

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Puregon 50 UI/0,5 mL solution injectable
Puregon 75 UI/0,5 mL solution injectable
Puregon 100 UI/0,5 mL solution injectable
Puregon 150 UI/0,5 mL solution injectable
Puregon 200 UI/0,5 mL solution injectable
Puregon 225 UI/0,5 mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Puregon 50 UI/0,5 mL solution injectable

Un flacon contient 50 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 0,5 mL de solution aqueuse. Ceci correspond à un dosage de 100 UI/mL. Un flacon contient 5 microgrammes de protéine (la bio-activité spécifique *in vivo* est environ égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine). La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO).

Puregon 75 UI/0,5 mL solution injectable

Un flacon contient 75 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 0,5 mL de solution aqueuse. Ceci correspond à un dosage de 150 UI/mL. Un flacon contient 7,5 microgrammes de protéine (la bio-activité spécifique *in vivo* est environ égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine). La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO).

Puregon 100 UI/0,5 mL solution injectable

Un flacon contient 100 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 0,5 mL de solution aqueuse. Ceci correspond à un dosage de 200 UI/mL. Un flacon contient 10 microgrammes de protéine (la bio-activité spécifique *in vivo* est environ égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine). La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO).

Puregon 150 UI/0,5 mL solution injectable

Un flacon contient 150 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 0,5 mL de solution aqueuse. Ceci correspond à un dosage de 300 UI/mL. Un flacon contient 15 microgrammes de protéine (la bio-activité spécifique *in vivo* est environ égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine). La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO).

Puregon 200 UI/0,5 mL solution injectable

Un flacon contient 200 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 0,5 mL de solution aqueuse. Ceci correspond à un dosage de 400 UI/mL. Un flacon contient 20 microgrammes de protéine (la bio-activité spécifique *in vivo* est environ égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine). La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO).

Puregon 225 UI/0,5 mL solution injectable

Un flacon contient 225 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 0,5 mL de solution aqueuse. Ceci correspond à un dosage de 450 UI/mL. Un flacon contient 22,5 microgrammes de protéine (la bio-activité spécifique *in vivo* est environ égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine). La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO).

Excipient(s) à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les femmes adultes :

Puregon est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :

- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques - SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.
- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée [par exemple, fécondation *in vitro* avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)].

Chez les hommes adultes :

- Déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Puregon devra être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

La première injection de Puregon devra être pratiquée sous contrôle médical direct.

Posologie

Posologie chez la femme

Il existe de grandes variations inter- et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, il est impossible de définir un schéma posologique unique. La posologie sera donc ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne. Ceci nécessite une évaluation échographique du développement folliculaire. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile.

D'après les résultats des études cliniques comparatives, il est recommandé d'administrer Puregon à une posologie totale plus faible sur une plus courte période de traitement que celle généralement utilisée pour la FSH urinaire, non seulement pour optimiser la maturation folliculaire, mais aussi pour réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne non souhaitée (voir rubrique 5.1).

L'expérience clinique avec Puregon est basée sur un traitement pendant 3 cycles dans les deux indications. L'expérience pratique en FIV a montré que le taux de succès du traitement reste le même pendant les quatre premières tentatives et diminue progressivement par la suite.

- Anovulation

Un traitement séquentiel est recommandé, commençant par l'administration quotidienne de 50 UI de Puregon. La dose initiale est maintenue pendant au moins sept jours. En l'absence de réponse ovarienne, la dose quotidienne est ensuite progressivement augmentée jusqu'à ce que la croissance folliculaire et/ou les concentrations plasmatiques d'estradiol indiquent que la réponse pharmacodynamique est adéquate. Pour les concentrations d'estradiol, une augmentation quotidienne de 40 à 100 % est considérée comme optimale. La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions préovulatoires. Ces conditions sont obtenues lorsque l'échographie met en évidence un follicule dominant d'au moins 18 mm de diamètre et/ou lorsque les concentrations plasmatiques d'estradiol atteignent 300 à 900 picogrammes/mL (1 000 à 3 000 pmol/L). 7 à 14 jours de traitement suffisent habituellement à créer ces conditions. L'administration de Puregon est alors interrompue et l'ovulation peut être induite par administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

Si le nombre de follicules répondeurs est trop élevé ou si les concentrations d'estradiol augmentent trop rapidement (plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs), la dose quotidienne devra être réduite.

Comme les follicules de plus de 14 mm peuvent conduire à une grossesse, la présence de multiples follicules préovulatoires de plus de 14 mm fait courir le risque de grossesses multiples. Dans ce cas, l'hCG ne sera pas administrée et la grossesse devra être évitée pour prévenir une grossesse multiple.

- Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée

Les protocoles de stimulation utilisés sont divers. Une dose initiale de 100 à 225 UI est recommandée pendant au moins les quatre premiers jours. Ensuite, la dose peut être ajustée individuellement, en fonction de la réponse ovarienne. Des études cliniques ont montré que des doses d'entretien comprises entre 75 et 375 UI pendant six à douze jours sont suffisantes, un traitement plus long étant néanmoins parfois nécessaire.

Puregon peut être administré seul ou, pour prévenir une lutéinisation prématurée, en association avec un agoniste ou un antagoniste de la GnRH. Lors de l'utilisation d'un agoniste de la GnRH, une dose totale de Puregon plus élevée peut être nécessaire pour obtenir une réponse folliculaire adéquate.

La réponse ovarienne est surveillée par échographie. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut être utile. Lorsque l'échographie révèle la présence d'au moins trois follicules de 16-20 mm et que la réponse de l'estradiol est satisfaisante (concentrations plasmatiques d'environ 300-400 picogrammes/mL (1 000-1 300 pmol/L) par follicule de diamètre supérieur à 18 mm), la phase finale de maturation des follicules est induite par administration d'hCG. La ponction folliculaire destinée à recueillir les ovocytes est réalisée 34 à 35 heures plus tard.

Posologie chez l'homme

Puregon doit être administré à une posologie de 450 UI/semaine, de préférence répartie en 3 doses de 150 UI, en association avec l'hCG. Le traitement par Puregon et l'hCG devra être poursuivi pendant au moins 3 à 4 mois avant d'obtenir une amélioration de la spermatogenèse. Afin d'évaluer la réponse, une analyse du sperme est recommandée 4 à 6 mois après l'initiation du traitement. Si un patient n'a pas répondu après cette période, le traitement combiné peut être poursuivi ; l'expérience clinique actuelle montre qu'un traitement pendant 18 mois voire plus peut être nécessaire pour obtenir une spermatogenèse.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Puregon dans la population pédiatrique dans le cadre de l'indication approuvée.

