

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREGNYL[®] 1500, 5000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pregnyl poudre et solvant pour solution injectable consiste en une poudre lyophilisée pour injection et un solvant pour reconstitution. La poudre pour solution contient la substance active la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) qui est préparée à partir d'urines de femmes enceintes. La gonadotrophine chorionique (hCG) a une action identique à celle de l'hormone lutéinisante (LH). Pregnyl 1500 UI et Pregnyl 5000 UI contiennent respectivement 1500 UI et 5000 UI de gonadotrophine chorionique humaine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est une poudre/un pain blanc(he) et lyophilisé(e). Le solvant est une solution aqueuse transparente et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez la femme:

- Induction de l'ovulation en cas d'hypofertilité due à l'absence de maturation folliculaire ou d'ovulation.
- Préparation des follicules en vue de la ponction dans les programmes d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (pour les techniques de procréation médicalement assistée).
- Soutien de la phase lutéale.

Chez l'homme:

- Hypogonadisme hypogonadotrophique
- Hypofertilité consécutive à un trouble idiopathique de la spermatogenèse.
- Puberté tardive consécutive à une insuffisance de la fonction gonadotrope de l'hypophyse.
- Cryptorchidie ne résultant pas d'une obstruction anatomique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie chez la femme:

- Induction de l'ovulation en cas d'hypofertilité secondaire à l'absence de maturation folliculaire ou d'ovulation:

Le plus souvent, une seule injection de 5.000 ou 10.000 UI faisant suite à un traitement au moyen d'une préparation de FSH.

- Préparation des follicules en vue d'une ponction au cours des programmes d'hyperstimulation ovarienne contrôlée.

Généralement une seule injection de 5 000 ou 10 000 U.I. après un traitement par une préparation à

base de FSH.

• Soutien de la phase lutéale:

Dans les 9 jours suivant l'ovulation ou le transfert d'embryon(s), deux à trois injections de rappel de chacune 1.000 à 3.000 UI peuvent être administrées (par exemple aux jours 3, 6 et 9 après l'induction de l'ovulation).

Posologie chez l'homme:

• Hypogonadisme hypogonadotrophique et trouble idiopathique de la spermatogenèse

1.000-2.000 UI deux à trois fois par semaine. Si l'hypofertilité est la plainte principale consécutive à un trouble de la spermatogenèse, Pregnyl peut s'administrer avec une préparation de follitropine (FSH) (75 UI de FSH) quotidiennement ou deux à trois fois par semaine. Ce traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois avant de pouvoir escompter une quelconque amélioration de la spermatogenèse. Pendant ce traitement, il convient d'arrêter un éventuel traitement de substitution en testostérone. Une fois l'amélioration obtenue, elle peut parfois être conservée à l'aide d'hCG prise isolément.

• Puberté tardive secondaire à une insuffisance de la fonction gonadotrope de l'hypophyse

1500 UI deux à trois fois par semaine pendant au moins 6 mois.

• Cryptorchidie non secondaire à une obstruction anatomique

- moins de 2 ans: 250 UI deux fois par semaine pendant 6 semaines.
 - moins de 6 ans: 500-1.000 UI deux fois par semaine pendant 6 semaines.
 - plus de 6 ans: 1500 UI deux fois par semaine pendant 6 semaines.
- Si nécessaire, le traitement peut être répété.

Mode d'administration:

Après ajout du solvant à la substance lyophilisée, la solution de Pregnyl reconstituée doit être injectée lentement par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

4.3 Contre-indications

Chez l'homme et la femme :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. (voir rubrique 4.4).
- Des tumeurs connues ou suspectées comme tumeur de l'ovaire, du sein ou de l'utérus, du testicule, de la prostate, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Insuffisance gonadique primaire

De plus, chez les femmes :

- Malformations des organes reproducteurs incompatibles avec une grossesse
- Tumeurs fibroïdes de l'utérus incompatibles avec une grossesse
- Saignements vaginaux anormaux (non menstruels) d'étiologie non connue/non diagnostiquée.
- Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne, sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez l'homme et la femme :

