

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 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

Solution injectable en fioles (FSH rec.)
Solution injectable à 50 ou 100 UI/0,5 mL

Norme interne

Gonadotrophine humaine

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, QC Canada H9H 4M7
<http://www.merck.ca>

Date d'autorisation :
Le 2 septembre 2011

Date de la révision :
Le 29 août 2011

Numéro de la demande : 148049

Table des matières

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 7 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 13 |
| SURDOSAGE..... | 16 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 16 |
| STABILITÉ ET ENTREPOSAGE | 19 |
| DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 19 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 20 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 22 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 22 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 22 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 26 |
| MICROBIOLOGIE..... | 28 |
| TOXICOLOGIE | 28 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 29 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 32 |



(Follitropine bêta)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/teneur | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | Ne s'applique pas. <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i> |
| Injection sous-cutanée ou intramusculaire | Solution en fioles : 50 ou 100 UI d'activité FSH/fiole | |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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[®] (follitropine bêta) est indiqué pour :

- la spermatogenèse insuffisante due à un hypogonadisme hypogonadotrophique.

CONTRE-INDICATIONS

Chez les hommes et les femmes :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- 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.

De plus, PUREGON[®] (follitropine bêta) est contre-indiqué pour la femme :

- qui souffre d'un dysfonctionnement thyroïdien ou surrénalien non maîtrisé;
- enceinte ou qui allaite;
- qui a des pertes sanguines vaginales abondantes ou anormales, de cause indéterminée;
- qui présente des kystes ovariens ou une hypertrophie ovarienne, dont la cause est autre que le syndrome des ovaires polykystiques;
- qui présente une affection incompatible avec la grossesse (p. ex. une malformation des organes génitaux ou des fibromes de l'utérus).

PUREGON[®] (follitropine bêta) est contre-indiqué chez l'enfant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

PUREGON[®] (follitropine bêta) est un agent gonadotrope puissant pouvant provoquer des effets secondaires graves chez la femme. 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.

Une évaluation gynécologique et endocrinologique complète doit être effectuée avant tout traitement avec PUREGON[®] (follitropine bêta). L'examen peut comprendre une hystérosalpingographie pour détecter une pathologie utérine ou tubaire. L'anovulation devrait être confirmée à partir des données des cycles menstruels antérieurs, par l'observation du profil de la température basale, par la détermination des concentrations sériques de progestérone durant la phase lutéale ou par une biopsie de l'endomètre. Les tumeurs thyroïdiennes, surrénaliennes, hypophysaires et ovariennes peuvent causer une anovulation. La follitropine bêta ne doit pas être administrée à des patientes atteintes de telles tumeurs.

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

La possibilité d'un début de grossesse doit être éliminée par un test de grossesse biochimique. 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 (c.-à-d. une échographie et une évaluation du taux d'œstradiol) peut réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne au minimum.

Une hypertrophie non compliquée, légère à modérée des ovaires, pouvant être accompagnée d'une distension de l'abdomen et/ou de douleurs abdominales, se produit chez environ 20 % des patientes traitées avec des gonadotrophines et l'hCG. Toutefois, ce problème disparaît généralement sans traitement, au bout de deux ou trois semaines. L'administration de PUREGON[®] doit être immédiatement interrompue si une hyperstimulation ovarienne non recherchée se produit. Dans un tel cas, il ne faut pas administrer d'hCG parce que l'administration d'une gonadotrophine à activité LH à ce stade pourrait provoquer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne en plus d'ovulations multiples. Cette mise en garde est particulièrement importante pour les patientes qui souffrent d'anovulation ou d'oligo-ovulation (syndrome des ovaires polykystiques et hypogonadisme hypothalamique).

Les symptômes cliniques d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne légère comprennent des troubles gastro-intestinaux (distension abdominale, nausées, diarrhée), des douleurs mammaires, ainsi qu'une hypertrophie ovarienne légère ou modérée en raison des kystes ovariens.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) grave se caractérise par l'augmentation du volume des ovaires (de gros kystes sujets à la rupture) accompagnée d'une hémococoncentration, d'une réduction de la production d'urine, d'une formation d'ascites avec ou sans douleurs, et/ou d'un épanchement pleural.

Si un cas grave de SHSO se produit, il faut interrompre le traitement et hospitaliser la patiente. Le SHSO évolue rapidement, en trois ou quatre jours, et habituellement durant les deux semaines qui suivent l'injection d'hCG.

La survenue d'hémococoncentration liée à la perte de liquide dans la cavité abdominale a été aussi observée, et devrait être rigoureusement évaluée comme suit : 1) entrée et sortie des liquides; 2) poids et volume de l'abdomen; 3) hémocrite; 4) électrolytes sanguins et urinaires; 5) densité de l'urine. D'autres analyses doivent comprendre l'albumine sérique et les protéines totales. Ces évaluations doivent être effectuées quotidiennement, ou plus souvent si nécessaire. Le traitement consiste principalement pour la patiente à garder le lit, à remplacer les liquides, les électrolytes et

l'albumine, ainsi qu'à la prise d'analgésiques, au besoin. La ponction du liquide d'ascite (paracentèse) devrait être réservée aux cas les plus graves d'échanges hydriques dans un troisième espace ou de malaises abdominaux.

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.