Mode d'administration

Pour éviter les injections douloureuses et pour limiter les fuites au point d'injection, Puregon doit être administré lentement par voie intramusculaire ou sous-cutanée. En cas d'administration sous-cutanée, on

changera les points d'injection afin d'éviter l'apparition d'une lipo-atrophie. Toute solution non utilisée doit être jetée.

L'injection sous-cutanée de Puregon peut être effectuée par le patient ou par son partenaire, si des instructions adéquates sont fournies par le médecin. Seuls les patients très motivés, correctement entraînés et conseillés par une personne compétente peuvent s'administrer eux-mêmes Puregon.

4.3 Contre-indications

Chez les hommes et les femmes

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tumeurs de l'ovaire, du sein, de l'utérus, du testicule, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Insuffisance gonadique primaire.

De plus, chez les femmes

- Saignements vaginaux de cause non déterminée.
- Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne, sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).
- Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse.
- Myomes utérins incompatibles avec la grossesse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques

- Puregon peut contenir des traces de streptomycine et/ou de néomycine. Ces antibiotiques peuvent causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles.

Évaluation de l'infertilité avant de débiter le traitement

- Avant de débiter le traitement, un bilan de l'infertilité du couple est nécessaire. Les examens recherchent tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie et des tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles les traitements spécifiques seront prescrits.

Chez les femmes

Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHSO)

Le SHSO est un syndrome distinct de l'hypertrophie ovarienne simple. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité légère à modérée sont des douleurs abdominales, nausées, diarrhées, augmentation discrète à modérée du volume des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Un SHSO sévère peut engager le pronostic vital. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité sévère sont des kystes ovariens de volume important, une douleur abdominale aiguë, une ascite, un épanchement pleural, un hydrothorax, une dyspnée, une oligurie, des anomalies hématologiques et une prise de poids. Dans de rares cas, un événement thromboembolique veineux ou artériel peut survenir en association avec un SHSO. Des anomalies transitoires des tests de la fonction hépatique, évocatrices d'une atteinte hépatique avec ou sans modifications morphologiques à la biopsie hépatique, ont également été rapportées en association avec un SHSO.

Un SHSO peut être provoqué par l'administration d'une Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG) et par la grossesse (hCG endogène). Un SHSO précoce apparaît habituellement dans les 10 jours suivant l'administration d'hCG et peut être associé à une réponse ovarienne excessive à la stimulation par les gonadotrophines. Un SHSO retardé survient plus de 10 jours après l'administration d'hCG, conséquence des modifications hormonales liées à la grossesse. En raison du risque de développer un SHSO, les patientes doivent être suivies au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

Les femmes présentant des facteurs de risque connus de forte réponse ovarienne peuvent être particulièrement sujettes au développement de SHSO pendant ou après un traitement par Puregon. Chez

les femmes ayant leur premier cycle de stimulation ovarienne, et pour lesquelles les facteurs de risque ne sont que partiellement connus, l'observation attentive des premiers signes et symptômes de SHSO est recommandée.

Afin de réduire le risque de SHSO, des contrôles échographiques du développement folliculaire doivent être effectués avant le traitement et à des intervalles réguliers en cours de traitement. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile. Avec les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), le risque de SHSO est augmenté avec 18 follicules ou plus de diamètre supérieur ou égal à 11 mm. Il est conseillé de ne pas administrer l'hCG si on observe un total de 30 follicules ou plus.

En fonction de la réponse ovarienne, les mesures suivantes peuvent être envisagées afin de réduire le SHSO :

- arrêter la stimulation par la gonadotrophine pour une durée maximale de 3 jours (technique dite du « coasting ») ;
- suspendre l'administration d'hCG et annuler le cycle de traitement ;
- administrer une dose inférieure à 10 000 UI d'hCG urinaire pour déclencher la maturation finale de l'ovocyte, par exemple 5 000 UI d'hCG urinaire ou 250 microgrammes d'hCG-rec (ce qui correspond à environ 6 500 UI d'hCG urinaire) ;
- annuler le transfert d'embryon frais et congeler les embryons ;
- éviter l'administration d'hCG en soutien de la phase lutéale.

Si un SHSO se développe, une prise en charge standard et appropriée du SHSO devra être mise en place et suivie.

Grossesse multiple

Des grossesses et des naissances multiples ont été rapportées avec tous les traitements par des gonadotrophines, y compris Puregon. Les grossesses multiples, surtout d'ordre élevé, conduisent à un risque maternel accru (complications pendant la grossesse et l'accouchement) et un risque de complications périnatales élevé (faible poids de naissance). Chez les femmes aux cycles anovulatoires ayant recours à un traitement d'induction de l'ovulation, le suivi du développement folliculaire par échographie transvaginale peut aider à déterminer si le cycle doit être poursuivi ou non afin de réduire le risque de grossesses multiples. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut être utile. Les patientes devraient être informées des risques potentiels de naissances multiples avant de commencer le traitement.

Chez les femmes traitées par des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), le risque d'une grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés. Un ajustement approprié de la dose de FSH au cours d'un cycle d'induction de l'ovulation devrait prévenir le développement de follicules multiples.

Grossesse extra-utérine

Les femmes infertiles traitées par AMP ont une incidence accrue de grossesses extra-utérines. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine.

Avortement spontané

Les taux de fausses couches chez les femmes suivant un traitement de procréation médicalement assistée sont plus élevés que dans la population normale.

Complications vasculaires

Des événements thromboemboliques, associés ou non au SHSO, ont été rapportés suite à un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon. Les thromboses intravasculaires veineuses ou artérielles peuvent entraîner une diminution de la circulation sanguine vers les organes vitaux ou vers les extrémités. Chez les femmes ayant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère ou une thrombophilie, un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon, peut augmenter ce risque. Chez ces femmes, les bénéfices d'un

traitement par gonadotrophines, y compris Puregon, doivent être comparés avec les risques. On doit cependant noter que la grossesse elle-même expose aussi à un risque augmenté de thrombose.

Malformations congénitales

Après une AMP, l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conception naturelle. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (ex.: âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à des grossesses multiples.

