

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pregnyl 5000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pregnyl è costituito da polvere liofilizzata e solvente per soluzione iniettabile.

Il principio attivo di Pregnyl è la gonadotropina corionica umana (hCG), ottenuta dalle urine di donne gravide, con attività luteinizzante.

Un flaconcino contiene 5000 UI di gonadotropina corionica umana (hCG).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare. La polvere è bianca, secca. Il solvente è una soluzione acquosa trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nella donna:

- induzione dell'ovulazione nei casi di infertilità dovuta ad anovulazione o a mancata maturazione del follicolo;
- preparazione dei follicoli al prelievo, nel corso della applicazione di programmi di iperstimolazione ovarica controllata;
- supporto alla fase luteinica.

Nell'uomo:

- ipogonadismo ipogonadotropo (anche alcuni casi di dispermia idiopatica hanno mostrato di rispondere positivamente al trattamento con gonadotropina).

Nei pazienti pediatrici maschi:

- ritardo puberale associato a deficit della funzione gonadotropica dell'ipofisi;
- criptorchidismo non dovuto ad ostruzione anatomica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia nella donna:

- induzione dell'ovulazione nei casi di infertilità dovuta ad anovulazione o a mancata maturazione del follicolo:
di norma una iniezione di 5000-10000 UI di Pregnyl per completare il trattamento con un preparato a base di FSH;
- preparazione dei follicoli al prelievo, nel corso della applicazione di programmi di iperstimolazione ovarica controllata:
di norma una iniezione di 5000-10000 UI di Pregnyl per completare il trattamento con un preparato a base di FSH;
- supporto alla fase luteinica:
2 – 3 iniezioni ripetute, ciascuna delle quali con 1500-3000 UI di Pregnyl, nei 9 giorni successivi all'ovulazione o al trasferimento dell'embrione.

Posologia nell'uomo:

- ipogonadismo ipogonadotropo:

1500 UI di Pregnyl 2-3 volte a settimana. Se il problema principale è l'infertilità, la dose di Pregnyl deve essere somministrata in associazione con un preparato a base di FSH (alla dose di 75 UI), giornalmente o 2-3 volte a settimana. Questo trattamento deve essere protratto per almeno 3 mesi prima che si registri un miglioramento della spermatogenesi. Durante il trattamento deve essere sospesa l'eventuale terapia sostitutiva con testosterone.

Il miglioramento della spermatogenesi, una volta ottenuto, può essere mantenuto in alcuni casi con l'impiego della sola gonadotropina corionica umana.

Posologia nei pazienti pediatrici maschi:

- ritardo puberale associato a deficit della funzione gonadotropica dell'ipofisi:

1500 UI 2-3 volte a settimana, per almeno 6 mesi;

- criptorchidismo, non dovuto ad ostruzione anatomica:

nei bambini oltre i sei anni di età: 1500 UI 2 volte a settimana per 6 settimane.

Se necessario, il trattamento può essere ripetuto.

Modo di somministrazione

Il preparato si ricostituisce aggiungendo il solvente alla polvere liofilizzata. La soluzione ricostituita di Pregnyl deve essere somministrata lentamente per iniezione intramuscolare.

4.3 Controindicazioni

In uomini e donne:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).
- Tumori ormonosessuali-dipendenti, accertati o sospetti, quali carcinoma ovarico, mammario e uterino nella donna e prostatico o mammario nell'uomo.
- Tumore dell'ipotalamo e dell'ipofisi.
- Insufficienza gonadica primitiva.

Ulteriori nelle donne:

- Malformazioni degli organi riproduttivi incompatibili con la gravidanza.
- Tumori fibroidi dell'utero incompatibili con la gravidanza.
- Sanguinamenti vaginali anomali (non mestruali) senza causa nota/diagnosticata.
- Anamnesi positiva per cisti ovariche o ingrandimento di cisti ovariche non correlate a Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In uomini e donne:

Reazioni di ipersensibilità:

- Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, sia locali che generalizzate, anafilassi e angioedema. Se si sospetta una reazione di ipersensibilità, sospendere Pregnyl e valutare altre potenziali cause dell'evento (vedere paragrafo 4.3).

Generali:

- i pazienti devono essere valutati per la presenza di endocrinopatie non gonadiche non controllate (per esempio disordini della tiroide, del corticosurrene o dell'ipofisi) e deve essere somministrato un trattamento appropriato.