Torsion de l'ovaire : Des cas de torsion de l'ovaire ont été rapportés après un traitement avec la follitropine bêta et d'autres gonadotropines. Ce trouble peut être associé 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.

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.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine : Aucun effet sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines n'a été observé.

Carcinogénèse et mutagénèse

PUREGON[®] n'a pas de potentiel mutagène. Des études du pouvoir carcinogène de PUREGON[®] n'ont pas été réalisées.

Système cardiovasculaire

Thromboembolie : Des cas de thromboembolie ont été rapportés chez les patientes ayant reçu des gonadotrophines et de l'hCG, liés ou non au syndrome d'hyperstimulation ovarienne. 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.

Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels que des antécédents personnels ou familiaux, une obésité prononcée (IMC > 30 kg/m²) ou une thrombophilie, peuvent courir un risque accru de thrombose veineuse ou artérielle à la suite d'un traitement avec des gonadotrophines. Chez ces femmes, les avantages possibles de la fécondation *in vitro* (FIV) doivent être jaugés par rapport aux risques. Cependant, il faut noter que la grossesse elle-même entraîne un risque accru de thrombose.

Fonction sexuelle/reproduction

Autres complications touchant l'appareil reproducteur : Des ovulations multiples, donnant lieu à des naissances multiples (principalement des jumeaux), se produisent souvent (environ 20 % des grossesses) à la suite d'un traitement avec des gonadotrophines et l'hCG. Avant d'entreprendre un tel traitement, la patiente et son partenaire de sexe masculin doivent être avisés de cette possibilité et des risques que comporte une grossesse multiple.

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.

Puisque les femmes infertiles qui recourent à la procréation médicalement assistée, surtout à la FIV, présentent souvent des anomalies des trompes de Fallope, l'incidence de grossesses ectopiques pourrait être plus grande. Il est donc important de pratiquer une échographie à un stade précoce pour confirmer que la grossesse est bien intra-utérine.

Populations particulières

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.

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

Enfants : PUREGON[®] n'est pas indiqué chez les enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

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[®] (follitropine bêta) chez les femmes.

| Incidence en % des effets indésirables (EI) les plus fréquents (≥ 1 %) rapportés 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 graves | 5,0 | 6,2 |
| Patientes ayant des EI liés au médicament † | 8,7 | 8,2 |
| <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 |
| <u>Appareil gastro-intestinal</u> | <u>3,6</u> | <u>4,2</u> |
| <i>Douleurs abdominales</i> | 2,0 | 2,4 |
| <u>Troubles de grossesse</u> | <u>3,1</u> | <u>4,2</u> |
| <i>Avortement spontané</i> | 3,1 | 4,2 |
| <u>Ensemble de l'organisme</u> | <u>1,2</u> | <u>1,0</u> |
| <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>Troubles auditifs et vestibulaires</u> | <u>0</u> | <u>0,2</u> |

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

| Incidence en % des effets indésirables (EI) les plus fréquents (< 1 %) rapportés au cours des études cliniques | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| Système physiologique | PUREGON® (n = 1 074) | Gonadotrophine urinaire (n = 498) |
| | % | |
| <u>Appareil reproducteur</u> <i>Vaginite</i> | 0,4 | 0,2 |
| <u>Appareil gastro-intestinal</u> <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>Appareil urinaire</u> <i>Infection des voies urinaires</i> | <u>0,8</u> 0,5 | <u>0,4</u> 0,2 |
| <u>Néoplasmes</u> <i>Kyste ovarien</i> | <u>0,8</u> 0,7 | <u>0,8</u> 0,8 |
| <u>Système nerveux central et périphérique</u> <i>Céphalée</i> | <u>0,7</u> 0,7 | <u>0,6</u> 0,4 |
| <u>Troubles des mécanismes de résistance</u> | <u>0,5</u> | <u>0,2</u> |
| Affections de la peau et des annexes cutanées | <u>0,4</u> | <u>0,6</u> |
| <u>Système nerveux autonome</u> (hyperémèse, selles molles, syncope vaso-vagale) | <u>0,4</u> | <u>0</u> |
| <u>Appareil respiratoire</u> (dyspnée, rhinite, maux de gorge, infection du tractus respiratoire supérieur) | <u>0,4</u> | <u>0,6</u> |
| <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>Troubles de la vue et des yeux</u> | <u>0,1</u> | <u>0,2</u> |
| <u>Troubles auditifs et vestibulaires</u> | <u>0</u> | <u>0,2</u> |

Effets indésirables moins fréquents (< 1 %) rapportés dans les études cliniques

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

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

Appareil respiratoire : dyspnée, otite moyenne.

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

Appareil urinaire : dysurie, cystite, miction fréquente.

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

Système nerveux autonome : hyperémèse, bouffées de chaleur, syncope.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

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.

Chez l'homme

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.

Nombre (%) de sujets de sexe masculin qui ont présenté au moins un effet indésirable (noms des systèmes de l'organisme et terminologie du MedRA).

