

Gonadotrophine chorionique pour injection, USP

10 000 unités USP GONADOTROPHINE

DESCRIPTION

La Gonadotrophine chorionique pour injection (hCG), USP, extraite de l'urine de femmes enceintes, est une hormone polypeptidique hydrosoluble produite par le placenta humain qui est constituée d'une sous-unité alpha et d'une sous-unité bêta. La sous-unité alpha est pratiquement identique aux sous-unités alpha des gonadotrophines pituitaires humaines, de l'hormone de lutéinisation (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), aussi bien qu'à la sous-unité alpha de la thyrotrophine humaine (TSH). Les sous-unités bêta de ces hormones, cependant, diffèrent entre elles par la séquence de leurs acides aminés.

La Gonadotrophine chorionique pour injection (hCG), USP est titrée biologiquement, et sa teneur est exprimée conformément à la norme de référence USP.

MODES D'ACTION

L'action de la hCG est similaire à celle de la LH, bien que la hCG semble également exercer une faible activité sur la FSH.

Homme : La Gonadotrophine chorionique pour injection est administrée afin de tenter de stimuler les cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) qui sécrètent l'androgène. La réponse au traitement avec la hCG peut être considérée similaire aux effets produits par l'hormone de stimulation des cellules interstitielles (ICSH) sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse. Chez l'homme, la stimulation de la sécrétion androgène favorise le développement de caractères sexuels secondaires et peut stimuler la descente des testicules s'il n'existe pas d'obstruction d'ordre anatomique pour empêcher leur descente. La descente est généralement réversible suivant l'arrêt de la hCG.

La Gonadotrophine chorionique pour injection peut se révéler efficace dans toutes les affections directement reliées à l'insuffisance de la sécrétion androgène pourvu que les cellules interstitielles des testicules soient susceptibles d'être stimulées.

Femme : La Gonadotrophine chorionique pour injection est administrée lors de la seconde phase du cycle afin d'essayer de maintenir l'intégrité fonctionnelle du corps jaune et de stimuler la sécrétion de la progestérone. La réponse au traitement avec la hCG peut être considérée similaire aux effets produits par l'hormone lutéotrope sécrétée par l'hypophyse.

Lors du cycle menstruel normal, la LH en association avec la FSH favorise la croissance et la maturation du follicule ovarien normal. Au milieu du cycle, la montée de la LH déclenche l'ovulation. La hCG peut être substituée à la LH pour cette fonction.

Pendant une grossesse normale, la hCG sécrétée par le placenta maintient le niveau du corps jaune suivant la diminution de la sécrétion de la LH, ce qui favorise la sécrétion continue d'œstrogène et de progestérone et empêche ainsi la menstruation.

La hCG n'a aucun effet connu sur l'appétit ou la sensation de faim, ni sur la mobilisation et la distribution adipeuse dans l'organisme.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Remarque : La hCG ne s'est pas révélée efficace à titre de thérapeutique d'appoint de l'obésité. Il n'existe aucune preuve formelle qu'elle fasse perdre plus de

poids qu'un régime de restrictions caloriques, qu'elle contribue à une distribution adipeuse plus esthétique ou plus « normale », ou qu'elle puisse soulager la faim et les maux reliés aux régimes à teneur réduite en calories.

Homme

La Gonadotrophine chorionique pour injection, USP est indiquée dans les cas suivants :

1. Cryptorchidie prépubertaire (non causée par une obstruction d'ordre anatomique)

On considère, en général, que la hCG peut provoquer la descente des testicules dans les cas où cette descente aurait dû se produire à la puberté. La hCG peut ainsi aider à déterminer si une orchidopexie est nécessaire. Bien que la descente des testicules à la suite du traitement avec la hCG soit permanente, dans la plupart des cas, la descente est temporaire. Âge du début du traitement : divers âges depuis le début de l'enfance jusqu'au moment qui précède la puberté ont été envisagés. Douze ans semble être l'âge le plus approprié.

2. Retard de la puberté

La gonadotrophine chorionique déclenche invariablement le mécanisme normal de la puberté par la stimulation des cellules interstitielles qui sécrètent les androgènes; le développement normal est apte à continuer après le traitement.

3. Nanisme (hypophysaire)

Avant la fermeture des épiphyses, les effets stimulateurs de la gonadotrophine chorionique sur les cellules interstitielles des testicules peuvent s'avérer utiles. Le traitement a provoqué l'accélération de la croissance longitudinale des os dans certains cas, de même que la maturité sexuelle et somatique.