- Pur non essendo stato riportato alcun caso di contaminazione virale associato alla somministrazione di gonadotropine estratte da urine umane, il rischio di trasmissione di agenti patogeni conosciuti o sconosciuti non può essere totalmente escluso.
- Pregnyl non deve essere usato per ridurre il peso corporeo. L'hCG non ha alcun effetto sul metabolismo dei grassi, sulla distribuzione del grasso o sull'appetito.

Nelle donne:

Gravidanza multipla:

- dopo induzione dell'ovulazione con preparati contenenti gonadotropine, vi è un aumentato rischio di gravidanze multiple;

Gravidanza ectopica:

- le donne non fertili sottoposte a Tecniche di Riproduzione Assistita (*Assisted Reproductive Technology* - ART) hanno un'aumentata incidenza di gravidanze ectopiche. È quindi importante avere conferma che la gravidanza sia intrauterina, con una precoce valutazione ecografica;

Gravidanza non portata a termine:

- l'incidenza di gravidanze non portate a termine nelle donne sottoposte ad ART è più elevata che nella popolazione normale;

Malformazioni congenite:

- l'incidenza di malformazioni congenite dopo tecniche di riproduzione assistita può essere leggermente più alta rispetto a quella dopo concepimenti spontanei. Si pensa che questa incidenza leggermente più alta sia da mettere in relazione con le differenti caratteristiche genitoriali (per esempio età della madre, caratteristiche dello sperma) e con la più alta incidenza di gestazioni multiple conseguenti a tecniche di riproduzione assistita. Non ci sono indicazioni che l'uso di gonadotropine durante tecniche di riproduzione assistita sia associato ad un aumentato rischio di malformazioni congenite.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS):

- L'OHSS è un evento medico distinto dall'ingrossamento ovarico non complicato. I segni e i sintomi clinici dell'OHSS di grado lieve e moderato sono dolore addominale, nausea, diarrea, aumento del volume ovarico da lieve a moderato e cisti ovariche. L'OHSS grave può essere potenzialmente letale. I segni e i sintomi clinici dell'OHSS grave sono cisti ovariche di grandi dimensioni, dolore addominale acuto, ascite, versamento pleurico, idrotorace, dispnea, oliguria, alterazioni ematologiche e aumento del peso. In rari casi, può svilupparsi tromboembolia venosa o arteriosa in associazione all'OHSS. In associazione con l'OHSS sono state riportate anche transitorie anomalie nelle analisi di laboratorio della funzionalità epatica indicative di disfunzione epatica con o senza variazioni morfologiche nella biopsia epatica.

L'OHSS può essere causata dalla somministrazione dell'hCG e dalla gravidanza (hCG endogena).

L'OHSS precoce si manifesta di solito entro 10 giorni dalla somministrazione dell'hCG e può essere associata a un'eccessiva risposta ovarica alla stimolazione con gonadotropine. L'OHSS tardiva si manifesta più di 10 giorni dopo la somministrazione dell'hCG, in seguito ai cambi ormonali correlati alla gravidanza. A causa del rischio di sviluppo dell'OHSS, le pazienti devono essere monitorate per almeno due settimane dopo la somministrazione dell'hCG.

Donne con fattori di rischio noti per un'elevata risposta ovarica possono essere particolarmente predisposte allo sviluppo di OHSS nel corso e a seguito del trattamento con Pregnyl. Per le donne sottoposte al loro primo ciclo di stimolazione ovarica, per le quali i fattori di rischio sono noti solo in parte, si raccomanda un attento monitoraggio per segni e sintomi precoci di OHSS.

Per ridurre il rischio di OHSS, è necessario eseguire valutazioni ecografiche dello sviluppo follicolare prima del trattamento e a intervalli regolari nel corso del trattamento. Può essere utile anche la concomitante determinazione dei livelli sierici di estradiolo. Nell'ART il rischio di OHSS aumenta con 18 o più follicoli di diametro pari o superiore a 11 mm. Quando il numero totale di follicoli è pari o superiore a 30, si consiglia di sospendere la somministrazione dell'hCG.

