à des garçons prépubères afin d'éviter une soudure épiphysaire prématurée ou un développement sexuel précoce. La maturation osseuse doit faire l'objet d'une surveillance régulière.**

Fonction neurologique

Autant qu'on sache, ce médicament n'influe pas sur la vigilance ni sur la concentration.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Pregnyl^{MD} ne doit pas être utilisé une fois que la grossesse est certaine.

Femmes qui allaitent :

Pregnyl^{MD} ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Maux de tête, irritabilité, agitation, dépression, fatigue, œdème, puberté précoce, gynécomastie, douleur au site d'injection ont été signalés au cours du traitement avec Pregnyl^{MD} (gonadotrophine chorionique pour injection, USP). Des cas de cancer de l'ovaire ont été rapportés chez un nombre très restreint de femmes infertiles ayant reçu un traitement de l'infertilité. Aucun lien causal n'a pu être établi entre les médicaments de traitement de l'infertilité et le cancer de l'ovaire.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés au cours de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors d'essais cliniques portant sur autre médicament de la même classe thérapeutique. Les données sur la fréquence des effets indésirables survenus dans le cadre des essais cliniques sur Pregnyl^{MD} ne sont pas disponibles car ces renseignements ne sont pas recueillis par le système utilisé actuellement pour la mise au point de médicaments.

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Troubles généraux et au site d'administration

Pregnyl^{MD} peut entraîner des réactions au site d'injection, comme des ecchymoses, de la douleur, de la rougeur, de l'enflure et des démangeaisons. Certaines réactions allergiques ont été signalées à l'occasion, se manifestant surtout par de la douleur et(ou) une éruption cutanée au point d'injection. Un gain pondéral a été observé en tant que caractéristique du syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave.

Troubles du système immunitaire

Dans de rares cas, une éruption cutanée généralisée ou de la fièvre peuvent survenir.

Chez la femme :

Troubles gastro-intestinaux

Douleurs abdominales et symptômes gastro-intestinaux comme les nausées et la diarrhée, dans les cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger. Ascite, en tant que complication dans les cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Hyperstimulation ovarienne indésirable, syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger ou grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Douleurs mammaires, augmentation légère à modérée du volume des ovaires et kystes de l'ovaire liés au syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger. Présence de gros kystes (susceptibles de se rompre), habituellement associée au syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Hydrothorax, en tant que complication du syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave.

Troubles vasculaires

À de rares occasions, une thromboembolie a été associée au traitement au moyen de FSH/hCG, survenant habituellement dans les cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chez l'homme :

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Une rétention hydrique et sodique s'observe occasionnellement par suite de l'administration de doses importantes; on croit que ce phénomène résulte d'une production excessive d'androgène.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Le traitement au moyen de l'hCG peut sporadiquement causer une gynécomastie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions de Pregnyl^{MD} (gonadotrophine chorionique pour injection, USP) avec d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'une investigation; les interactions avec des médicaments d'usage courant ne peuvent donc pas être exclues.

Au cours des dix jours suivant son administration, Pregnyl^{MD} peut influencer sur la détermination immunologique des taux sérique et urinaire d'hCG, menant ainsi à l'obtention de résultats faux-positifs aux tests de grossesse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POUR INJECTION INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT après reconstitution de la solution à partir de la poudre et du diluant stérile. Même si la posologie dépend généralement de l'indication, de l'âge et du poids du patient ou de la patiente, ainsi que des préférences du médecin, différents organismes réglementaires préconisent les doses suivantes.

Hommes :

Cryptorchidie prépubertaire non attribuable à une obstruction anatomique

Doses de 4 000 unités USP trois fois par semaine pendant deux ou trois semaines, ou de 1 000 unités USP trois fois par semaine pendant six à huit semaines. La posologie pourra varier quelque peu suivant l'âge du patient. À la dose adéquate, certaines indications permettront de déterminer, si au terme d'un traitement, la descente des testicules se produira d'elle-même ou si une intervention chirurgicale sera nécessaire.

