

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ovitrelle 250 microgrammi/0,5 mL, soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 250 microgrammi di coriognadotropina alfa* (equivalenti a circa 6.500 UI) in 0,5 mL soluzione.

*coriognadotropina umana ricombinante, r-hCG, prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione limpida incolore o giallo pallida.

Il pH della soluzione è $7,0 \pm 0,3$, l'osmolalità è 250-400 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ovitrelle è indicato nel trattamento di:

- Donne adulte sottoposte a superovulazione in preparazione a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro (IVF): Ovitrelle viene somministrato per indurre la maturazione finale del follicolo e la luteinizzazione dopo la stimolazione della crescita follicolare.
- Donne adulte anovulatorie o oligo-ovulatorie: Ovitrelle viene somministrato per indurre l'ovulazione e la luteinizzazione in donne anovulatorie o oligo-ovulatorie dopo la stimolazione della crescita follicolare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ovitrelle deve essere eseguito sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di problemi di fertilità.

Posologia

La dose massima è 250 microgrammi. Deve essere utilizzato il seguente schema terapeutico:

- Donne sottoposte a superovulazione in preparazione a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro (IVF):

Somministrare il contenuto di una siringa preriempita di Ovitrelle (250 microgrammi) da 24 a 48 ore dopo l'ultima somministrazione di ormone follicolo-stimolante (FSH) o gonadotropina umana della menopausa (HMG), al raggiungimento della stimolazione ottimale della crescita follicolare.

- Donne anovulatorie o oligo-ovulatorie:

Somministrare il contenuto di una siringa preriempita di Ovitrelle (250 microgrammi) da 24 a 48 ore dopo che è stata raggiunta la stimolazione ottimale della crescita follicolare. Si raccomanda la

paziente di avere rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno dell'iniezione di Ovitrelle che il giorno successivo.

Popolazioni speciali

Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di Ovitrelle nelle pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ovitrelle nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo. L'autosomministrazione di Ovitrelle deve essere eseguita solo da pazienti adeguatamente istruite e che possano avvalersi della consulenza di un esperto.

Ovitrelle è esclusivamente per uso singolo.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumori dell'ipotalamo o della ghiandola pituitaria
- Ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico
- Emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- Carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella
- Gravidanza extrauterina avvenuta nei tre mesi precedenti
- Disordini tromboembolici in atto
- Insufficienza ovarica primitiva
- Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- Fibromi uterini incompatibili con la gravidanza
- Postmenopausa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento, deve essere studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni alla gravidanza. In particolare, le pazienti devono essere esaminate per verificare la presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia e tumori dell'ipofisi o dell'ipotalamo, e devono essere sottoposte a terapia specifica.

Non esiste esperienza clinica con Ovitrelle nel trattamento di altre patologie (come insufficienza del corpo luteo o patologie maschili); pertanto, Ovitrelle non è indicato per il trattamento di tali patologie.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS*)

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione ovarica sono soggette ad un aumentato rischio di sviluppo della OHSS dovuta allo sviluppo follicolare multiplo.

La sindrome da iperstimolazione ovarica può divenire un evento avverso serio, caratterizzato da grandi cisti ovariche che possono facilmente rompersi, aumento di peso, dispnea, oliguria o dalla presenza di ascite, all'interno di un quadro clinico di disfunzione circolatoria. In casi rari, l'OHSS grave può essere complicata da emoperitoneo, distress respiratorio acuto, torsione ovarica e tromboembolismo.

Per minimizzare il rischio di OHSS, si raccomanda di eseguire, prima del trattamento e a intervalli regolari durante di esso, il monitoraggio ecografico dello sviluppo follicolare e/o la determinazione dei livelli sierici di estradiolo. Nell'anovulazione, il rischio di OHSS è aumentato in presenza di livelli sierici di estradiolo >1.500 pg/mL (5.400 pmol/L) e di più di 3 follicoli di diametro uguale o superiore a 14 mm. Nelle tecniche di riproduzione assistita, il rischio di OHSS aumenta in presenza di livelli sierici di estradiolo >3.000 pg/mL (11.000 pmol/L) e di 18 o più follicoli di diametro maggiore o uguale a 11 mm.