Torsion ovarienne

Des cas de torsion ovarienne ont été rapportés après un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon. Les torsions ovariennes peuvent être liées à d'autres facteurs de risque tels que le SHSO, la grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsions ovariennes, des antécédents ou la présence de kyste ovarien et d'ovaires polykystiques. Les lésions des ovaires résultant d'une réduction de l'apport sanguin peuvent être limitées par un diagnostic précoce et une détorsion immédiate.

Tumeurs de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Autres conditions médicales

Les conditions médicales contre-indiquant une grossesse doivent également être évaluées avant de débiter un traitement par Puregon.

Chez les hommes

Insuffisance testiculaire primaire

Des taux élevés de FSH endogène chez l'homme sont indicatifs d'une insuffisance testiculaire primaire. Ce type de patients ne répond pas au traitement par Puregon/hCG.

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

L'utilisation simultanée de Puregon et de citrate de clomifène peut accroître la réponse folliculaire. Après une désensibilisation hypophysaire induite par un agoniste de la GnRH, une dose de Puregon plus élevée peut être nécessaire pour obtenir une réponse folliculaire adéquate.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Puregon est utilisé dans le traitement des femmes sous induction ovarienne ou hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de reproduction assistée. Chez les hommes, Puregon est utilisé dans le traitement d'un déficit de la spermatogénèse dû à un hypogonadisme hypogonadotrope. Pour la posologie et le mode d'administration, voir rubrique 4.2.

Grossesse

L'utilisation de Puregon n'est pas indiquée pendant la grossesse. Dans le cas d'une exposition involontaire en cours de grossesse, les données cliniques ne sont pas suffisantes pour exclure un effet tératogène de la FSH recombinante. Cependant, à ce jour, aucun risque malformatif particulier n'a été rapporté. Aucun effet tératogène n'a été observé au cours des études chez l'animal.

Allaitement

Il n'y a pas d'information disponible à partir des données des études cliniques ou animales sur l'excrétion de la follitropine bêta dans le lait maternel. Il est peu probable que la follitropine bêta soit excrétée dans le lait maternel en raison de son haut poids moléculaire. Cependant, dans cette

éventualité, la follitropine bêta serait dégradée dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant. La follitropine bêta est susceptible d'affecter la production de lait.

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

Puregon n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'utilisation clinique de Puregon par voie intramusculaire ou sous-cutanée peut conduire à des réactions au site d'injection (3 % des patients traités). La plupart de ces réactions locales sont modérées et transitoires. Des réactions d'hypersensibilité généralisées ont été peu fréquemment observées (environ 0,2 % des patients traités par la follitropine bêta).

Traitement chez les femmes :

Lors des essais cliniques, des signes et des symptômes liés à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) ont été rapportés chez environ 4 % des femmes traitées par la follitropine bêta (cf. rubrique 4.4). Des réactions indésirables en rapport avec ce syndrome incluent douleur et/ou congestion pelvienne, douleur et/ou distension abdominale, troubles mammaires et augmentation du volume des ovaires.

Le tableau ci-dessous liste les réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques conduits avec la follitropine bêta chez les femmes, selon les classes de systèmes d'organes et par fréquence; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Réaction indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Distension abdominale Douleur abdominale
	Peu fréquent	Gêne abdominale Constipation Diarrhée Nausées
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	SHSO Douleur pelvienne
	Peu fréquent	Troubles mammaires ¹ Métrorragie Kyste ovarien Augmentation du volume des ovaires Torsion ovarienne Augmentation du volume de l'utérus Hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réaction au site d'injection ²
	Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité généralisée ³

1. Les troubles mammaires incluent tension mammaire, douleur et/ou congestion et douleur du mamelon

2. Les réactions locales au site d'injection incluent : ecchymose, douleur, rougeur, gonflements et prurit

3. Les réactions d'hypersensibilités généralisées incluent : érythème, urticaire, rash, et prurit

De plus, des grossesses extra-utérines, des fausses couches et des grossesses multiples ont été rapportées. Elles sont considérées comme étant liées à l'AMP ou à la grossesse qui s'en est suivie.

Dans de rares cas, une thrombo-embolie a été observée avec un traitement par la follitropine bêta/hCG. Ceci a également été rapporté sous traitement avec d'autres gonadotrophines.

Traitement chez les hommes :

Le tableau ci-dessous liste les réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques conduits avec la follitropine bêta chez les hommes (30 patients traités), selon les classes de systèmes d'organes et par fréquence; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence ¹	Réaction indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Acné Rash cutané
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Kyste épидидymaire Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réaction au site d'injection ²

1. Les réactions indésirables qui ont été rapportées seulement une fois sont classées comme fréquentes car un seul rapport élève la fréquence au-dessus de 1%.
2. Les réactions locales au niveau du site d'injection sont une induration et des douleurs.

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 – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

On ne dispose d'aucune donnée sur la toxicité aiguë de Puregon chez l'homme, mais la toxicité aiguë de Puregon et des préparations de gonadotrophines urinaires s'est avérée très faible dans les études réalisées chez l'animal. L'administration de FSH à une posologie trop élevée peut conduire à une hyperstimulation ovarienne (cf. rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs du système génital, gonadotrophines ; code ATC : G03G A06.

Puregon contient une FSH recombinante. Elle est fabriquée par génie génétique (technologie de la recombinaison de l'ADN) au moyen d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois transfectée par les gènes codant pour les sous-unités de la FSH humaine. La séquence primaire des acides aminés est identique à celle de la FSH humaine naturelle. On sait qu'il existe de petites différences dans la structure de la chaîne glucidique.

Mécanisme d'action

La FSH est indispensable à une croissance et à une maturation normales des follicules, ainsi qu'à la production d'hormones stéroïdiennes par les gonades. Chez la femme, la concentration de FSH a une influence essentielle sur le déclenchement et la durée du développement folliculaire, donc sur la chronologie de la croissance folliculaire et sur le nombre des follicules parvenant à maturité. Puregon peut donc être utilisé pour stimuler le développement folliculaire et la production d'hormones stéroïdiennes dans certains troubles fonctionnels gonadiques. En outre, Puregon peut être utilisé pour favoriser le développement de follicules multiples dans les programmes de procréation médicalement assistée [par exemple, fécondation *in vitro* avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT) et injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)]. Le traitement par Puregon

est habituellement suivi de l'administration d'hCG pour induire la phase finale de maturation du follicule, la reprise de la méiose et la rupture du follicule.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans des études cliniques comparant la FSHrec (follitropine bêta) et la FSH urinaire dans la stimulation ovarienne contrôlée chez les femmes participant à un programme de techniques de reproduction assistée (TRA) et dans l'induction de l'ovulation (voir tableaux 1 et 2 ci-dessous), l'utilisation de Puregon a nécessité une dose totale plus faible et une plus courte période de traitement pour déclencher la maturation folliculaire, en comparaison avec la FSH urinaire.

Dans la stimulation ovarienne contrôlée, le traitement par Puregon a permis d'obtenir un plus grand nombre d'ovocytes ponctionnés, avec une dose totale plus faible et une plus courte période de traitement, en comparaison avec la FSH urinaire.

Tableau 1 : Résultats de l'étude 37 608 (étude randomisée, comparative comparant la sécurité et l'efficacité de Puregon à celles de la FSH urinaire dans la stimulation ovarienne contrôlée).

	Puregon (n = 546)	FSH urinaire (n = 361)
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés	10.84*	8.95
Dose totale moyenne (nombre d'ampoules de 75 UI)	28.5*	31.8
Durée moyenne de la stimulation par FSH (jours)	10.7*	11.3

*Les différences entre les 2 groupes de traitement étaient statistiquement significatives (p<0,05).

Dans l'induction de l'ovulation, en comparaison avec la FSH urinaire, le traitement par Puregon a permis d'utiliser une dose totale médiane plus faible de FSH et d'avoir une durée médiane de traitement plus courte.

Tableau 2 : Résultats de l'étude 37 609 (étude randomisée, comparative comparant la sécurité et l'efficacité de Puregon à celles de la FSH urinaire dans l'induction de l'ovulation).

	Puregon (n = 105)	FSH urinaire (n = 66)
Nombre moyen de follicules		
≥ 12 mm	3.6*	2.6
≥ 15 mm	2.0	1.7
≥ 18 mm	1.1	0.9
Dose totale médiane (UI) ^a	750*	1 035
Durée médiane de traitement (jours) ^a	10.0*	13.0

* Les différences entre les 2 groupes de traitement étaient statistiquement significatives (p < 0,05).

^a Limité aux femmes avec induction de l'ovulation (Puregon, n = 76; FSH urinaire, n = 42).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intramusculaire ou sous-cutanée de Puregon, les concentrations maximales de FSH sont atteintes en 12 heures, environ. Après administration intramusculaire de Puregon, les concentrations maximales de FSH sont plus élevées chez l'homme que chez la femme et sont atteintes plus tôt. Du fait d'une libération prolongée à partir du point d'injection et d'une demi-vie d'élimination d'environ 40 heures (de 12 à 70 heures), les concentrations plasmatiques de FSH restent augmentées pendant 24 à 48 heures. Comme la demi-vie d'élimination est relativement longue, l'administration réitérée de la même dose va conduire à des concentrations plasmatiques de FSH d'environ 1,5 à 2,5 fois plus élevées qu'après administration unique. Cette augmentation permet d'atteindre les concentrations thérapeutiques de FSH.

Il n'existe pas de différences pharmacocinétiques significatives selon que Puregon est administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Dans les deux cas, la biodisponibilité absolue est d'environ 77 %.

Distribution, biotransformation et élimination

Du point de vue biochimique, la FSH recombinante est très similaire à la FSH humaine d'origine urinaire ; elle est distribuée, métabolisée et excrétée de la même manière.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration d'une dose unique de Puregon chez le rat n'a induit aucun effet toxicologique significatif. Au cours des études par administrations répétées chez le rat (pendant deux semaines) et chez le chien (pendant 13 semaines), à des doses atteignant 100 fois la dose maximale utilisée chez l'homme, Puregon n'a induit aucun effet significatif sur le plan toxicologique. Aucun potentiel mutagène induit par Puregon n'a été observé ni au cours du test d'Ames, ni au cours du test d'aberration chromosomique réalisé sur des lymphocytes humains *in vitro*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Puregon solution injectable contient :

Saccharose

Citrate de sodium

L-méthionine

Polysorbate 20

Eau pour préparations injectables.

Le pH a été ajusté au moyen d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Le contenu du flacon doit être utilisé immédiatement après avoir percé le bouchon en caoutchouc.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le(s) flacon(s) dans l'emballage extérieur.

Pour plus de facilité, Puregon peut être conservé par le patient à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique ne dépassant pas 3 mois.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 mL de solution en flacon de 3 mL (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc en chlorobutyle).
Boîte de 1, 5 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas utiliser la solution si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.
Le contenu du flacon doit être utilisé immédiatement après avoir percé le bouchon en caoutchouc.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Puregon 50 UI/0,5 mL solution injectable

EU/1/96/008/017

EU/1/96/008/018

EU/1/96/008/019

Puregon 75 UI/0,5 mL solution injectable

EU/1/96/008/020

EU/1/96/008/021

EU/1/96/008/022

Puregon 100 UI/0,5 mL solution injectable

EU/1/96/008/023

EU/1/96/008/024

EU/1/96/008/025

Puregon 150 UI/0,5 mL solution injectable

EU/1/96/008/026

EU/1/96/008/027

EU/1/96/008/028

Puregon 200 UI/0,5 mL solution injectable

EU/1/96/008/029

EU/1/96/008/030

EU/1/96/008/031

Puregon 225 UI/0,5 mL solution injectable

EU/1/96/008/032

EU/1/96/008/033

EU/1/96/008/034

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

Date de première autorisation : 3 mai 1996

Date de dernier renouvellement : 29 mai 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

JJ mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Puregon 150 UI/0,18 mL solution injectable
Puregon 300 UI/0,36 mL solution injectable
Puregon 600 UI/0,72 mL solution injectable
Puregon 900 UI/1,08 mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Puregon 150 UI/0,18 mL solution injectable

Une cartouche contient une dose totale nette de 150 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 0,18 mL de solution aqueuse. La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO) à une concentration de 833 UI/mL de solution aqueuse. Ce dosage correspond à 83,3 microgrammes de protéine/mL (bio-activité spécifique *in vivo* approximativement égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine).

Puregon 300 UI/0,36 mL solution injectable

Une cartouche contient une dose totale nette de 300 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 0,36 mL de solution aqueuse. La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO) à une concentration de 833 UI/mL de solution aqueuse. Ce dosage correspond à 83,3 microgrammes de protéine/mL (bio-activité spécifique *in vivo* approximativement égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine).

Puregon 600 UI/0,72 mL solution injectable

Une cartouche contient une dose totale nette de 600 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 0,72 mL de solution aqueuse. La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO) à une concentration de 833 UI/mL de solution aqueuse. Ce dosage correspond à 83,3 microgrammes de protéine/mL (bio-activité spécifique *in vivo* approximativement égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine).

Puregon 900 UI/1,08 mL solution injectable

Une cartouche contient une dose totale nette de 900 UI d'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH) dans 1,08 mL de solution aqueuse. La solution injectable contient comme substance active la follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO) à une concentration de 833 UI/mL de solution aqueuse. Ce dosage correspond à 83,3 microgrammes de protéine/mL (bio-activité spécifique *in vivo* approximativement égale à 10 000 UI de FSH/mg de protéine).

Excipient(s) à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore.

En cartouche, est conçue pour être utilisée conjointement avec un stylo injecteur.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les femmes adultes :

Puregon est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :

- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques - SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.
- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée [par exemple, fécondation *in vitro* avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)].

Chez les hommes adultes :

- Déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Puregon devra être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

La première injection de Puregon devra être pratiquée sous contrôle médical direct.

Posologie

Posologie chez la femme

Il existe de grandes variations inter- et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, il est impossible de définir un schéma posologique unique. La posologie sera donc ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne. Ceci nécessite une évaluation échographique du développement folliculaire. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile.

Lors de l'utilisation du stylo injecteur, il faut noter que le stylo est un dispositif de précision qui délivre exactement la dose pour laquelle il a été réglé. Il a été montré qu'en moyenne, une quantité plus importante de 18 % de FSH est délivrée par le stylo comparativement à une seringue conventionnelle. Ceci peut être particulièrement important lors du passage d'une seringue conventionnelle à un stylo injecteur au cours d'un cycle de traitement. En particulier, lors du passage d'une seringue à un stylo, des petits ajustements de doses peuvent être nécessaires pour éviter qu'une dose trop forte ne soit donnée.

D'après les résultats des études cliniques comparatives, il est recommandé d'administrer Puregon à une posologie totale plus faible sur une plus courte période de traitement que celle généralement utilisée pour la FSH urinaire, non seulement pour optimiser la maturation folliculaire, mais aussi pour réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne non souhaitée (voir rubrique 5.1).

L'expérience clinique avec Puregon est basée sur un traitement pendant trois cycles dans les deux indications. L'expérience pratique en FIV a montré que le taux de succès du traitement reste le même pendant les quatre premières tentatives et diminue progressivement par la suite.

- Anovulation

Un traitement séquentiel est recommandé, commençant par l'administration quotidienne de 50 UI de Puregon. La dose initiale est maintenue pendant au moins sept jours. En l'absence de réponse ovarienne, la dose quotidienne est ensuite progressivement augmentée jusqu'à ce que la croissance folliculaire et/ou les concentrations plasmatiques d'estradiol indiquent que la réponse pharmacodynamique est adéquate. Pour les concentrations d'estradiol, une augmentation quotidienne de 40 à 100 % est considérée comme optimale. La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions préovulatoires. Ces conditions sont obtenues lorsque l'échographie met en évidence un follicule dominant d'au moins 18 mm de diamètre et/ou lorsque les concentrations plasmatiques d'estradiol atteignent 300 à 900 picogrammes/mL (1 000 à

3 000 pmol/L). Sept à 14 jours de traitement suffisent habituellement à créer ces conditions. L'administration de Puregon est alors interrompue et l'ovulation peut être induite par administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Si le nombre de follicules répondeurs est trop élevé ou si les concentrations d'estradiol augmentent trop rapidement (plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs), la dose quotidienne devra être réduite.

Comme les follicules de plus de 14 mm peuvent conduire à une grossesse, la présence de multiples follicules préovulatoires de plus de 14 mm fait courir le risque de grossesses multiples. Dans ce cas, l'hCG ne sera pas administrée et la grossesse devra être évitée pour prévenir une grossesse multiple.

- Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée

Les protocoles de stimulation utilisés sont divers. Une dose initiale de 100 à 225 UI est recommandée pendant au moins les quatre premiers jours. Ensuite, la dose peut être ajustée individuellement, en fonction de la réponse ovarienne. Des études cliniques ont montré que des doses d'entretien comprises entre 75 et 375 UI pendant six à douze jours sont suffisantes, un traitement plus long étant néanmoins parfois nécessaire.

Puregon peut être administré seul ou, pour prévenir une lutéinisation prématurée, en association avec un agoniste ou un antagoniste de la GnRH. Lors de l'utilisation d'un agoniste de la GnRH, une dose totale de Puregon plus élevée peut être nécessaire pour obtenir une réponse folliculaire adéquate.

La réponse ovarienne est surveillée par échographie. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut être utile. Lorsque l'échographie révèle la présence d'au moins trois follicules de 16-20 mm et que la réponse de l'estradiol est satisfaisante (concentrations plasmatiques d'environ 300-400 picogrammes/mL (1 000-1 300 pmol/L) par follicule de diamètre supérieur à 18 mm), la phase finale de maturation des follicules est induite par administration d'hCG. La ponction folliculaire destinée à recueillir les ovocytes est réalisée 34 à 35 heures plus tard.

Posologie chez l'homme

Puregon doit être administré à une posologie de 450 UI/semaine, de préférence répartie en 3 doses de 150 UI, en association avec l'hCG. Le traitement par Puregon et l'hCG devra être poursuivi pendant au moins 3 à 4 mois avant d'obtenir une amélioration de la spermatogenèse. Afin d'évaluer la réponse, une analyse du sperme est recommandée 4 à 6 mois après l'initiation du traitement. Si un patient n'a pas répondu après cette période, le traitement combiné peut être poursuivi ; l'expérience clinique actuelle montre qu'un traitement pendant 18 mois voire plus peut être nécessaire pour obtenir une spermatogenèse.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Puregon dans la population pédiatrique dans le cadre de l'indication approuvée.

Mode d'administration

Puregon solution injectable en cartouche a été développé pour être utilisé avec le stylo Puregon Pen et doit être administré par voie sous-cutanée. On changera le point d'injection afin d'éviter une lipo-atrophie.

Les patients peuvent réaliser leur injection de Puregon en utilisant le stylo, à condition qu'ils aient reçu des instructions appropriées par le médecin.

4.3 Contre-indications

Chez les hommes et les femmes

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tumeurs de l'ovaire, du sein, de l'utérus, du testicule, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.

- Insuffisance gonadique primaire.

De plus, chez les femmes

- Saignements vaginaux de cause non déterminée.
- Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne, sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).
- Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse.
- Myomes utérins incompatibles avec la grossesse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques

- Puregon peut contenir des traces de streptomycine et/ou de néomycine. Ces antibiotiques peuvent causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles.

Évaluation de l'infertilité avant de débiter le traitement

- Avant de débiter le traitement, un bilan de l'infertilité du couple est nécessaire. Les examens recherchent tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie et des tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles les traitements spécifiques seront prescrits.

Chez les femmes

Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHSO)

Le SHSO est un syndrome distinct de l'hypertrophie ovarienne simple. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité légère à modérée sont des douleurs abdominales, nausées, diarrhées, augmentation discrète à modérée du volume des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Un SHSO sévère peut engager le pronostic vital. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité sévère sont des kystes ovariens de volume important, une douleur abdominale aiguë, une ascite, un épanchement pleural, un hydrothorax, une dyspnée, une oligurie, des anomalies hématologiques et une prise de poids. Dans de rares cas, un événement thromboembolique veineux ou artériel peut survenir en association avec un SHSO. Des anomalies transitoires des tests de la fonction hépatique, évocatrices d'une atteinte hépatique avec ou sans modifications morphologiques à la biopsie hépatique, ont également été rapportées en association avec un SHSO.

Un SHSO peut être provoqué par l'administration d'une Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG) et par la grossesse (hCG endogène). Un SHSO précoce apparaît habituellement dans les 10 jours suivant l'administration d'hCG et peut être associé à une réponse ovarienne excessive à la stimulation par les gonadotrophines. Un SHSO retardé survient plus de 10 jours après l'administration d'hCG, conséquence des modifications hormonales liées à la grossesse. En raison du risque de développer un SHSO, les patientes doivent être suivies au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

Les femmes présentant des facteurs de risque connus de forte réponse ovarienne peuvent être particulièrement sujettes au développement de SHSO pendant ou après un traitement par Puregon. Chez les femmes ayant leur premier cycle de stimulation ovarienne, et pour lesquelles les facteurs de risque ne sont que partiellement connus, l'observation attentive des premiers signes et symptômes de SHSO est recommandée.

Afin de réduire le risque de SHSO, des contrôles échographiques du développement folliculaire doivent être effectués avant le traitement et à des intervalles réguliers en cours de traitement. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile. Avec les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), le risque de SHSO est augmenté avec 18 follicules ou plus de diamètre supérieur ou égal à 11 mm. Il est conseillé de ne pas administrer l'hCG si on observe un total de 30 follicules ou plus.

En fonction de la réponse ovarienne, les mesures suivantes peuvent être envisagées afin de réduire le SHSO :

- arrêter la stimulation par la gonadotrophine pour une durée maximale de 3 jours (technique dite du « coasting ») ;
- suspendre l'administration d'hCG et annuler le cycle de traitement ;
- administrer une dose inférieure à 10 000 UI d'hCG urinaire pour déclencher la maturation finale de l'ovocyte, par exemple 5 000 UI d'hCG urinaire ou 250 microgrammes d'hCG-rec (ce qui correspond à environ 6 500 UI d'hCG urinaire) ;
- annuler le transfert d'embryon frais et congeler les embryons ;
- éviter l'administration d'hCG en soutien de la phase lutéale.

Si un SHSO se développe, une prise en charge standard et appropriée du SHSO devra être mise en place et suivie.

Grossesse multiple

Des grossesses et des naissances multiples ont été rapportées avec tous les traitements par des gonadotrophines, y compris Puregon. Les grossesses multiples, surtout d'ordre élevé, conduisent à un risque maternel accru (complications pendant la grossesse et l'accouchement) et un risque de complications périnatales élevé (faible poids de naissance). Chez les femmes aux cycles anovulatoires ayant recours à un traitement d'induction de l'ovulation, le suivi du développement folliculaire par échographie transvaginale peut aider à déterminer si le cycle doit être poursuivi ou non afin de réduire le risque de grossesses multiples. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut être utile. Les patientes devraient être informées des risques potentiels de naissances multiples avant de commencer le traitement.

Chez les femmes traitées par des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), le risque d'une grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés. Un ajustement approprié de la dose de FSH au cours d'un cycle d'induction de l'ovulation devrait prévenir le développement de follicules multiples.

Grossesse extra-utérine

Les femmes infertiles traitées par AMP ont une incidence accrue de grossesses extra-utérines. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine.

Avortement spontané

Les taux de fausses couches chez les femmes suivant un traitement de procréation médicalement assistée sont plus élevés que dans la population normale.

Complications vasculaires

Des événements thromboemboliques, associés ou non au SHSO, ont été rapportés suite à un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon. Les thromboses intravasculaires veineuses ou artérielles peuvent entraîner une diminution de la circulation sanguine vers les organes vitaux ou vers les extrémités. Chez les femmes ayant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère ou une thrombophilie, un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon, peut augmenter ce risque. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon, doivent être comparés avec les risques. On doit cependant noter que la grossesse elle-même expose aussi à un risque augmenté de thrombose.

Malformations congénitales

Après une AMP, l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conception naturelle. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (ex.: âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à des grossesses multiples.

Torsion ovarienne

Des cas de torsion ovarienne ont été rapportés après un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon. Les torsions ovariennes peuvent être liées à d'autres facteurs de risque tels que le SHSO, la

grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsions ovariennes, des antécédents ou la présence de kyste ovarien et d'ovaires polykystiques. Les lésions des ovaires résultant d'une réduction de l'apport sanguin peuvent être limitées par un diagnostic précoce et une détorsion immédiate.

Tumeurs de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Autres conditions médicales

Les conditions médicales contre-indiquant une grossesse doivent également être évaluées avant de débiter un traitement par Puregon.

Chez les hommes

Insuffisance testiculaire primaire

Des taux élevés de FSH endogène chez l'homme sont indicatifs d'une insuffisance testiculaire primaire. Ce type de patients ne répond pas au traitement par Puregon/hCG.

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

L'utilisation simultanée de Puregon et de citrate de clomifène peut accroître la réponse folliculaire. Après une désensibilisation hypophysaire induite par un agoniste de la GnRH, une dose de Puregon plus élevée peut être nécessaire pour obtenir une réponse folliculaire adéquate.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Puregon est utilisé dans le traitement des femmes sous induction ovarienne ou hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de reproduction assistée. Chez les hommes, Puregon est utilisé dans le traitement d'un déficit de la spermatogénèse dû à un hypogonadisme hypogonadotrope. Pour la posologie et le mode d'administration, voir rubrique 4.2.

Grossesse

L'utilisation de Puregon n'est pas indiquée pendant la grossesse. Dans le cas d'une exposition involontaire en cours de grossesse, les données cliniques ne sont pas suffisantes pour exclure un effet tératogène de la FSH recombinante. Cependant, à ce jour, aucun risque malformatif particulier n'a été rapporté. Aucun effet tératogène n'a été observé au cours des études chez l'animal.

Allaitement

Il n'y a pas d'information disponible à partir des données des études cliniques ou animales sur l'excrétion de la follitropine bêta dans le lait maternel. Il est peu probable que la follitropine bêta soit excrétée dans le lait maternel en raison de son haut poids moléculaire. Cependant, dans cette éventualité, la follitropine bêta serait dégradée dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant. La follitropine bêta est susceptible d'affecter la production de lait.

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

Puregon n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'utilisation clinique de Puregon par voie intramusculaire ou sous-cutanée peut conduire à des réactions au site d'injection (3 % des patients traités). La plupart de ces réactions locales sont modérées et transitoires. Des réactions d'hypersensibilité généralisées ont été peu fréquemment observées (environ 0,2 % des patients traités par la follitropine bêta).

Traitement chez les femmes :

Lors des essais cliniques, des signes et des symptômes liés à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) ont été rapportés chez environ 4 % des femmes traitées par la follitropine bêta (cf. rubrique 4.4). Des réactions indésirables en rapport avec ce syndrome incluent douleur et/ou congestion pelvienne, douleur et/ou distension abdominale, troubles mammaires et augmentation du volume des ovaires.

Le tableau ci-dessous liste les réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques conduits avec la follitropine bêta chez les femmes, selon les classes de systèmes d'organes et par fréquence; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Réaction indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Distension abdominale Douleur abdominale
	Peu fréquent	Gêne abdominale Constipation Diarrhée Nausées
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	SHSO Douleur pelvienne
	Peu fréquent	Troubles mammaires ¹ Métrorragie Kyste ovarien Augmentation du volume des ovaires Torsion ovarienne Augmentation du volume de l'utérus Hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réaction au site d'injection ²
	Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité généralisée ³

1. Les troubles mammaires incluent tension mammaire, douleur et/ou congestion et douleur du mamelon

2. Les réactions locales au site d'injection incluent : ecchymose, douleur, rougeur, gonflements et prurit

3. Les réactions d'hypersensibilités généralisées incluent : érythème, urticaire, rash, et prurit

De plus, des grossesses extra-utérines, des fausses couches et des grossesses multiples ont été rapportées. Elles sont considérées comme étant liées à l'AMP ou à la grossesse qui s'en est suivie.

Dans de rares cas, une thrombo-embolie a été observée avec un traitement par la follitropine bêta/hCG. Ceci a également été rapporté sous traitement avec d'autres gonadotrophines.

Traitement chez les hommes :

Le tableau ci-dessous liste les réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques conduits avec la follitropine bêta chez les hommes (30 patients traités), selon les classes de systèmes d'organes et par fréquence; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence ¹	Réaction indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Acné Rash cutané
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Kyste épидидymaire Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réaction au site d'injection ²

1. Les réactions indésirables qui ont été rapportées seulement une fois sont classées comme fréquentes car un seul rapport élève la fréquence au-dessus de 1%.
2. Les réactions locales au niveau du site d'injection sont une induration et des douleurs.

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

On ne dispose d'aucune donnée sur la toxicité aiguë de Puregon chez l'homme, mais la toxicité aiguë de Puregon et des préparations de gonadotrophines urinaires s'est avérée très faible dans les études réalisées chez l'animal. L'administration de FSH à une posologie trop élevée peut conduire à une hyperstimulation ovarienne (cf. rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs du système génital, gonadotrophines ; code ATC : G03G A06.

Puregon contient une FSH recombinante. Elle est fabriquée par génie génétique (technologie de la recombinaison de l'ADN) au moyen d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois transfectée par les gènes codant pour les sous-unités de la FSH humaine. La séquence primaire des acides aminés est identique à celle de la FSH humaine naturelle. On sait qu'il existe de petites différences dans la structure de la chaîne glucidique.

Mécanisme d'action

La FSH est indispensable à une croissance et à une maturation normales des follicules, ainsi qu'à la production d'hormones stéroïdiennes par les gonades. Chez la femme, la concentration de FSH a une influence essentielle sur le déclenchement et la durée du développement folliculaire, donc sur la chronologie de la croissance folliculaire et sur le nombre des follicules parvenant à maturité. Puregon peut donc être utilisé pour stimuler le développement folliculaire et la production d'hormones stéroïdiennes dans certains troubles fonctionnels gonadiques. En outre, Puregon peut être utilisé pour favoriser le développement de follicules multiples dans les programmes de procréation médicalement assistée [par exemple, fécondation *in vitro* avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT) et injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)]. Le traitement par Puregon est habituellement suivi de l'administration d'hCG pour induire la phase finale de maturation du follicule, la reprise de la méiose et la rupture du follicule.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans des études cliniques comparant la FSHrec (follitropine bêta) et la FSH urinaire dans la stimulation ovarienne contrôlée chez les femmes participant à un programme de techniques de reproduction assistée (TRA) et dans l'induction de l'ovulation (voir tableaux 1 et 2 ci-dessous), l'utilisation de Puregon a

nécessité une dose totale plus faible et une plus courte période de traitement pour déclencher la maturation folliculaire, en comparaison avec la FSH urinaire.

Dans la stimulation ovarienne contrôlée, le traitement par Puregon a permis d'obtenir un plus grand nombre d'ovocytes ponctionnés, avec une dose totale plus faible et une plus courte période de traitement, en comparaison avec la FSH urinaire.

Tableau 1 : Résultats de l'étude 37 608 (étude randomisée, comparative comparant la sécurité et l'efficacité de Puregon à celles de la FSH urinaire dans la stimulation ovarienne contrôlée).

	Puregon (n = 546)	FSH urinaire (n = 361)
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés	10.84*	8.95
Dose totale moyenne (nombre d'ampoules de 75 UI)	28.5*	31.8
Durée moyenne de la stimulation par FSH (jours)	10.7*	11.3

*Les différences entre les 2 groupes de traitement étaient statistiquement significatives (p < 0,05).

Dans l'induction de l'ovulation, en comparaison avec la FSH urinaire, le traitement par Puregon a permis d'utiliser une dose totale médiane plus faible de FSH et d'avoir une durée médiane de traitement plus courte.

Tableau 2 : Résultats de l'étude 37 609 (étude randomisée, comparative comparant la sécurité et l'efficacité de Puregon à celles de la FSH urinaire dans l'induction de l'ovulation).

	Puregon (n = 105)	FSH urinaire (n = 66)
Nombre moyen de follicules		
≥ 12 mm	3.6*	2.6
≥ 15 mm	2.0	1.7
≥ 18 mm	1.1	0.9
Dose totale médiane (UI) ^a	750*	1 035
Durée médiane de traitement (jours) ^a	10.0*	13.0

* Les différences entre les 2 groupes de traitement étaient statistiquement significatives (p < 0,05).

^a Limité aux femmes avec induction de l'ovulation (Puregon, n = 76; FSH urinaire, n = 42).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée de Puregon, la concentration maximale de FSH est atteinte en 12 heures, environ. Du fait d'une libération prolongée à partir du point d'injection et d'une demi-vie d'élimination d'environ 40 heures (de 12 à 70 heures), les concentrations plasmatiques de FSH restent augmentées pendant 24 à 48 heures. Comme la demi-vie d'élimination est relativement longue, l'administration réitérée de la même dose va conduire à des concentrations plasmatiques de FSH d'environ 1,5 à 2,5 fois plus élevées qu'après administration unique. Cette augmentation permet d'atteindre les concentrations thérapeutiques de FSH.

La biodisponibilité absolue de Puregon administré par voie sous-cutanée est d'environ 77 %.

Distribution, biotransformation et élimination

Du point de vue biochimique, la FSH recombinante est très similaire à la FSH humaine d'origine urinaire ; elle est distribuée, métabolisée et excrétée de la même manière.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration d'une dose unique de Puregon chez le rat n'a induit aucun effet toxicologique significatif. Au cours des études par administrations répétées chez le rat (pendant deux semaines) et chez le chien (pendant 13 semaines), à des doses atteignant 100 fois la dose maximale utilisée chez l'homme, Puregon n'a induit aucun effet significatif sur le plan toxicologique. Aucun potentiel mutagène induit par Puregon n'a été observé ni au cours du test d'Ames, ni au cours du test d'aberration chromosomique réalisé sur des lymphocytes humains *in vitro*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Puregon solution injectable contient :

Saccharose

Citrate de sodium

L-méthionine

Polysorbate 20

Alcool benzylique

Eau pour préparations injectables.

Le pH a été ajusté au moyen d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Une fois le joint d'obturation en caoutchouc de la cartouche percé par une aiguille, le produit peut être conservé pendant un maximum de 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur.

Pour plus de facilité, Puregon peut être conservé par le patient à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique ne dépassant pas 3 mois.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Puregon 150 UI/0,18 mL solution injectable

0,18 mL de solution en cartouche de 1,5 mL (verre de type I) avec un piston en caoutchouc gris et une capsule de scellage en aluminium avec un joint d'obturation en caoutchouc.

Boîte de 1 cartouche et 3 aiguilles à utiliser avec le stylo Puregon Pen.

Les cartouches contiennent un minimum de 225 UI d'activité FSH dans 0,270 mL de solution aqueuse, ce qui est suffisant pour une dose totale nette de 150 UI.

Puregon 300 UI/0,36 mL solution injectable

0,36 mL de solution en cartouche de 1,5 mL (verre de type I) avec un piston en caoutchouc gris et une capsule de scellage en aluminium avec un joint d'obturation en caoutchouc.

Boîte de 1 cartouche et 6 aiguilles à utiliser avec le stylo Puregon Pen.
Les cartouches contiennent un minimum de 400 UI d'activité FSH dans 0,480 mL de solution aqueuse, ce qui est suffisant pour une dose totale nette de 300 UI.

Puregon 600 UI/0,72 mL solution injectable

0,72 mL de solution en cartouche de 1,5 mL (verre de type I) avec un piston en caoutchouc gris et une capsule de scellage en aluminium avec un joint d'obturation en caoutchouc.

Boîte de 1 cartouche et 6 aiguilles à utiliser avec le stylo Puregon Pen.

Les cartouches contiennent un minimum de 700 UI d'activité FSH dans 0,840 mL de solution aqueuse, ce qui est suffisant pour une dose totale nette de 600 UI.

Puregon 900 UI/1,08 mL solution injectable

1,08 mL de solution en cartouche de 1,5 mL (verre de type I) avec un piston en caoutchouc gris et une capsule de scellage en aluminium avec un joint d'obturation en caoutchouc.

Boîte de 1 cartouche et 9 aiguilles à utiliser avec le stylo Puregon Pen.

Les cartouches contiennent un minimum de 1 025 UI d'activité FSH dans 1,230 mL de solution aqueuse, ce qui est suffisant pour une dose totale nette de 900 UI.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Puregon solution injectable est destiné à être utilisé conjointement avec le stylo Puregon Pen. Les instructions pour l'utilisation du stylo doivent être suivies de façon rigoureuse.

Les bulles d'air doivent être retirées de la cartouche avant injection (cf. Instruction pour l'utilisation du stylo).

Les cartouches vides ne doivent pas être à nouveau remplies.

Les cartouches de Puregon ne sont pas conçues pour permettre le mélange d'autres médicaments dans les cartouches.

Jetez les aiguilles utilisées immédiatement après l'injection.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Puregon 150 UI/0,18 mL solution injectable

EU/1/96/008/040

Puregon 300 UI/0,36 mL solution injectable

EU/1/96/008/038

Puregon 600 UI/0,72 mL solution injectable

EU/1/96/008/039

Puregon 900 UI/1,08 mL solution injectable

EU/1/96/008/041

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

Date de première autorisation : 3 mai 1996

Date de dernier renouvellement : 29 mai 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

JJ mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.