Un essai thérapeutique avec la gonadotrophine chorionique peut constituer un outil diagnostique valable pour déterminer la nécessité d'une intervention chirurgicale. L'absence de réponse au traitement est habituellement un signe d'obstruction anatomique. De plus, advenant la nécessité d'une intervention chirurgicale, un traitement préalable pourrait faciliter la chirurgie en permettant une augmentation du volume des testicules, de même que la longueur des cordons spermatiques. L'administration post-opératoire d'hCG a également été suggérée pour empêcher la rétraction des testicules.

Âge d'instauration du traitement : on a proposé différentes périodes allant de la petite enfance à la période précédant immédiatement la puberté. Il semble cependant que l'âge moyen approprié pour intervenir soit 12 ans.

Cas particuliers d'hypogonadisme hypogonadotrophique chez les hommes

De 4 000 à 5 000 unités USP trois fois par semaine pendant six à huit semaines avec un temps d'arrêt de deux ou trois semaines entre chaque cycle thérapeutique.

Femmes :

Induction de l'ovulation et déclenchement de la grossesse chez la femme infertile incapable d'ovuler, chez qui l'anovulation est de nature secondaire et non attribuable à une déficience ovarienne primaire. La patiente aura été préalablement traitée à l'aide de préparations contenant la FSH (voir les renseignements relatifs à la posologie et au mode d'administration de ces produits).

De 5 000 à 10 000 unités USP le jour suivant l'administration de la dernière dose d'une préparation contenant la FSH (une dose de 10 000 unités USP est indiquée sur la notice d'accompagnement des préparations contenant la FSH).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Gonadotrophine chorionique

Description

La gonadotrophine chorionique est une glycoprotéine (poids moléculaire approximatif de 38 600) sécrétée par le placenta et obtenue à partir de l'urine de femmes enceintes. Elle se compose de sous-unités α et β non identiques et liées de façon non covalente. La sous-unité α est identique à celle des gonadotrophines pituitaires humaines (hormone lutéinisante [LH] et hormone folliculo-stimulante [FSH]) et à celle de l'hormone thyrotropine (TSH). Toutefois, la sous-unité β diffère de celle des gonadotrophines pituitaires humaines par sa séquence en acides aminés.

La gonadotrophine chorionique se présente sous la forme d'une poudre amorphe de couleur blanche ou blanchâtre, et se dissout facilement dans l'eau.

Composition :

Chaque fiole de Pregnyl^{MD} (gonadotrophine chorionique pour injection, USP) contient 10 000 unités USP de gonadotrophine chorionique humaine, lyophilisée et stérile, 5 mg de phosphate de sodium monobasique monohydraté et 4,4 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre. Le pH est ajusté si nécessaire avec de l'hydroxyde de sodium et(ou) de l'acide phosphorique.

Chaque fiole de solvant Pregnyl^{MD} contient 10 mL d'eau pour injection, 0,9 % d'alcool benzylique, 0,56 % de chlorure de sodium et de l'hydroxyde de sodium et(ou) de l'acide chlorhydrique à l'état de trace.

Conservation et stabilité :

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C.

Après reconstitution, la solution est stable pendant 28 jours si elle est conservée au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Incompatibilité :

Étant donné l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit être mélangé à aucun autre médicament.

Solution reconstituée :Directives de reconstitution

Amener 10 000 unités USP de Pregnyl^{MD} à la concentration voulue en ajoutant la quantité requise du solvant fourni. Ajouter de 1 à 10 mL du solvant au flacon contenant la poudre lyophilisée Pregnyl^{MD}. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Lorsqu'elle est reconstituée à l'aide de 10 mL de solvant, la concentration de gonadotrophine chorionique est de 1 000 unités USP/mL. Le solvant contient 0,9 % d'alcool benzylique.

PRÉSENTATION

L'emballage contient deux fioles : une fiole multidoses de 10 000 unités USP de Pregnyl^{MD} (gonadotrophine chorionique pour injection, USP) et une fiole de 10 mL de solvant Pregnyl^{MD} stérile pour la reconstitution.

Veuillez prendre note que Pregnyl^{MD} n'est pas régi par la réglementation sur les « nouveaux médicaments ». Certaines rubriques du nouveau modèle de référence pour les monographies de produit ne s'appliquent donc pas.