L'OHSS dovuta a eccessiva risposta ovarica può essere evitata sospendendo la somministrazione della hCG. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, quali livelli sierici di estradiolo >5.500 pg/mL (20.000 pmol/L) e/o in presenza di 30 o più follicoli in totale, si raccomanda di sospendere la somministrazione di hCG e di avvisare la paziente di astenersi dai rapporti sessuali o di usare metodi contraccettivi di barriera per almeno 4 giorni.

Gravidanze multiple

In pazienti che si sottopongono a induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze e di nascite multiple (principalmente gemellari) è maggiore rispetto ai concepimenti naturali. Il rischio di gravidanze multiple a seguito di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti.

Il rispetto della dose di Ovitrelle raccomandata, del regime di somministrazione e un attento monitoraggio della terapia minimizzerà il rischio di OHSS e di gravidanze multiple.

Aborto

Il tasso di aborto, sia nelle pazienti anovulatorie sia in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, è più alto di quello riscontrato nella popolazione normale ma paragonabile ai tassi osservati in donne con altri problemi di infertilità.

Gravidanze ectopiche

Poiché le donne non fertili che si sottopongono a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technologies*, ART) e, in particolare, all'IVF, spesso presentano anomalie delle tube, l'incidenza di gravidanze ectopiche può risultare superiore. È importante confermare precocemente per via ecografica che la gravidanza è intrauterina ed escludere che sia extrauterina.

Malformazioni congenite

L'incidenza di malformazioni congenite in seguito ad ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Si ritiene che ciò sia dovuto a caratteristiche parentali (ad es. età della madre, caratteristiche dello sperma) e alla maggiore incidenza di gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne con fattori di rischio generalmente riconosciuti per gli eventi tromboembolici, come l'anamnesi personale o familiare, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o comparsa di tali eventi. In queste donne, i benefici della somministrazione di gonadotropina devono essere valutati rispetto ai rischi. Va osservato, tuttavia, che la stessa gravidanza, così come l'OHSS, comportano un aumento del rischio di eventi tromboembolici, quali embolia polmonare, ictus ischemico o infarto miocardico.

Interferenza con test sierologici o sulle urine

Dopo la somministrazione, Ovitrelle può interferire con il saggio immunologico per la determinazione dell'hCG sierico o urinario fino a 10 giorni dopo la somministrazione, ciò può comportare un test di gravidanza falso positivo.

Le pazienti devono essere messe al corrente di tale rischio.

Altre informazioni

Durante la terapia con Ovitrelle è possibile una lieve stimolazione della tiroide di cui non si conosce la rilevanza clinica.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi specifici d'interazione tra Ovitrelle ed altri medicinali, tuttavia non sono state riportate interazioni significative con altri medicinali durante la terapia con hCG.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono indicazioni per l'uso di Ovitrelle durante la gravidanza. Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Non sono stati eseguiti studi di riproduzione negli animali con coriogonadotropina alfa (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Allattamento

Ovitrelle non è indicato durante l'allattamento. Non vi sono dati relativi all'escrezione della coriogonadotropina alfa nel latte.

Fertilità

L'uso di Ovitrelle è indicato per il trattamento della infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

Si ritiene che Ovitrelle non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici comparativi con diversi dosaggi di Ovitrelle, sono state rilevate le seguenti reazioni avverse associate a Ovitrelle in maniera dose-dipendente: OHSS, vomito e nausea. L'OHSS è stata osservata in circa il 4% delle pazienti trattate con Ovitrelle. L'OHSS di grado severo è stata riportata in meno dello 0,5% delle pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia relativa alla frequenza utilizzata di seguito: 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

Molto raro: reazioni di ipersensibilità di grado da lieve a grave, comprendenti reazioni anafilattiche e shock anafilattico

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, irritabilità, irrequietezza

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolismo, solitamente associato a OHSS grave

Patologie gastrointestinali

Comune: vomito, nausea, dolore addominale

Non comune: diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: reazioni cutanee reversibili di grado lieve, manifestatesi come rash

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: OHSS di grado lieve o moderato

Non comune: OHSS grave, dolore mammario

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stanchezza, reazione al sito di iniezione.