Réactions d'hypersensibilité

- Des réactions d'hypersensibilité, à la fois généralisées et locales, une anaphylaxie et un angio-œdème ont été signalés. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, arrêtez le traitement par Pregnyl et évaluez les autres causes potentielles de l'événement. (Voir la rubrique 4.3)

Généralités :

- Les patients doivent être évalués afin de déceler des endocrinopathies non gonadiques non contrôlées (par exemple, troubles thyroïdiens, surrénaliens ou hypophysaires) et un traitement spécifique approprié doit être administré.
- Le principe actif de cette préparation est extrait de l'urine humaine. Par conséquent, le risque de transmission d'un pathogène (connu ou inconnu) ne peut pas être exclu. Aucun cas de contamination virale associée à l'administration de gonadotrophine extraite d'urine humaine n'a été signalé.
- Pregnyl ne doit pas être utilisé pour perdre du poids. La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) n'a aucun effet sur le métabolisme des graisses, la distribution des graisses ou l'appétit.

De plus chez la femme :

Grossesses et naissances multi-fœtales :

- Dans les cas de grossesse survenant après une induction de l'ovulation avec des préparations gonadotropes, il existe un risque accru de grossesses multiples.

Grossesse extra-utérine :

- Les femmes infertiles ayant recours à des techniques de procréation assistée (TPA) présentent une incidence accrue de grossesse extra-utérine. Une confirmation précoce par échographie qu'une grossesse est intra-utérine est donc importante.

Fausse couche :

- Les taux de fausse couche chez les femmes ayant recours à des TPA ainsi que chez les patientes anovulatoires sont plus élevés que dans la population normale.

Malformations congénitales :

- L'incidence de malformations congénitales après un recours à des TPA ainsi que chez les patientes anovulatoires peut être légèrement plus élevée qu'après des conceptions spontanées. On pense que cela est dû à des différences dans les caractéristiques parentales (comme l'âge de la mère, les caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples. Il n'y a aucun signe que l'utilisation de gonadotrophines dans les TPA est associée à un risque accru de malformations congénitales.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :

- Le SHO est un événement médical distinct de l'hypertrophie ovarienne non compliquée. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHO léger à modéré sont des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée, une hypertrophie légère ou modérée des ovaires, et des kystes de l'ovaire. Un SHO sévère peut engager le pronostic vital. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHO sévère sont de gros kystes ovariens, des douleurs abdominales aiguës, une ascite, un épanchement pleural, un hydrothorax, une dyspnée, une oligurie, des anomalies hématologiques et une prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie veineuse ou artérielle peut survenir en association avec le SHO. Des anomalies

transitoires du bilan hépatique suggérant une dysfonction hépatique, avec ou sans modifications morphologiques à la biopsie hépatique, ont également été signalées en association avec le SHO.

Il est conseillé de respecter la posologie et le schéma thérapeutique recommandés pour Pregnyl. La prudence est de rigueur en cas d'administration de Pregnyl; un SHO pouvant être déclenché par l'administration de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Un SHO peut également être déclenché par une grossesse (hCG endogène). Un SHO précoce survient habituellement dans les 10 jours suivant l'administration de hCG et peut être associé à une réponse ovarienne excessive à la stimulation par les gonadotrophines. Un SHO tardif survient plus de 10 jours après l'administration de hCG, comme conséquence des changements hormonaux accompagnant la grossesse. En raison du risque de développer un SHO, les patientes doivent être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration de hCG.

Les femmes présentant des facteurs de risque connus de réponse ovarienne élevée peuvent être particulièrement sujettes au développement d'un SHO pendant ou après le traitement par Pregnyl. Chez les femmes recevant leur premier cycle de stimulation ovarienne, pour lesquelles les facteurs de risque ne sont que partiellement connus, une observation attentive pour déceler les signes et les symptômes avant-coureurs du SHO est recommandée.

La pratique clinique actuelle visant à réduire le risque de SHO en cas d'utilisation de techniques de procréation assistée (TPA) est à suivre. Il est important d'effectuer une surveillance attentive de la réponse ovarienne afin de réduire le risque de SHO. Pour surveiller le risque de SHO, des évaluations échographiques du développement folliculaire doivent être réalisées avant le traitement et à intervalles réguliers durant le traitement; il peut également s'avérer utile de déterminer en parallèle les concentrations sériques d'œstradiol. Dans les TPA, il existe un risque accru de SHO avec 18 follicules ou plus d'un diamètre de 11 mm ou plus.

En cas de développement d'un SHO ou de risque accru de SHO chez une patiente, une prise en charge standard appropriée du SHO doit être mise en œuvre et suivie.

Torsion ovarienne :

Une torsion ovarienne a été signalée après un traitement par des gonadotrophines, dont Pregnyl. La torsion ovarienne peut être liée à d'autres affections, comme un SHO, une grossesse, une intervention chirurgicale abdominale antérieure, des antécédents de torsion ovarienne et des kystes ovariens anciens ou actuels. Des atteintes à l'ovaire dues à une réduction de l'irrigation sanguine peuvent être limitées par un diagnostic précoce et une détorsion immédiate.

Complications vasculaires :

Des événements thromboemboliques, associés ou non au SHO, ont été signalés après un traitement par des gonadotrophines, dont Pregnyl. Une thrombose intravasculaire, qui peut provenir de vaisseaux veineux ou artériels, peut entraîner une diminution de la circulation sanguine vers les organes vitaux ou les extrémités. Les femmes présentant des facteurs de risque de thrombose généralement reconnus, comme des antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère, peuvent présenter un risque accru d'événements thromboemboliques veineux ou artériels pendant ou après un traitement par des gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices du traitement par fécondation in vitro (FIV) doivent être mis en balance avec les risques encourus. Il convient de noter, cependant, que la grossesse elle-même comporte également un risque accru de thrombose.

Examens médicaux :

Jusqu'à 10 jours après l'administration de Pregnyl, un test de grossesse peut donner un résultat faussement positif.

De plus chez l'homme :

Formation d'anticorps :

- L'administration de hCG peut provoquer la formation d'anticorps contre la hCG. Dans de rares cas, cela peut rendre le traitement inefficace.

Le traitement par hCG entraîne une augmentation de la production d'androgènes. Par conséquent :

- les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou manifeste, une dysfonction rénale, une hypertension, des crises d'épilepsie ou des migraines (ou des antécédents de ces affections) doivent être étroitement suivis, car une aggravation ou une récurrence peut parfois être induite par l'augmentation de la production d'androgènes.

Patients pédiatriques de sexe masculin :

La hCG doit être utilisée avec précaution chez les garçons prépubères afin d'éviter une fermeture épiphysaire prématurée ou un développement sexuel précoce. La maturation squelettique doit être suivie à intervalles réguliers.

Patients suivant un régime hyposodé :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par injection ; c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il est donc impossible d'exclure l'existence d'interactions avec les médicaments fréquemment utilisés.

Jusqu'à 10 jours après l'administration, Pregnyl peut interférer avec la détermination immunologique des taux sériques/urinaires d'hCG, ce qui peut donner lieu à un test de grossesse faussement positif.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Pregnyl peut être utilisé pour soutenir la phase lutéale mais il ne peut pas être utilisé plus tard, pendant la grossesse. Il ne peut pas être utilisé pendant l'allaitement

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines

Dans l'état actuel des connaissances, ce médicament n'a aucune influence sur la capacité de réaction.

4.8 Effets indésirables

Affections du système immunitaire

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Pregnyl peut causer des réactions locales au site d'injection; par exemple: ecchymose, douleur, rougeur, gonflement et prurit. Des réactions allergiques à Pregnyl ont été décrites; elles se traduisent la plupart du temps par une douleur et/ou une éruption au site d'injection.

Chez la femme:

Affections vasculaires

Dans de rares cas, la survenue d'une thrombo-embolie a été mise en rapport avec le traitement par FSH/hCG, souvent associée à une forme sévère du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Hydrothorax, en tant que complication d'une forme sévère de SHSO

Affections gastro-intestinales

Douleur abdominale et symptômes gastro-intestinaux tels que des nausées et une diarrhée, associés à une forme légère de SHSO. Ascite, en tant que complication d'une forme sévère de SHSO.

Affections des organes de reproduction et du sein

Hyperstimulation ovarienne indésirable, forme légère ou sévère du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO, voir rubrique 4.4).

Douleur au niveau des seins, hypertrophie légère à modérée des ovaires et kystes ovariens, associés à une forme légère de SHSO.

Kystes ovariens de grande taille (dans ce cas, une rupture peut facilement survenir), habituellement associés à une forme sévère de SHSO.

Investigations

Prise de poids, en tant que symptôme d'une forme sévère de SHSO.

Chez l'homme:

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Une rétention hydrique est parfois observée après administration de doses élevées; elle est considérée comme la conséquence d'une production excessive d'androgènes.

Affections des organes de reproduction et du sein

Le traitement par hCG peut sporadiquement provoquer une gynécomastie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmmps.be, e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmmps.be, **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny. L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>.

4.9 Surdosage

Il a été démontré que la toxicité aiguë des préparations à base de gonadotrophines urinaires était très faible. On ne connaît pas de symptôme de surdosage parentéral aigu chez l'être humain. Il est néanmoins possible que l'administration d'une dose trop élevée d'hCG puisse donner lieu à la survenue du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO, voir rubrique 4.4).

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: gonadotrophines; code ATC: G03G A01.

Pregnyl contient de l'hCG qui a une activité LH. La LH est nécessaire au développement normal et à la maturation des gamètes chez l'homme et chez la femme ainsi qu'à la production de stéroïdes gonadiques.

Chez la femme:

Pregnyl est administré comme substitution du pic LH pré-ovulatoire endogène pour induire la dernière phase de la maturation folliculaire qui débouche sur l'ovulation. Pregnyl est également administré comme substitution de la LH endogène au cours de la phase lutéale.

Chez l'homme:

Pregnyl est administré pour stimuler les cellules de Leydig et favoriser ainsi la production de testostérone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intramusculaire ou sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales d'hCG sont atteintes après environ 6 et 16 heures chez l'homme et environ 20 heures chez la femme. Bien qu'il existe une importante variation interindividuelle, la différence liée au sexe après injection intramusculaire peut être due au fait qu'il y a, chez les femmes, une accumulation plus importante de graisse dans le muscle de la fesse que chez les hommes. L'hCG est métabolisée à environ 80%, essentiellement au niveau du rein. L'administration intramusculaire et l'administration sous-cutanée sont bio-équivalentes pour le degré d'absorption et la demi-vie d'élimination observée (environ 33 heures). Sur base des schémas posologiques recommandés et de la demi-vie d'élimination, aucune accumulation n'est attendue.

5.3 Données de sécurité préclinique

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

La poudre pour injection contient du mannitol (E421), du phosphate disodique, du phosphate monosodique et de la carboxyméthylcellulose sodique.

Le flacon de solvant contient du chlorure de sodium (9 mg) dans de l'eau pour injections (1 ml).

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité pertinente n'est connue.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

Pregnyl peut être utilisé jusqu'à la date de péremption figurant sur l'emballage extérieur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pregnyl doit être conservé dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. A conserver entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre lyophilisée stérile pour solution injectable, à reconstituer à l'aide d'une solution saline physiologique stérile.

Les emballages de Pregnyl 1500 UI contiennent 3 flacons de poudre pour solution injectable correspondant à 1500 UI d'hCG et 3 flacons contenant 1 ml de solvant. Les emballages de Pregnyl 5000 UI contiennent 1 ou 3 flacons de poudre pour solution injectable correspondant à 5000 UI d'hCG et 1 ou 3 flacons contenant 1 ml de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre doit être dissoute à l'aide du solvant.

Les flacons ne pouvant plus être refermés de manière stérile une fois qu'elles ont été ouvertes, la solution doit être utilisée immédiatement après la reconstitution.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD Belgium BVBA/SPRL
Lynx Binnenhof 5, Clos du Lynx 5
B-1200 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: +32(0)27766211 (BE: 0800 38 693)
dpoc_belux@merck.com

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pregnyl 1500 UI: BE 011541

Pregnyl 5000 UI: BE 011557

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de la première autorisation:

Pregnyl 1500 UI: 1 février 1962

Pregnyl 5000 UI: 1 mars 1962

B. Date de renouvellement de l'autorisation:

Pregnyl 1500 UI: 28/01/2008

Pregnyl 5000 UI: 28/01/2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Résumé des caractéristiques du Produit

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit: 09/2020