4. Eunuchoidisme hypogonadotrope

Le traitement vise au développement des caractères sexuels primaires et secondaires par l'effet stimulateur de la gonadotrophine chorionique sur les cellules interstitielles des testicules qui sécrètent l'androgène. Chez le sujet à la puberté, la réponse au traitement avec la hCG est ordinairement remarquable. La réponse de l'adulte n'est pas spontanée, mais vus les effets permanents souvent observés à la suite du traitement avec l'hCG, il est recommandé que dans les deux groupes de sujets, le traitement débute par cette substance et que l'androgène ne soit administré que si la hCG s'avère inefficace.

5. Cas sélectionnés d'hypogonadisme hypogonadotrophique (hypogonadisme secondaire à une déficience hypophysaire) chez des hommes

En se fondant uniquement sur des aspects cliniques, il est souvent impossible de déterminer si l'hypogonadisme est le résultat d'une insuffisance primaire des testicules. Lorsque la biopsie testiculaire et le dosage urinaire de la gonadotrophine ne peuvent être réalisés, un essai thérapeutique avec la hCG peut aider à poser le diagnostic et indiquer la nature du traitement requis.

L'absence de réponse au traitement avec la Gonadotrophine chorionique pour injection peut indiquer que l'hypogonadisme n'est pas d'origine hypophysaire ou que les testicules ne répondent pas à la stimulation; dans ces cas, une androgénothérapie est indiquée.

Femme

La Gonadotrophine chorionique pour injection, USP est indiquée dans les cas suivants :

1. Déclenchement de l'ovulation

Le déclenchement de l'ovulation et de la grossesse chez la femme anovulaire et inféconde, dont l'anovulation est secondaire à une carence ovarienne primaire et non causée par celle-ci, et qui a fait l'objet d'un traitement préliminaire à la gonadotrophine humaine.

2. Avortement (habituel)

L'avortement à répétition survenant à la fin des trois à six premières semaines de la grossesse peut être attribué à une production insuffisante de gonadotrophine chorionique, et l'administration de fortes doses quotidiennes de Gonadotrophine chorionique pour injection peut donner l'effet lutéotrope recherché. Le traitement avec la Gonadotrophine chorionique pour injection avant la conception peut aussi favoriser la nidation et le développement précoce de l'ovule.

3. Hémorragie (fonctionnelle) peu abondante et peu fréquente

Oligoménorrhée, aménorrhée (primaire et secondaire) et syndrome de Frohlich.

4. Stérilité fonctionnelle

La stérilité fonctionnelle peut n'être pas due à une insuffisance ovulatoire mais à une insuffisance du développement et de la fonction du corps jaune de sorte que la nidation et la croissance de l'ovule fécondé sont impossibles. Dans ces cas, on peut administrer la gonadotrophine chorionique pour tenter de stimuler la sécrétion de progestérone et favoriser le retour de la fonction ovarienne normale.

CONTRE-INDICATIONS

La Gonadotrophine chorionique pour injection, USP est contre-indiquée dans le traitement des cas suivants :

- tumeur de l'hypophyse, tumeur de l'ovaire, carcinome de la prostate, néoplasme relevant des androgènes et troubles endocriniens non maîtrisés (p. ex., hyperprolactinémie et dysfonctions de la thyroïde ou de la surrénale);
- insuffisance ovarienne primaire chez la femme (dysgénésie gonadique et ménopause précoce); dans le cas d'une occlusion tubaire à moins que la patiente ne se prête à un traitement de superovulation par fécondation *in vitro*;
- chez l'homme, la hCG-urinaire (hCG-u) s'avérera inefficace en présence d'un taux élevé de FSH, signe d'une insuffisance primaire des testicules;
- la hCG-u ne s'est pas révélée efficace et est contre-indiquée comme appoint à la réduction du poids;
- puberté précoce;
- présence de manifestations actives thromboemboliques ou de thrombophilie;
- allergie à la hCG-u.

MISES EN GARDE

Femme

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Chez les femmes se prêtant à un traitement visant à déclencher l'ovulation, une réponse excessive des ovaires aux agents folliculo-stimulants peut donner lieu à l'apparition d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne lorsqu'on administre de la hCG-u pour déclencher l'ovulation ou comme appoint au corps jaune. On ne saurait trop insister sur l'importance de ne pas administrer de hCG-u durant ces cycles.

De façon générale, on catégorise le SHO comme étant d'intensité légère, modérée ou sévère.

Symptômes du SHO d'intensité légère : une certaine distension abdominale; nausées; vomissements; épisodes de diarrhée; hypertrophie des ovaires d'un diamètre d'environ 5 cm se manifestant dans les 3 à 6 jours après l'administration de la hCG-u. Traitement : repos; surveillance attentive et soulagement symptomatique. En général, l'hypertrophie ovarienne se résorbe rapidement.