Gravidanza ectopica, torsione ovarica e altre complicanze sono state riportate nelle pazienti dopo la somministrazione di hCG. Si ritiene si tratti di effetti concomitanti correlati alle tecniche di riproduzione assistita.

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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti gli effetti di un sovradosaggio da Ovitrelle. Tuttavia è possibile che un sovradosaggio di Ovitrelle induca una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA08

Meccanismo d'azione

Ovitrelle è un medicinale a base di coriogonadotropina alfa, prodotto con tecniche di DNA ricombinante. Condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'hCG urinario. La gonadotropina corionica si lega, sulle cellule ovariche della teca (e della granulosa) ad un recettore transmembranario che condivide con l'ormone luteinizzante: il recettore LH/CG.

Effetti farmacodinamici

La principale attività farmacodinamica nella donna consiste nella ripresa della meiosi ovocitaria, nella rottura del follicolo (ovulazione), nella formazione del corpo luteo e nella produzione di progesterone e di estradiolo da parte del corpo luteo.

Nella donna la gonadotropina corionica agisce come un surrogato del picco dell'ormone luteinizzante che induce l'ovulazione.

Ovitrelle viene utilizzato per indurre la maturazione follicolare finale e la luteinizzazione precoce a seguito dell'uso di medicinali che stimolano la crescita follicolare.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici comparativi la somministrazione di una dose di 250 microgrammi di Ovitrelle risultava egualmente efficace di 5.000 UI e 10.000 UI di hCG urinario nell'indurre la maturazione follicolare finale e la luteinizzazione precoce nel corso di tecniche di riproduzione assistita, e parimenti efficace a 5.000 UI di hCG urinario nell'induzione dell'ovulazione.

Ad oggi, non vi sono indicazioni sullo sviluppo di anticorpi a Ovitrelle negli esseri umani. L'esposizione ripetuta a Ovitrelle è stata studiata solo in pazienti di sesso maschile. Nelle donne, l'indagine clinica nelle indicazioni: tecniche di riproduzione assistita (ART) e anovulazione, è stata limitata ad un ciclo di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, la coriogonadotropina alfa si distribuisce nel comparto dei fluidi extracellulari con una emivita di distribuzione di circa 4,5 ore. Il volume di distribuzione allo stadio di equilibrio e la clearance totale sono, rispettivamente, 6 l e 0,2 l/h. Non vi sono indicazioni di una differente metabolizzazione ed escrezione della coriogonadotropina alfa rispetto all'hCG endogeno.

Dopo somministrazione sottocutanea, la coriogonadotropina alfa viene eliminata dall'organismo con un'emivita terminale di circa 30 ore, la biodisponibilità assoluta è di circa il 40%.

Uno studio comparativo ha dimostrato la bioequivalenza tra la formulazione di liofilizzato e la formulazione liquida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati eseguiti studi sul potenziale cancerogeno. Ciò è giustificato, data la natura proteica della sostanza attiva ed i risultati negativi dei test di genotossicità.

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Metionina
Polossamero 188
Acido fosforico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità per 24 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Conservare nella confezione originale. Nel periodo di validità del prodotto, la soluzione può essere conservata per 30 giorni a temperatura non superiore a 25°C senza essere nuovamente posta in frigorifero. In questo caso, trascorso tale periodo di 30 giorni, la soluzione, se non utilizzata, deve essere gettata.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I) contenente 0,5 mL di soluzione, con tappo dello stantuffo (gomma di alobutile), stantuffo (plastica) e ago per iniezione (inossidabile) – confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.
Solo per uso singolo.

L'autosomministrazione di Ovitrelle deve essere eseguita solo da pazienti adeguatamente istruite e che possano avvalersi della consulenza di un esperto.

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/165/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 febbraio 2001

Data del rinnovo più recente: 02 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ovitrelle 250 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna penna preriempita contiene 250 microgrammi di coriognadotropina alfa* (equivalenti a circa 6.500 UI).