Per ridurre il rischio di OHSS possono essere prese in considerazione le seguenti misure, in base alla risposta ovarica:

- sospendere l'ulteriore stimolazione con una gonadotropina per 3 giorni al massimo (coasting);
- sospendere il trattamento con l'hCG e annullare il ciclo di trattamento;
- somministrare una dose di hCG urinario inferiore a 10.000 UI per attivare la maturazione finale dell'ovocita, ad esempio, 5.000 UI di hCG urinario o 250 microgrammi di rec-hCG (pari a circa 6.500 UI di hCG urinario);
- annullare il trasferimento di embrioni freschi e criopreservare gli embrioni;
- evitare la somministrazione di hCG per il supporto della fase luteale.

L'aderenza al regime posologico e al ciclo di trattamento raccomandato di Pregnyl e l'attento monitoraggio della risposta ovarica sono importanti per ridurre il rischio di OHSS. Se si sviluppa l'OHSS, deve essere implementata e seguita una gestione standard e appropriata dell'OHSS.

Torsione ovarica:

- Dopo il trattamento con gonadotropine, compreso Pregnyl, è stata riportata torsione ovarica. La torsione ovarica può essere correlata ad altre condizioni, come OHSS, gravidanza, precedente chirurgia addominale, storia pregressa di torsione ovarica e cisti ovariche precedenti o in atto. Il danno alle ovaie causato da un ridotto afflusso di sangue può essere limitato da una diagnosi precoce e da una immediata detorsione.

Complicazioni vascolari:

- In seguito al trattamento con gonadotropine, compreso Pregnyl, sono stati riportati eventi tromboembolici sia associati che non associati a OHSS. La trombosi intravascolare, che può insorgere nei vasi venosi o arteriosi, può dar luogo ad un ridotto afflusso di sangue agli organi vitali o alle estremità. Le donne con fattori di rischio generalmente riconosciuti per la trombosi, come anamnesi personale o familiare, grave obesità o trombofilia, possono avere un aumentato rischio di eventi tromboembolici venosi o arteriosi, durante o in seguito al trattamento con gonadotropine. In queste donne i benefici del trattamento IVF devono essere soppesati rispetto ai rischi. Deve essere notato, comunque, che anche la stessa gravidanza porta ad un aumento del rischio di trombosi.

Esami medici:

Per un periodo massimo di 10 giorni successivi alla somministrazione di Pregnyl, il test di gravidanza può dare un risultato falso positivo.

Nell'uomo:

Formazione di anticorpi:

- La somministrazione dell'hCG può provocare la formazione di anticorpi nei confronti dell'hCG. In rari casi, ciò può dare luogo ad un trattamento non efficace.

Il trattamento con hCG provoca un aumento della produzione di androgeni. Pertanto:

- i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, latente o manifesta, insufficienza renale, ipertensione, epilessia o emicrania (o storia di queste malattie) debbono essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica, poiché l'aumento della produzione di androgeni può occasionalmente provocare un aggravamento o una recrudescenza di queste patologie.

Nei pazienti pediatrici maschi:

- la gonadotropina corionica umana deve essere impiegata con cautela nei soggetti prepuberi per evitare la prematura chiusura delle epifisi o un precoce sviluppo sessuale. Il grado di maturazione scheletrica deve essere controllato regolarmente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni di Pregnyl con altri medicinali non sono state studiate; interazioni con i medicinali di uso comune non possono pertanto essere escluse.

Dopo la somministrazione, Pregnyl può interferire per un periodo di tempo fino a dieci giorni con la determinazione immunologica dell'hCG serico e urinario, portando ad un test di gravidanza falso positivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Pregnyl non deve essere usato nel corso della gravidanza.

Allattamento

Pregnyl non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pregnyl non ha effetti sullo stato di vigilanza e sulla capacità di concentrazione.

4.8 Effetti indesiderati

La somministrazione intramuscolare o sottocutanea di Pregnyl può determinare reazioni localizzate al sito di iniezione, la maggioranza delle quali sono di natura lieve e transitoria. Raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità generalizzate (Vedi paragrafo 4.4). La sindrome da iperstimolazione ovarica indesiderata è un potenziale effetto collaterale grave del Pregnyl.

Le reazioni avverse osservate sono presentate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: eruzioni cutanee generalizzate o febbre.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: reazioni allergiche, per la maggior parte localizzate al sito di iniezione, come dolore e rash, ma anche diffuse, come eruzione cutanea e febbre. Reazioni di ipersensibilità generalizzate (vedere paragrafo 4.4), soprattutto dolore e/o eruzione cutanea alla sede di iniezione.