Symptômes du SHO d'intensité modérée : distension abdominale plus marquée; nausées; vomissements; épisodes de diarrhée; hypertrophie des ovaires d'un diamètre d'environ 12 cm. Traitement : repos au lit; surveillance étroite lorsqu'il y a une conception afin de déceler toute progression vers une hyperstimulation grave. La palpation de la région pelvienne en présence d'hypertrophie ovarienne devrait être effectuée avec douceur afin d'éviter la rupture d'un kyste de l'ovaire. Les symptômes se résorbent spontanément en général sur une période de 2 à 3 semaines.

Le SHO d'intensité sévère, quoique rare (moins de 2 % des cas dans le cadre d'un suivi normal), est une complication grave. Symptômes : hypertrophie des ovaires d'un diamètre supérieur à 12 cm; distension abdominale marquée; ascite; effusion pleurale; volémie réduite; diminution du débit urinaire; déséquilibre des électrolytes et parfois choc. Il faut éviter les diurétiques dans la phase primaire du syndrome, parce qu'ils peuvent précipiter un choc cardio-vasculaire en présence d'une hypovolémie plasmatique. On peut cependant y recourir durant la phase de résolution du SHO afin de mobiliser et d'éliminer les liquides séquestrés au cours de la phase première. Traitement : hospitalisation; traite-

ment conservateur visant à rétablir la déplétion liquidienne et à éviter tout état de choc. Les symptômes des manifestations aiguës disparaissent habituellement au bout de quelques jours en l'absence de conception. Il peut y avoir prolongation des symptômes lorsqu'il y a eu conception.

Chez les femmes se prêtant à une superovulation dans le cadre d'une technique assistée de conception, il est possible d'atténuer le risque d'apparition du SHO lorsqu'on procède à l'aspiration de tous les follicules avant l'ovulation.

- **Rupture de kystes ovariens** avec hémopéritoine subséquent.
- **Complications thromboemboliques** : Des manifestations thromboemboliques, associées ou non au SHO, ont été signalées lors de traitements par gonadotrophine/hCG-u. Ces manifestations comprennent notamment la thrombophlébite, l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral, l'occlusion des artères provoquant la perte d'un membre. Dans de rares cas, les manifestations thromboemboliques ont entraîné la mort.
- **Grossesse multiple** : On a noté une augmentation de l'incidence de grossesses et de naissances multiples suivant l'administration de gonadotrophine/hCG-u dans le but de stimuler et déclencher l'ovulation chez des patientes désireuses de concevoir *in vivo*. Le risque d'une grossesse multiple suivant une technique d'aide à la reproduction est fonction du nombre d'ovocytes/embryons réimplantés, mais, dans la majorité des cas, il s'agit de jumeaux. Une grossesse multiple, cependant, peut donner lieu à des naissances prématurées.
- **Test de grossesse** : Un faux positif peut être obtenu si le test est effectué chez une patiente qui a récemment reçu (dans les 7 derniers jours) ou reçoit encore des injections de hCG-u.

Homme

- **Rétention aqueuse** : Les androgènes peuvent provoquer une rétention aqueuse chez l'homme qui recevrait de fortes doses de hCG-u. Dans de pareils cas, il faut nettement réduire la posologie, plus particulièrement en présence de cardiopathie, de néphropathie, d'épilepsie, de migraine ou d'asthme.
- **Puberté précoce** : L'administration de hCG-u à des patients atteints de cryptorchidie peut hâter la puberté. À l'apparition du moindre symptôme, il faut cesser le traitement. Lorsqu'on établit qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement, il convient alors de réduire le schéma posologique.
- **Gynécomastie** : La hCG-u est susceptible de provoquer la gynécomastie.

PRÉCAUTIONS

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction significative au point de vue clinique n'a été signalée lors du traitement par hCG-u.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'administration de la Gonadotrophine chorionique pour injection, USP a été reliée aux effets indésirables suivants : céphalées, irritabilité, agitation, dépression, lassitude, œdème, puberté précoce, gynécomastie, douleur au point d'injection.

On a signalé des cas de cancer des ovaires chez un petit nombre de femmes infécondes qui avaient reçu un traitement fécondo-stimulant. Cependant, aucun rapport de cause à effet n'a été établi entre les fécondo-stimulants et le cancer ovarien.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE

Le schéma posologique pour chaque cas dépendra des indications quant à l'emploi du médicament, de même que de l'âge et du poids du sujet, ainsi que de la préférence du médecin.

Homme

1. **Cryptorchidie prépubertaire (non causée par une obstruction d'ordre anatomique)**
 - (a) Administrer 4 000 unités USP trois fois par semaine, pendant deux à trois semaines; ou
 - (b) administrer 1 000 unités USP trois fois par semaine, pendant six à huit semaines.

Les doses varient quelque peu selon l'âge du patient au moment du traitement. Si la posologie est convenable, il y aura probablement quelque indication, à la suite d'un traitement, de la descente des testicules ou de la nécessité d'opérer.

Un essai thérapeutique avec la hCG peut constituer un auxiliaire diagnostique utile afin de déterminer la nécessité de l'intervention chirurgicale. En l'absence de réponse, on peut conclure à une obstruction anatomique. De plus, lorsque la chirurgie s'impose, un traitement préliminaire peut faciliter le procédé en augmentant le volume des testicules et la longueur des cordons spermatiques. Un traitement postopératoire par la gonadotrophine est aussi conseillé afin de prévenir la rétraction des testicules.

2. Retard de la puberté

Administrer 4 000 à 5 000 unités USP trois fois par semaine, pendant six à huit semaines, avec un intervalle de deux à trois semaines entre les séries de traitement.

3. Nanisme (hypophysaire)

Administrer 1 000 à 5 000 unités USP trois fois par semaine.

4. Eunuchoidisme hypogonadotrope

Administrer 4 000 à 5 000 unités USP trois fois par semaine, pendant six à huit semaines, avec un intervalle de deux à trois semaines entre les séries de traitement.

5. Hypogonadisme (après la maturité sexuelle)

Administrer 4 000 à 5 000 unités USP trois fois par semaine, pendant six à huit semaines, avec un intervalle de deux à trois semaines entre les séries de traitement.

Femme

1. Déclenchement de l'ovulation

(Pour la posologie de gonadotrophine, consulter les renseignements posologiques fournis avec la préparation.)

Administrer 5 000 à 10 000 unités USP un jour après la dernière dose de gonadotrophine.

2. Avortements (habituels)

Administrer 1 000 à 2 000 unités USP ou plus, une ou plusieurs fois par jour, en association avec d'autres mesures thérapeutiques reconnues tant que le risque d'avortement n'est pas passé.

3. Hémorragie (fonctionnelle) peu abondante et peu fréquente

Oligoménorrhée, aménorrhée (primaire et secondaire) et syndrome de Frohlich : voir la posologie des cas de stérilité fonctionnelle.

4. Stérilité fonctionnelle

Administrer 500 à 1 000 unités USP de Gonadotrophine chorionique pour injection, USP, tous les jours, du 15^e au 24^e jour du cycle; ou administrer 1 500 unités USP tous les deux jours, trois fois en tout, le 16^e, 18^e et 20^e jour du cycle.

ADMINISTRATION

La Gonadotrophine chorionique pour injection, USP est destinée UNIQUEMENT À L'ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE OU SOUS-CUTANÉE.

Préparation de la solution : À l'aide d'une seringue, aspirer l'air stérile renfermé dans la fiole qui contient la préparation lyophilisée de Gonadotrophine chorionique pour injection, puis l'injecter dans la fiole qui contient le diluant. Aspirer jusqu'à 10 mL de diluant (voir tableau plus bas) et l'injecter dans la fiole de Gonadotrophine chorionique pour injection; agiter doucement jusqu'à reconstitution complète.

Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration. Ne pas injecter le produit reconstitué en cas de décoloration ou s'il contient des particules.

La Gonadotrophine chorionique pour injection peut être reconstituée en y ajoutant la quantité nécessaire de diluant pour obtenir la dose requise.

Tableau de reconstitution et d'administration		
Dose désirée (unités)	Options de volume de diluant (mL)	Volume pour injection (mL)
10 000	10	10
	5	5
	2,5	2,5
	1,0	1,0
5 000	10	5
	5	2,5
	2,5	1,25
4 000	10	4
	5	2
	2,5	1
2 000	10	2
	5	1
	2,5	0,5
1 000	10	1
	5	0,5

CONSERVATION

La Gonadotrophine chorionique pour injection, USP est une poudre stérile lyophilisée à conserver à température ambiante contrôlée (à moins de 25 °C) jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Une fois reconstituée, la solution doit être réfrigérée (entre 2 et 8 °C) et utilisée dans les 30 jours.

Une fiole de Gonadotrophine chorionique pour injection, USP contient :

10 000 unités de gonadotrophine chorionique USP; 100 mg de mannitol; phosphate monobasique de sodium et phosphate dibasique de sodium pour régler le pH. De plus, après reconstitution avec le diluant fourni (eau bactériostatique pour injection, USP contenant 0,9 % d'alcool benzylique), chaque fiole contient 0,9 % d'alcool benzylique.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

C25021 Chaque emballage contient une fiole de Gonadotrophine chorionique pour injection, USP (10 000 unités USP) et une fiole à doses multiples de 10 mL de diluant stérile (eau bactériostatique pour injection, USP contenant 0,9 % d'alcool benzylique).

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA

Une division d'Abaxis BioScience, Inc.

Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724