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 (%) |
| Troubles du système sanguin et lymphatique | | |
| Leucopénie | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Lymphadénopathie | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Neutropénie | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Hémorroïdes | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Troubles généraux et troubles au point d'injection | | |
| Ecchymose au point d'injection | 2 (6,7) | 2 (6,7) |
| Hémorragie au point d'injection | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Induration au point d'injection | 1 (3,3) | 1 (3,3) |
| Douleur au point d'injection | 2 (6,7) | 2 (6,7) |
| Pyrexie | 2 (6,7) | 0 (0,0) |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------|---------|
| Infections et infestations | | |
| Bronchite | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Grippe | 5 (16,7) | 0 (0,0) |
| Rhinopharyngite | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Kyste pilonidal | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Infection virale | 2 (6,7) | 0 (0,0) |
| Complications liées à une lésion, à un empoisonnement ou à une intervention | | |
| Fracture des membres supérieurs | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Tests diagnostiques | | |
| Hausse de l'aspartate aminotransférase | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Hausse de la lactate déshydrogénase sanguine | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Augmentation de l'urée sanguine | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Présence d'érythrocytes dans le sperme | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Troubles de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif | | |
| Dorsalgie | 2 (6,7) | 0 (0,0) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées | 2 (6,7) | 0 (0,0) |
| Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires | | |
| Kyste de l'épididyme | 1 (3,3) | 1 (3,3) |
| Gynécomastie | 1 (3,3) | 1 (3,3) |
| Varicocèle | 1 (3,3) | 1 (3,3) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Toux | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Douleurs pharyngo-laryngées | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | |
| Acné | 2 (6,7) | 2 (6,7) |
| Éruption cutanée | 1 (3,3) | 0 (0,0) |

Remarque : Codes de la version 8.1 du MedDRA

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

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. En outre, des réactions d'hypersensibilité généralisées, 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 pelvienne, des douleurs et(ou) distension abdominale, 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.

Nombre (%) de sujets de sexe féminin qui ont présenté au moins un effet indésirable (noms des systèmes de l'organisme et terminologie du MedRA).

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 (%) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Distension abdominale | 42 (1,2) | 38 (1,1) |
| Douleur abdominale | 43 (1,2) | 19 (0,5) |
| Nausées | 44 (1,2) | 19 (0,5) |
| Troubles généraux et réactions au point d'injection | | |
| Douleur au point d'injection | 71 (2,0) | 68 (1,9) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées | 96 (2,7) | 37 (1,0) |
| Troubles liés à la grossesse, à la puerpéralité et à la périnatalité | | |
| Avortement spontané | 113 (3,2) | 24 (0,7) |
| Grossesse ectopique | 44 (1,2) | 7 (0,2) |
| Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires | | |
| Syndrome d'hyperstimulation ovarienne | 138 (3,9) | 129 (3,6) |
| Douleur pelvienne | 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.

Rapports de pharmacovigilance

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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu général

L'usage concomitant de PUREGON[®] et du clomifène 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Dose recommandée et réglage de la posologie

Posologie :

Chez la femme :

Il y a une grande variabilité inter- et intra-individuelle dans la réponse ovarienne à une stimulation d'origine exogène qui fait 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. Cela requiert une surveillance échographique ainsi qu'une surveillance des taux sanguins d'œstradiol.

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 au minimum 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 la rubrique 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 échographie pelvienne et par la mesure des taux plasmatiques d'œstrogène. 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.

Posologie 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 spermatogenèse.

Administration :

PUREGON[®] (follitropine bêta), solution injectable en cartouches :

La solution injectable de PUREGON[®] (follitropine bêta), 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, 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, 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, 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.

PUREGON[®] (follitropine bêta), solution injectable en fioles :

Administer la solution de PUREGON[®] par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Toute solution inutilisée doit être jetée.

Administration sous-cutanée

Le meilleur point d'injection sous-cutanée se trouve dans l'abdomen, au pourtour du nombril (ou dans le haut de la cuisse). Pincer une bonne étendue de la peau entre un doigt et le pouce. Varier le point d'injection chaque fois. L'aiguille doit être enfoncée à un angle de 90 degrés par rapport à la surface de la peau. La première injection de PUREGON[®] devrait être faite sous une surveillance médicale. L'injection sous-cutanée de PUREGON[®] peut être faite par la patiente/le patient ou par son partenaire, à condition que le médecin leur ait donné les instructions nécessaires. L'auto-administration de PUREGON[®] ne doit être faite que par des patients motivés, bien formés et ayant accès aux conseils d'un expert.

Administration intramusculaire

Le meilleur point d'injection intramusculaire est au niveau du quadrant supéro-externe du muscle fessier. L'étirement de la peau facilite la pénétration de l'aiguille et la mise à l'écart du tissu sous-cutané, ce qui favorise la dispersion adéquate de la solution. L'aiguille doit être injectée jusqu'à la garde, à un angle de 90 degrés par rapport à la surface de la peau. L'insertion de l'aiguille d'un geste rapide est moins désagréable.

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Pharmacodynamie

PUREGON[®] (follitropine bêta) 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.

Pharmacocinétique

| | 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 |

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.

Excrétion :

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 excrétée de la même façon que cette dernière.

Populations et situations particulières

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

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

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

Patients : Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C **ou** conserver à une température égale ou inférieure à 25 °C pendant un maximum de 3 mois. Garder les fioles/cartouches dans le carton d'emballage. Ne pas utiliser après la date de péremption. 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.

PUREGON[®], solution injectable en fioles :

Le contenu des fioles doit être utilisé immédiatement une fois le bouchon de caoutchouc percé.

Voie d'administration

PUREGON[®], solution injectable en cartouches :

Ne doit être administré que par voie sous-cutanée.