Nella donna:

Patologie vascolari

Raro: tromboembolismo è stato associato con la terapia FSH/hCG, di solito associato con sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) grave (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: idrotorace, come complicazione di una sindrome da iperstimolazione ovarica grave.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale e sintomi gastrointestinali come nausea e diarrea, in relazione ad una OHSS lieve.

Non nota: ascite, come complicazione di una OHSS grave.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Iperstimolazione ovarica indesiderata, sindrome da iperstimolazione ovarica lieve (comune) o grave (raro) (vedere paragrafo 4.4).

OHSS lieve: Mammelle doloranti
ingrossamento delle ovaie da lieve a moderato
cisti ovariche
dolore addominale
sintomi gastrointestinali come nausea, diarrea e gonfiore.

OHSS grave: grosse cisti ovariche (predisposte alla rottura)
dolore addominale acuto
ascite
aumento del peso
idrotorace
in rari casi, il tromboembolismo è stato associato con la terapia FSH/hCG.

I sintomi descritti non sono sempre associati all'OHSS.

Esami diagnostici

Aumento di peso come caratteristica della sindrome da iperstimolazione ovarica grave.

Nell'uomo:

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: ritenzione di acqua e sodio; questo effetto è conseguente ad una eccessiva produzione di ormoni androgeni.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: il trattamento con gonadotropina corionica umana può provocare ginecomastia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

È stato dimostrato che la tossicità dei preparati a base di gonadotropine ottenute dalle urine di donna è molto bassa. Ciononostante, è possibile che un dosaggio molto elevato di hCG comporti una sindrome da iperstimolazione ovarica (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Gonadotropine ed altri stimolanti dell'ovulazione, gonadotropine.
Codice ATC: G03GA01

Pregnyl contiene gonadotropina corionica umana (hCG), la quale ha attività LH, indispensabile per la normale crescita e maturazione dei gameti femminili e maschili, e per la steroidogenesi gonadica.

Nella donna:

Pregnyl viene usato come sostituto del picco di LH endogeno che si verifica a metà del ciclo mestruale al fine di indurre la fase finale della maturazione follicolare che porta all'ovulazione. Pregnyl viene somministrato anche come sostituto dell'LH endogeno durante la fase luteinica.

Nell'uomo:

Pregnyl viene usato per la stimolazione delle cellule di Leydig al fine di promuovere la produzione di testosterone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli plasmatici massimi di hCG vengono raggiunti all'incirca 6 ore dopo la somministrazione di una dose unica di hCG.

La gonadotropina corionica umana viene metabolizzata per l'80% circa, soprattutto a livello dei reni.

Dopo somministrazione i.m., l'emivita apparente di eliminazione è di circa 2 giorni.

Sulla base della posologia raccomandata e dei dati relativi alla emivita di eliminazione è molto improbabile che si verifichi accumulo di hCG nell'organismo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessuna informazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ciascun flaconcino di Pregnyl da 5000 UI contiene: sodio carbossimetilcellulosa; mannitolo; sodio fosfato bibasico anidro; sodio fosfato monobasico anidro.

Ciascun flaconcino di solvente contiene: sodio cloruro (9 mg) e acqua per preparazioni iniettabili (1 mL).

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Nelle condizioni di conservazione previste, Pregnyl ha un periodo di validità di 30 mesi.

Pregnyl può essere utilizzato sino alla data di scadenza indicata sulla confezione.

Dal momento che il flaconcino, una volta aperto, non può essere richiuso in modo tale da garantire la sterilità del contenuto, il contenuto del flaconcino deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare al buio in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore da 2 mL per la polvere liofilizzata; flaconcino di vetro incolore da 1 mL per il solvente.

I flaconcini di polvere liofilizzata contengono 5000 UI di gonadotropina corionica umana (hCG).

I flaconcini di solvente contengono 9 mg di sodio cloruro e 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

I flaconcini di polvere liofilizzata e i flaconcini di solvente sono riposti in un contenitore termostampato inserito a sua volta in un astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione).

Non usare nel caso in cui la soluzione contenga particelle o non sia limpida.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss (Paesi Bassi)

Rappresentante per l'Italia:

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flaconcino di polvere 5000 UI + 1 flaconcino di solvente 1 mL A.I.C. n. 033717051

3 flaconcini di polvere 5000 UI + 3 flaconcini di solvente 1 mL A.I.C. n. 033717048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 1999

Data del rinnovo più recente: dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO