

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

PUREGON 50 UI/0,5 ml, solution injectable

B/5 flacons en verre de 0,5 ml (CIP : 3400935140012)

PUREGON 75 UI/0,5 ml, solution injectable

B/5 flacons en verre de 0,5 ml (CIP : 3400935140302)

PUREGON 300 UI/0,36 ml, solution injectable

B/1 cartouche en verre de 0,48 ml avec 6 aiguilles (CIP : 3400935309747)

PUREGON 600 UI/0,72 ml, solution injectable

B/1 cartouche en verre de 0,84 ml avec 6 aiguilles (CIP : 3400935309808)

PUREGON 900 UI/1,08 ml, solution injectable

B/1 cartouche en verre de 1,23 ml avec 9 aiguilles (CIP : 3400936514133)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	Follitropine bêta
Code ATC (2015)	G03GA06 (Gonadotrophine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Chez les femmes adultes : Puregon est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>in vitro</i> avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)]. <p>Chez les hommes adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) ; <ul style="list-style-type: none">- PUREGON 50 UI/0,5 ml et 75 UI/0,5 ml, solution injectable : 26 avril 1999- PUREGON 300 UI/0,36 ml et 600 UI/0,72 ml, solution injectable : 10 février 2000- PUREGON 900 UI/1,08 ml, solution injectable : 2 août 2004 <p>Des modifications de RCP sont survenues depuis le dernier renouvellement d'inscription (cf. Annexe 1)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme ou en urologie.
Classement ATC	2015 G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03G : Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation G03GA : Gonadotrophines G03GA06 : Follitropine bêta

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/06/2010 (JO du 01/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 07/04/2010, la Commission a considéré que le SMR de PUREGON était important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

03.3 Mises en garde

Mises à jour principales :

«[...] Evaluation 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 [...].

[...] Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHSO)

[...] 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 [...].

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.

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. [...] ».

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er mai 2008 au 1er mai 2014).

Le nombre estimé d'unités internationales de follitropine bêta distribuées dans le monde entier entre le 1er mai 2008 et le 1er mai 2014 est de 4 511 643 422. Cela correspond à environ 2 110 710 cycles de FIV et 4 699 629 cycles d'induction de l'ovulation.

Au total, 1 354 rapports ont été identifiés, incluant 548 rapports de cas graves, dont 319 sont issus d'études et 1 035 sont des notifications spontanées. Les 5 SOC MedDRA avec le plus grand nombre de notifications sont présentés dans le tableau ci-dessous :

SOC	Rapports graves	Rapports non graves	Nombre total de rapports
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	13	390	403
Affections des organes de reproduction et du sein	174	149	323
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	188	0	188
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	0	128	128
Affections congénitales, familiales et génétiques	41	0	41
Nombre total de rapports (tous les SOC)	548	806	1354

Le SOC le plus fréquemment rapporté a été « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ». Les termes préférentiels (PT) les plus fréquents dans ce SOC étaient « Réponse thérapeutique diminuée » (202 événements), « Inefficacité médicamenteuse » (77 événements) et « Produit thérapeutique inefficace » (63 événements).

¹ Powner AW, Farquhar C, Kremer J&A. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2012. 13 ; 6

² Mahmoud Youssef MA, van Wely M, Aboufoutouh I et al. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2012; 97 : 876-85

³ Bonduelle M, Mannaerts B, Leader A et al. Prospective follow-up of 838 fetuses conceived after ovarian stimulation with corifollitropin alfa: comparative and overall neonatal outcome. Hum Reprod 2012 ; 27 : 2177-85

Les PT les plus fréquemment rapportés dans le SOC « Affections des organes de reproduction et du sein » étaient les suivants : « Syndrome d'hyperstimulation des ovaires » (323 événements), « Métrorragie » (6 événements) et « Trouble ovarien » (6 événements).

Les PT les plus fréquemment rapportés dans le SOC « Affections gravidiques, puerpérales et périnatales » étaient : « Nouveau-né prématuré » (48 événements) et « Accouchement prématuré » (23 événements) et « Avortement » (21 événements).

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance issue d'études épidémiologiques.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. Annexe 1). Certaines modifications concernant la rubrique « Mises en garde » sont détaillées dans la section 3.3.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2014), PUREGON a fait l'objet de 14 227 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement de l'infertilité dans les situations précisées dans le libellé de l'AMM et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,6,7}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 07/04/2010, la place de PUREGON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴NICE. Clinical guideline 156. Assessment and treatment for people with fertility problems. 2013

⁵CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge du couple infertile. 2010

⁶AFSSAPS. Les médicaments inducteurs de l'ovulation: les gonadotrophines. Recommandations. Actualisation 2007

⁷Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update. European Urology 2012; 62 : 324 - 32

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 07/04/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques - SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène

- ▮ L'infertilité entraîne une perturbation de la qualité de vie chez les personnes souhaitant concevoir un enfant.
- ▮ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PUREGON reste important dans la prise en charge de l'anovulation (y compris le SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.

5.1.2 Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée (PMA)

- ▮ L'infertilité entraîne une perturbation de la qualité de vie chez les personnes souhaitant concevoir un enfant.
- ▮ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PUREGON reste importants dans le traitement de l'infertilité féminine par hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de PMA.

5.1.3 Déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope

- ▮ L'infertilité entraîne une perturbation de la qualité de vie chez les personnes souhaitant concevoir un enfant.
- ▮ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PUREGON reste important dans le traitement de la déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1. Modifications du RCP survenues depuis le dernier renouvellement d'inscription

Le texte surligné a été déplacé.

RCP à la date du 26 novembre 2009	RCP en vigueur (novembre 2014)
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p><i>Chez la femme:</i></p> <p>Puregon est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">• Anovulation (y compris la dystrophie ovarienne polykystique - 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 <i>in vitro</i> avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)]. <p><i>Chez l'homme:</i></p> <p>Déficiences de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Le traitement par Puregon devra être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p><i>Chez les femmes adultes :</i></p> <p>Puregon est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 <i>in vitro</i> avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)]. <p><i>Chez les hommes adultes :</i></p> <p>Déficiences de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Le traitement par Puregon devra être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.</p> <p>La première injection de Puregon devra être pratiquée sous contrôle médical direct.</p>

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 la mise en œuvre d'examen échographiques et d'une surveillance des taux d'estradiol.

D'après les résultats des études cliniques comparatives, il est recommandé d'administrer Puregon à une posologie plus faible que celle généralement utilisée pour la FSH urinaire, non seulement pour optimiser la maturation folliculaire, mais aussi pour minimiser le risque d'hyperstimulation ovarienne non souhaitée.

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 (1000 à 3000 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

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 (1000 à 3000 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 et par dosage de l'estradiol plasmatique. 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 (1000-1300 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

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 (1000-1300 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

<p>préférence répartie en trois doses de 150 UI, en association avec l'hCG. Le traitement devra être poursuivi pendant au moins 3 à 4 mois avant d'obtenir une amélioration de la spermatogenèse. 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.</p> <p>Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Puregon chez les enfants.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>préférence répartie en trois 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.</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Puregon dans la population pédiatrique dans le cadre de l'indication approuvée.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Tumeurs de l'ovaire, du sein, de l'utérus, du testicule, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus. • Saignements vaginaux de cause non déterminée. • Insuffisance ovarienne primaire. • Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne, sans relation avec une dystrophie ovarienne polykystique (SOPK). • Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse. • Myomes utérins incompatibles avec la grossesse. 	<p>4.3 Contre-indications</p> <p><i>Chez les hommes et les femmes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><i>De plus, chez les femmes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Saignements vaginaux de cause non déterminée.

<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance testiculaire primaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'existence d'endocrinopathies extra-gonadiques non contrôlées (anomalies thyroïdiennes, surrénaliennes ou hypophysaires) devra être exclue. 	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Puregon peut contenir des traces de streptomycine et/ou de néomycine. Ces antibiotiques peuvent causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles. <p><u>Evaluation de l'infertilité avant de débuter le traitement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avant de débuter 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. <p><u>Chez les femmes</u></p> <p><u>Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHSO)</u></p> <p>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.</p> <p>Un SHSO peut être provoqué par l'administration d'une Gonadotrophine</p>

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.

- ~~Il existe un risque accru de grossesses multiples après induction de l'ovulation par des préparations contenant des gonadotrophines. L'ajustement de la dose de FSH devrait pouvoir éviter le développement de plusieurs follicules.~~ Les grossesses multiples, surtout d'ordre élevé, conduisent à un risque maternel accru et un risque de complications périnatales élevé. Les patientes devraient être informées des risques potentiels de naissances multiples avant de commencer le traitement.

- La première injection de Puregon devra être pratiquée sous contrôle médical direct. (déplacé rubrique 4.2)

- ~~Etant donné que~~ les femmes infertiles ~~suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des FIV, présentent souvent des anomalies tubaires,~~ l'incidence des grossesses extra-utérines ~~peut être augmentée.~~ Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine.

- Les taux de fausses couches chez les femmes ~~pour~~ suivant un traitement de procréation médicalement assistée sont plus élevés que dans la population ~~non traitée.~~

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.

- Après utilisation des techniques de reproduction assistée (TRA), l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conceptions naturelles. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (ex.: âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples.
- ~~Hyperstimulation ovarienne non souhaitée : pour les femmes, une évaluation échographique de la maturation folliculaire et un dosage de l'estradiol plasmatique seront réalisés avant le traitement et à intervalles réguliers pendant celui-ci. Hormis le développement d'un nombre élevé de follicules, les concentrations d'estradiol peuvent augmenter très rapidement (plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs) et éventuellement atteindre des valeurs excessives. Le diagnostic d'hyperstimulation ovarienne peut être confirmé par échographie. Si cette hyperstimulation ovarienne non souhaitée (c'est-à-dire n'entrant pas dans le cadre d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée dans un programme de procréation médicalement assistée) se produit, l'administration de Puregon devra être interrompue. Dans ce cas, on évitera toute possibilité de grossesse et l'hCG ne sera pas administrée parce qu'elle pourrait induire, en plus d'une ovulation multiple, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO). Les signes et symptômes~~

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.

~~cliniques d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère sont des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée et une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. En cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, il a été rapporté des anomalies transitoires du bilan fonctionnel hépatique suggérant un dysfonctionnement du foie qui peut être associé à des anomalies morphologiques à la biopsie hépatique. Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, susceptible de menacer le pronostic vital, peut apparaître. Il se caractérise par de gros kystes ovariens (ayant tendance à se rompre), une ascite, souvent un hydrothorax et une prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie veineuse ou artérielle peut survenir en association avec un SHSO.~~

- 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 **encore** été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.
- Les femmes **présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporel > 30 kg/m²) ou une thrombophilie connue, peuvent présenter un risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux ou artériel, au cours ou après traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par FIV doivent être comparés avec les risques. On doit noter, d'autre part, que la grossesse elle-même expose aussi à un risque augmenté de**

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.

<p>thrombose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puregon peut contenir des traces de streptomycine et/ou de néomycine. Ces antibiotiques peuvent causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles. • Chez l'homme, des taux élevés de FSH endogène révèlent une insuffisance testiculaire. Ce type de patients ne répond pas au traitement par Puregon/hCG. • Chez l'homme, afin d'évaluer la réponse, une analyse du sperme est recommandée 4 à 6 mois après l'initiation du traitement. (déplacé rubrique 4.2) 	<p><u>Autres conditions médicales</u> Les conditions médicales contre-indiquant une grossesse doivent également être évaluées avant de débuter un traitement par Puregon.</p> <p><u>Chez les hommes</u></p> <p><u>Insuffisance testiculaire primaire</u> 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.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>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.</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>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.</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>Puregon n'est pas indiqué pendant la grossesse. Aucun risque tératogène n'a été rapporté, suite à une hyperstimulation ovarienne contrôlée lors de l'utilisation clinique de gonadotrophines. Dans le cas d'une exposition en cours de grossesse, les données cliniques ne sont pas suffisantes pour</p>	<p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Fécondité</u> 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.</p> <p><u>Grossesse</u> 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</p>

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.

Puregon ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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 : ~~ecchymoses, douleurs, rougeurs, gonflements et prurits sont fréquemment rapportés~~ (3% des patients traités). La plupart de ces réactions locales sont modérées et transitoires. Des réactions d'hypersensibilité généralisées, ~~incluant érythème, urticaire, rash et prurit~~ ont été peu fréquemment observées (0,1% des patients traités par **Puregon**).

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 **Puregon** (cf. rubrique 4.4). Des **effets** indésirables en rapport avec ce syndrome ~~ont été observés dans les études cliniques, incluant douleur et/ou congestion pelvienne, douleur et/ou distension abdominale, troubles mammaires (tension mammaire, douleur et/ou congestion), augmentation du volume des ovaires et avortement spontané. Tous ces effets ont été rapportés avec une fréquence d'environ 1% (douleur pelvienne et distension abdominale) ou inférieure à 1%.~~

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 (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 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	Fréquent	SHSO

	reproduction et du sein		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
<p>1. Les troubles mammaires incluent tension mammaire, douleur et/ou congestion et douleur du mamelon</p> <p>2. Les réactions locales au site d'injection incluent : ecchymose, douleur, rougeur, gonflements et prurit</p> <p>3. Les réactions d'hypersensibilités généralisées incluent : érythème, urticaire, rash, et prurit</p>			
<p>Un faible risque d'augmentation de grossesses extra-utérines et des grossesses multiples a été rapporté. D'autres symptômes plus généraux ont été rapportés, incluant céphalées et nausées (chez 1% au plus des femmes traitées par Puregon).</p> <p>Dans de rares cas, une thrombo-embolie a été observée avec un traitement par Puregon/hCG. Ceci a également été rapporté sous traitement avec d'autres gonadotrophines.</p> <p><i>Traitement chez les hommes :</i></p> <p>Une gynécomastie et une acné peuvent occasionnellement survenir pendant le traitement par Puregon/hCG. Ce sont des effets connus du traitement par hCG. Chez un patient il a été rapporté un cas de kyste épидидymaire.</p>		<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Traitement chez les hommes :</i></p> <p>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</p>	

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](#)