PUREGON[®], solution injectable en fioles :

Pour injection intramusculaire ou sous-cutanée. Pour usage unique seulement. Une fois que la solution d'une fiole a été utilisée, il faut jeter tout médicament (solution) inutilisé.

DIRECTIVES 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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques :

Solution pour injection.

Solution transparente et incolore.

Cartouches conçues pour être administrées à l'aide d'un stylo-injecteur.

Composition de la solution injectable en cartouches :

Solution injectable en cartouches 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 ».

| | Cartouche de 300 UI (Dose nette¹) par cartouche |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Follitropine bêta (FSH rec.) | 350 UI |
| Volume de solution | 0,420 mL ² |
| Sucrose | 21,0 mg |
| Citrate de sodium, 2 aq | 6,17 mg |
| Polysorbate 20 | 0,084 mg |
| L-méthionine | 0,21 mg |
| Acide chlorhydrique 0,1 N | traces à des fins de correction du pH à 7,0 |
| Hydroxyde de sodium 0,1 N | traces à des fins de correction du pH à 7,0 |
| Alcool benzylique (comme agent de conservation) | 4,2 mg |
| Concentration de FSH rec. | 833 UI/mL |

| | Cartouche de 600 UI (Dose nette¹) par cartouche | Cartouche de 900 UI (Dose nette¹) par cartouche |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Follitropine bêta (FSH rec.) | 650 UI | 975 UI |
| Volume de la solution | 0,780 mL ² | 1,170 mL ² |
| Sucrose | 39,0 mg | 58,5 mg |
| Citrate de sodium, 2 aq | 11,5 mg | 17,2 mg |
| Polysorbate 20 | 0,156 mg | 0,234 mg |
| L-méthionine | 0,39 mg | 0,59 mg |

| | | |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|
| Acide chlorhydrique 0,1 N | traces à des fins de correction du pH à 7,0 | |
| Hydroxyde de sodium 0,1 N | traces à des fins de correction du pH à 7,0 | |
| Alcool benzylique (comme agent de conservation) | 7,8 mg | 11,7 mg |
| Concentration de FSH rec. | 833 UI/mL | 833 UI/mL |

¹ **Y compris la quantité nécessaire pour l'amorçage**

² **Volume extractible (surplus d'au moins 0,06 mL)**

Composition de la solution injectable en fioles :

| | |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| Solution injectable | 50 ou 100 UI d'activité FSH/0,5 mL |
| Follitropine bêta (FSH rec.) | 50 ou 100 UI/fiole |
| Sucrose | 25,0 mg |
| Citrate de sodium (dihydrate) | 7,35 mg |
| Polysorbate 20 | 0,1 mg |
| L-méthionine | 0,25 mg |
| Acide chlorhydrique 0,1 N | traces à des fins de correction du pH |
| Hydroxyde de sodium 0,1 N | traces à des fins de correction du pH |

Conditionnement :

PUREGON[®] (follitropine bêta) : solution pour injection en cartouches

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.

PUREGON[®] (follitropine bêta) : solution pour injection en fioles

Boîtes de PUREGON[®], solution pour injection contenant 1, 5 ou 10 fioles de PUREGON[®] dans 0,5 mL de solution aqueuse. La solution pour injection PUREGON[®] est présentée dans un flacon de 3 mL incolore fait de verre hydrolytique résistant de type 1 fermé à l'aide d'un dispositif de caoutchouc chlorobutyl.

Ces présentations ne sont peut-être pas toutes commercialisées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Follitropine bêta

Nom chimique : hormone folliculostimulante recombinante (FSH rec.)

Formule moléculaire : Ne s'applique pas.

Masse moléculaire : environ 35 à 45 kDa

Formule développée : Ne s'applique pas.

Propriétés physicochimiques : en poudre ou en pains, de couleur blanchâtre

pH : 6,5 à 8,5

ÉTUDES CLINIQUES

Déclenchement de l'ovulation

L'efficacité et l'innocuité de PUREGON[®] (follitropine bêta) 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 clomifène. 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.

| Résultats moyens sur les paramètres d'efficacité et de rendement | | | |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------|
| Paramètre | PUREGON® (i.m.) | Gonadotrophine urinaire (i.m.) | Valeur de p |
| 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 :

L'efficacité et l'innocuité de PUREGON® (follitropine bêta) 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).

| | 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) |
| 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 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.

| 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 |

| 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) Gonadotrophine urinaire (n = 396) | 22,2 18,2 | 4 | -1,1 à 9,0 (0,1) |
| Par transfert d'embryons | PUREGON® (n = 500) Gonadotrophine urinaire (n = 329) | 26,0 22,0 | 4 | -1,9 à 9,8 (0,2) |

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

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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La follitropine bêta, le principe actif de PUREGON[®] (follitropine bêta), qui est préparée par recombinaison génétique, est d'une très grande pureté (≥ 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.

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 luténisante 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 pI allaient de 5,7 à 3,2, était légèrement plus basique que celle de la FSH urinaire.

Études in vivo

Lors du test normalisé d'augmentation du poids ovarien, on a constaté une activité biologique spécifique de la follitropine bêta d'environ 10 000 UI/mg de protéine. La follitropine bêta s'est avérée efficace pour l'augmentation du poids ovarien et de l'activité de l'aromatase, sans augmentation de l'œstradiol plasmatique chez les rats hypophysectomisés. La follitropine bêta a entraîné une augmentation graduelle des follicules du stade de petit follicule antral à celui de gros follicule préovulatoire, ainsi qu'une réduction du nombre de follicules atrétiques de façon proportionnelle à la dose administrée. Il a fallu administrer simultanément des injections d'hCG pour que la follitropine bêta puisse provoquer l'élévation des taux plasmatiques d'œstradiol. La capacité de la follitropine bêta à augmenter le poids ovarien et les taux plasmatiques d'œstradiol se comparait bien à celle des préparations urinaires lorsqu'on y ajoutait des quantités adéquates d'hCG.

La follitropine bêta a déclenché le *pro-œstrus* chez les rats et les chiens.

L'administration par voie i.v. d'une dose unique de follitropine bêta à des chiens anesthésiés ou l'administration par voie i.m. de doses répétées à des lapins éveillés n'a provoqué aucun effet cardiovasculaire ou hémodynamique appréciable.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de la follitropine bêta chez le rat est essentiellement semblable à celui des gonadotrophines urinaires pour ce qui concerne l'activité *in vivo*, tous les paramètres étant comparés à partir des concentrations plasmatiques de FSH immunoréactives, après administration de la même dose. Le rein joue un rôle important dans l'élimination de la follitropine bêta.

Chez le chien (par voie i.v.) et chez l'homme (par voie i.m.), la follitropine bêta semble avoir une aire sous la courbe (ASC) inférieure à celle de la gonadotrophine urinaire, après administration d'une dose unique de follitropine bêta.

Aucune différence n'a été observée après l'administration par voie i.m. de doses répétées. Cela est probablement attribuable au fait que les isohormones basiques, plus fréquentes dans la follitropine bêta, n'ont pas ou ont très peu d'effet sur ses concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre.

Comme l'a démontré l'étude à dose unique par voie i.v. menée sur des chiens, durant laquelle trois lots distincts de follitropine bêta ont été comparés, les écarts du bilan des isoformes (plus ou moins acides, correspondant à un rapport B [*in vitro*]/I supérieur ou inférieur, respectivement) n'ont pas donné différentes ASC.

Chez le chien, aussi bien que chez l'homme, la vitesse d'absorption et la quantité absorbée étaient les mêmes après une administration i.m. ou s.c.

Une étude de bioéquivalence a été menée pour comparer les propriétés pharmacocinétiques de la FSH, après une injection unique s.c. de PUREGON[®] au moyen d'une seringue ordinaire à partir d'un gâteau lyophilisé dissous (2 × 75 UI), avec celles de l'administration d'une solution prête à

l'emploi de PUREGON® (150 UI), au moyen du stylo-injecteur. Après correction de la dose par un facteur de 1,18, la bioéquivalence a été démontrée pour tous les paramètres pharmacocinétiques pertinents. La dose quotidienne de PUREGON® étant choisie en fonction de la réponse ovarienne individuelle, la dose légèrement supérieure injectée par le stylo PUREGON PEN® risque peu d'affecter le résultat clinique.

MICROBIOLOGIE

Ne s'applique pas.

TOXICOLOGIE

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.

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

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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boer W de and Mannaerts B. Recombinant human follicle-stimulating hormone II. Biochemical and biological characteristics. Dans : *From Clone to Clinic*. Crommelin DJA and Schellekens H (éds). Kluwer Academic Publishers; 1990:253-9.
2. Bouloux PM, Neischlag E, Burger HG, Skakkebaek NE, Wu FC, Handelsman DJ, Baker GH, Ochsenukuehn R, Syska A, McLachlan RI, Giwercman A, Conway AJ, Turner L, van Kuijk JH, Voortman G. Induction of Spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (puregon) in hypogonadotropic azoospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. *J Androl* juillet-août 2003;24 (4): 604-11.
3. Dessel van HJHM, Donderwinkel PFJ, Coelingh Bennink HJT, Fauser BCJM. First established pregnancy and birth after induction of ovulation with recombinant human follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1994;9:55-56.
4. Devroey P, Mannaerts B, Smits J, Coelingh Bennink H, Steirteghem A van. First established pregnancy and birth after ovarian stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone (Org 32489). *Hum Reprod* 1993;8:863-865.
5. Devroey P, Mannaerts B, Smits J, Coelingh Bennink H, Steirteghem A van. Clinical outcome of a pilot efficacy study on recombinant human follicle-stimulating hormone (Org 32489) combined with various gonadotrophin-releasing hormone agonist regimens. *Hum Reprod* 1994;9:1064-1069.
6. Devroey P, Steirteghem van A, Mannaerts B, Coelingh Bennink H. Successful in-vitro fertilisation and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH. *Lancet* 1992;339:1170-1171.
7. Devroey P, Steirteghem van A, Mannaerts B, Coelingh Bennink H. First singleton term birth after ovarian superovulation with rhFSH. *Lancet* 1992;340:1108-1109.
8. Donderwinkel PFJ, Schoot DC, Coelingh Bennink HJT, Fauser BCMJ. Pregnancy after induction of ovulation with recombinant human FSH in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1992;340: 983.
9. Hard K, Mekking A, Damm JBL, Kamerling JP, Boer W de, Wijnands RA *et al*. Isolation and structure determination of the intact sialylated N-linked carbohydrate chains of recombinant human follitropin beta expressed in Chinese hamster ovary cells. *Eur J Biochem* 1990;193:263-71.
10. Hedon B, Out HJ, Hugues JN, Camier B, Cohen J, Lopes P, Zorn JR, Van der Heijden B, Coelingh Bennink HJT. Efficacy and safety of recombinant FSH (Puregon) in infertile women pituitary-suppressed with triptorelin undergoing in-vitro fertilisation: A prospective, randomised, assessor-blind, multicentre trial. *Hum Reprod* 1996; sous presse.

11. Mannaerts B, Leeuw R de. Gonadotrophins and follicular growth. Dans : Shaw, RW (éd.), *The control and stimulation of follicular growth, Advances in reproductive endocrinology* 1993;5:1-11.
12. Mannaerts BMJL, Rombout F, Out HJ *et al.* Clinical profiling of recombinant follicle stimulation hormone (rFSH; Puregon): relationship between serum FSH and efficacy. *Hum Reprod Update* 1996;2:153-161.
13. Mannaerts B, Leeuw R de, Geelen J, Ravenstein A van, Wezenbeek P van, Schuurs A *et al.* Comparative in vitro and in vivo studies on the biological characteristics of recombinant human follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* 1991;129:2623-30.
14. Mannaerts B, Shoham Z, Schoot D, Bouchard P, Harlin J, Fauser B, Jacobs H, Rombout F, Coelingh Bennink H. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human follicle-stimulating hormone (Org 32489) in gonadotropin-deficient volunteers. *Fertil Steril* 1993;59:108-114.
15. Mannaerts B, Uilenbroek J, Schot P, Leeuw de R. Folliculogenesis in hypophysectomized rats after treatment with recombinant human follicle-stimulating hormone. *Biol Reprod* 1994;51:2-81.
16. Matikainen T, Leeuw R de, Mannaerts B, Huhtaniemi I. Circulating bioactive and immunoreactive recombinant human follicle-stimulating hormone (Org 32489) after administration to gonadotropin-deficient subjects. *Fertil Steril* 1993;61:62-9 (SDGRR 3483(5))*.
17. Out HJ, Mannaerts BMJL, Driessen SGAJm Coelingh Bennink HJT. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle-stimulating hormone (Puregon vs Metrodin®) in *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:2534-2540.
18. Out HJ, Mannaerts BMJL, Driessen SGAJ *et al.* Recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH, Puregon) in assisted reproduction: More oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update* 1996; 2:162-171.
19. Out HJ, Reimitz PE, Coelingh Bennink HJT, for the European Puregon Collaborative IVF study group. A prospective, randomized, multicentre study comparing recombinant FSH (Puregon) either given intramuscularly or subcutaneously in subjects undergoing IVF. *Hum Reprod* 1995; 10 (abstract book 1):6.
20. Schoot DC, Coelingh Bennink HJT, Mannaerts BMJL, Lamberts SWJ, Bouchard P, Fauser BCJM. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrin Metab* 1992;74:1471-3 (SDGRR 3483(5))*.

21. Schoot DC, Harlin J, Shoham Z, Mannaerts BMJL, Lahlou N, Bouchard P, Coelingh Bennink HJT, Fauser BCJM. Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophin-deficient women. *Hum Reprod* 1994;9:1237-1242.
22. Shoham Z, Mannaerts B, Insler V, Coelingh Bennink H. Induction of follicular growth using recombinant human follicle-stimulating hormone in two volunteer women with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1993;59:738-42 (SDGRR 3483(5))*.
23. Stewart, JA, Hamilton, PJ, Murdock AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod* 1997;12:2167-73.
24. Voortman G, Hoomans EHM, van Kuijk JHM. An open randomized, group comparative, multicenter study to investigate the efficacy of a “conventional” versus low-dose step up protocol using a 50 IU starting dose of puregon in subjects with WHO group II anovulatory infertility. Protocol – 1650.
25. Voortman G, van Kuijk J, van de Klundert F. An open-label, multicenter, efficacy and safety study of Puregon® in hypogonadotropic hypogonadal male subjects. (protocol – 37618).
26. Wezenbeek van P, Draaijer J, Meel van F and Olijve W. Recombinant follicle-stimulating hormone. I. Construction, selection and characterization of a cell line. In: From Clone to Clinic. Crommelin DJA and Schellekens H (eds). *Kluwer Academic Publishers* 1990:245-51.
27. Zitzman M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Molecular cellular Endocrinol* 2000;161:73-88.
28. Module 2.5 Clinical overview: Justification of changes in the SmPC (INT00052732).
29. Module 2.5 Addendum to clinical overview: Update of Section 4.8 (Undesirable effects) of the SmPC and PL for PUREGON® and Section 4 (Side effects) of the User Package Leaflet as a consequence of MedRA recording (INT00042160).

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 PUREGON®
(Follitropine bêta)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Votre médicament s'appelle PUREGON®. Il contient de l'hormone folliculostimulante (FSH) dans une solution en cartouche contenant une dose nette totale de 300, 600 ou 900 unités internationales (UI) ou en fioles de 50 ou 100 unités internationales (UI) de solution injectable par fiole. 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 ».

Les effets de ce médicament

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).

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 ou l'urine. 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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas PUREGON® si vous présentez une hypersensibilité à la follitropine bêta ou à tout autre ingrédient qui entre dans la composition du produit, ou si vous avez une tumeur de l'ovaire, du sein, de l'utérus, des testicules ou de l'hypophyse ou si vous présentez une insuffisance testiculaire primaire.

Les traitements au moyen des gonadotrophines pourraient augmenter le risque de thrombose (formation d'un caillot sanguin dans les veines ou les artères). Si vous courez un risque accru de thrombose, veuillez en informer votre médecin avant le début du traitement. Ce risque pourrait être accru si vous ou un membre de votre famille immédiate avez déjà souffert d'une thrombose dans les vaisseaux sanguins des jambes ou des poumons ou si vous faites de l'embonpoint de façon marquée. Cependant, il faut aussi se rappeler que la grossesse elle-même entraîne un risque accru de thrombose.

Une surveillance étroite des patients par un médecin est très importante. Le plus souvent, on pratique un examen échographique des ovaires, suivi de prélèvements de sang et d'urine au moins tous les deux jours. 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 une surstimulation ovarienne non recherchée se manifestant par l'apparition de douleurs abdominales, un gain de poids, des troubles respiratoires, des nausées ou la diarrhée. Si vous souffrez de l'un de ces malaises, consultez votre médecin sans tarder.

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.

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.

Comme c'est le cas lorsqu'on emploie les préparations à base de gonadotrophines, le risque de grossesse extra-utérine (grossesse ectopique) est légèrement plus élevé chez les femmes ayant des lésions des trompes de Fallope. Il est donc important de pratiquer un examen échographique à un stade précoce pour s'assurer que la grossesse est bien intra-utérine.

Conduite automobile ou utilisation de machines : À notre connaissance, PUREGON® n'affecte pas la concentration ni la vigilance.

L'ingrédient médicamenteux

Follitropine bêta

Les ingrédients non médicamenteux importants

Qu'elle soit en cartouches ou en fioles, la solution injectable contient, en plus de la FSH, du saccharose, du citrate de sodium, de la L-méthionine, du polysorbate 20 et de l'eau pour injection. La solution en cartouches contient aussi de l'alcool benzylique.

Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicamenteux, voir la Partie I de la monographie du produit.

Les formes posologiques

PUREGON® n'est efficace que lorsqu'il est administré par injection. Il 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.

La dose nette totale par cartouche de 300, 600 ou 900 UI est basée sur un nombre maximum de 6, 6 ou 9 injections, respectivement. Quand le nombre d'injections par cartouche est plus élevé, la dose nette totale de substance active peut être réduite parce qu'il faut précéder chaque injection d'un « coup en l'air » pour éliminer l'air pouvant se trouver dans la cartouche ou l'aiguille. (Par exemple, pour la cartouche de 300 UI servant à administrer une dose de 50 UI, un maximum de 6 injections peuvent être administrées, à raison d'une

dose nette de 300 UI, respectivement. Pour la cartouche de 600 et 900 UI servant à administrer une dose de 100 UI, un maximum de 6 et 9 injections peuvent être administrées, à raison d'une dose nette de 600 et 900 UI, respectivement.)

PUREGON® se présente aussi sous forme de solution stérile pour injection. La fiole contenant la solution stérile est munie d'un disque indicateur d'effraction qu'on enlève avant d'insérer l'aiguille de la seringue. Ces disques indicateurs d'effraction sont bleus et rouges, selon que la fiole contient 50 ou 100 UI, respectivement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser PUREGON®, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien dans les cas suivants :

- **Maladies courantes** — n'utilisez pas ce médicament 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 vous allaitez;
 - vous avez des pertes sanguines vaginales abondantes et 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 avez déjà présenté une hypersensibilité à la follitropine bêta ou à d'autres ingrédients de PUREGON®;
 - vous présentez une affection incompatible avec la grossesse telle qu'une malformation des organes génitaux ou des fibromes de l'utérus.
- **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**
 - Des ovulations multiples, donnant lieu à des naissances multiples (principalement des jumeaux) se produisent souvent (environ 20 % des grossesses) à la suite d'un traitement avec des gonadotrophines et l'hCG. Il existe par ailleurs des risques associés aux naissances multiples, notamment l'avortement spontané.

- Il se peut que l'incidence des grossesses ectopiques augmente. Il est donc important de pratiquer une échographie à un stade précoce pour confirmer que la grossesse est bien intra-utérine.
- **Toute allergie à ce médicament ou à ses ingrédients ou aux composants de son contenant.**
 - Ce médicament peut contenir des traces de streptomycine et(ou) de néomycine. Ces antibiotiques peuvent causer une hypersensibilité chez les personnes à risque.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicament pouvant interagir avec PUREGON[®] : clomifène.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Posologie 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 ou dans l'urine.

Posologie 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 spermatogenèse.

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.

Si vous utilisez la solution pour injection, enlevez le disque indicateur d'effraction avant d'insérer l'aiguille de la seringue. Incliner légèrement la fiole avant d'en aspirer la solution dans la seringue. L'injection peut être administrée sous la peau ou dans un muscle. Votre médecin vous expliquera ces deux méthodes d'injection plus en détail.

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 intramusculaire ou 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.

Pour 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. Pour 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.

Dose excessive

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.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, veuillez communiquer avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables suivants ont été signalés à la suite d'un traitement avec des gonadotrophines en général : augmentation légère ou modérée du volume des ovaires; réactions fébriles (fièvre) pouvant être accompagnées de frissons, de douleurs musculo-squelettiques, de douleurs articulaires, de malaises, de maux de tête et de fatigue; douleurs aux seins; peau sèche; perte de cheveux; urticaire et sang dans le péritoine.

Les effets indésirables suivants ont été observés durant les études cliniques : vaginite, douleurs abdominales – hautes/basses, nausées, malaises abdominaux, infection des voies urinaires, kyste ovarien, maux de tête, vomissements, selles molles, sensation d'évanouissement, difficultés à respirer, congestion nasale, maux de gorge, infection des voies respiratoires supérieures et nervosité.

À la suite de grossesses résultant d'un traitement avec des gonadotrophines, les effets secondaires suivants ont été signalés : grossesse tubaire; anomalies congénitales et malformations du nouveau-né. Aucun de ces effets n'est considéré comme lié au médicament, et leur incidence ne dépasse pas celle observée dans l'ensemble de la population. On a aussi noté des cas d'avortement spontané chez des patientes ayant reçu un traitement avec la gonadotrophine urinaire. Une légère augmentation du risque de grossesse multiple a également été observée.

La principale préoccupation de votre médecin concerne le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Afin d'éviter toute apparition de ce syndrome, votre médecin surveillera de près votre réponse à PUREGON®. L'augmentation du volume des ovaires, parfois accompagnée de ballonnements abdominaux, peut survenir chez près de 20 % des femmes recevant des gonadotrophines. Ce phénomène se résorbe généralement à l'arrêt du traitement; les cas mettant en danger la vie des patientes sont rares.

Des anomalies transitoires évocatrices d'un trouble hépatique, objectivées grâce aux épreuves de fonction hépatique, qui pourraient être accompagnées de changements morphologiques mis en évidence au moyen d'une biopsie du foie, ont été associées au syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Chez l'homme : Effets indésirables courants (susceptibles d'affecter 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

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

L'administration de PUREGON® par les voies intramusculaire ou sous-cutanée peut causer des réactions au point d'injection : les ecchymoses (bleus), les douleurs, les rougeurs, l'enflure et les démangeaisons sont courantes (signalées par 3 % de tous les patients traités). La majorité de ces réactions au point d'injection sont légères et transitoires. En outre, des réactions d'hypersensibilité généralisées, y compris l'érythème, l'urticaire, les éruptions cutanées et le prurit, ont été observées, quoique rarement (chez environ 0,2 % de tous les patients traités avec PUREGON®).

Traitement des femmes

Parmi les complications du traitement avec la FSH, on compte l'hyperstimulation ovarienne non souhaitée. Cette affection peut devenir très grave, mais il est possible d'en réduire le risque par une surveillance étroite du développement des follicules pendant le traitement. L'hyperstimulation ovarienne peut d'abord se manifester par une douleur gastrique (douleur abdominale), par une sensation de malaise ou par une diarrhée. Dans les cas plus graves, une augmentation du volume des ovaires, l'accumulation de liquide dans l'abdomen ou la poitrine, un gain de poids 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.

Effets indésirables courants (susceptibles d'affecter 1 à 10 utilisatrices sur 100) :

- Maux de tête;
- Réactions au point d'injection (notamment, ecchymose, douleur, rougeur, enflure et démangeaisons);
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne;
- Douleur pelvienne;
- Douleur gastrique ou ballonnements.

Effets indésirables peu courants (susceptibles d'affecter 1 à 10 utilisatrices sur 1 000) :

- Troubles des seins (y compris sensibilité);
- Diarrhée, constipation ou gêne gastrique;
- Augmentation du volume de l'utérus;
- Sensation de malaise;
- Réactions d'hypersensibilité (notamment, éruption cutanée, rougeur, urticaire et démangeaisons);
- Kyste ovarien ou augmentation du volume des ovaires;
- Torsion de l'ovaire;
- Saignements vaginaux.

Effets indésirables rares (susceptibles d'affecter 1 à 10 utilisatrices sur 10 000) :

- Caillots sanguins (peuvent également survenir en l'absence d'une hyperstimulation ovarienne non souhaitée).

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de PUREGON[®], veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder hors de portée et de 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 fioles/cartouches dans le carton extérieur.

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.

PUREGON[®], solution injectable en fioles :
Le contenu des fioles doit être utilisé immédiatement une fois le bouchon de caoutchouc percé.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada – par l'intermédiaire du Programme Canada Vigilance – recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire part à Canada Vigilance aux coordonnées ci-dessous.

- Site Web : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- Télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789

Envoi postal affranchi :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

ou à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-496-9092, ou
 - par courrier : Merck Canada Inc.
Pharmacovigilance
C.P. 1005
Pointe-Claire–Dorval, QC H9R 4P8

REMARQUE : Pour savoir comment prendre en charge votre effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.merck.ca>

ou en communiquant avec Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594.

Ce feuillet a été rédigé par Merck Canada Inc.

Date de la dernière révision : le 29 août 2011

[®] Marques déposées de N.V. Organon, utilisées sous licence.

© 2011 Merck Canada Inc., filiale de Merck & Co., Inc.
Tous droits réservés.