* coriognadotropina umana ricombinante, r-hCG, prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

Il pH della soluzione è $7,0 \pm 0,3$, la sua osmolalità è 250-400 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ovitrelle è indicato nel trattamento di:

- Donne adulte sottoposte a superovulazione in preparazione a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro (IVF): Ovitrelle viene somministrato per indurre la maturazione finale del follicolo e la luteinizzazione dopo la stimolazione della crescita follicolare.
- Donne adulte anovulatorie o oligo-ovulatorie: Ovitrelle viene somministrato per indurre l'ovulazione e la luteinizzazione in donne anovulatorie o oligo-ovulatorie dopo la stimolazione della crescita follicolare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ovitrelle deve essere eseguito sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di problemi di fertilità.

Posologia

La dose massima è 250 microgrammi. Deve essere utilizzato il seguente schema terapeutico:

- Donne sottoposte a superovulazione in preparazione a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione *in vitro* (IVF):

Somministrare il contenuto di una penna preriempita di Ovitrelle (250 microgrammi) da 24 a 48 ore dopo l'ultima somministrazione di un ormone follicolo-stimolante (FSH) o una gonadotropina umana della menopausa (HMG), al raggiungimento della stimolazione ottimale della crescita follicolare.

- Donne anovulatorie o oligo-ovulatorie:

Somministrare il contenuto di una penna preriempita di Ovitrelle (250 microgrammi) da 24 a 48 ore dopo che è stata raggiunta la stimolazione ottimale della crescita follicolare. Si raccomanda la paziente di avere rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno dell'iniezione di Ovitrelle che il giorno successivo.

Popolazioni speciali

Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di Ovitrelle nelle pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ovitrelle nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo. L'autosomministrazione di Ovitrelle deve essere eseguita solo da pazienti adeguatamente istruite e che possano avvalersi della consulenza di un esperto.

Ovitrelle è esclusivamente per uso singolo.

Per le istruzioni sulla somministrazione mediante penna preriempita, vedere paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'uso" fornite nella confezione.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumori dell'ipotalamo o della ghiandola pituitaria
- Ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico
- Emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- Carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella
- Gravidanza extrauterina avvenuta nei tre mesi precedenti
- Disordini tromboembolici in atto
- Insufficienza ovarica primitiva
- Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- Fibromi uterini incompatibili con la gravidanza
- Postmenopausa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento, deve essere studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni alla gravidanza. In particolare, le pazienti devono essere esaminate per verificare la presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia e tumori dell'ipofisi o dell'ipotalamo, e devono essere sottoposte a terapia specifica.

Non esiste esperienza clinica con Ovitrelle nel trattamento di altre patologie (come insufficienza del corpo luteo o patologie maschili); pertanto, Ovitrelle non è indicata per il trattamento di tali patologie.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS*)

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione ovarica sono soggette ad un aumentato rischio di sviluppo della OHSS dovuta allo sviluppo follicolare multiplo.

L'OHSS può divenire un evento avverso serio, caratterizzato da grandi cisti ovariche che possono facilmente rompersi, aumento di peso, dispnea, oliguria o dalla presenza di ascite, all'interno di un quadro clinico di disfunzione circolatoria. In casi rari, l'OHSS grave può essere complicata da emoperitoneo, distress respiratorio acuto, torsione ovarica e tromboembolismo.

Per minimizzare il rischio di OHSS, si raccomanda di eseguire, prima del trattamento e a intervalli regolari durante di esso, il monitoraggio ecografico dello sviluppo follicolare e/o la determinazione dei livelli sierici di estradiolo. Nell'anovulazione, il rischio di OHSS è aumentato in presenza di livelli sierici di estradiolo >1.500 pg/mL (5.400 pmol/L) e di più di 3 follicoli di diametro uguale o superiore a 14 mm. Nelle tecniche di riproduzione assistita, il rischio di OHSS aumenta in presenza di livelli

sierici di estradiolo >3.000 pg/mL (11.000 pmol/L) e di 18 o più follicoli di diametro maggiore o uguale a 11 mm.

L'OHSS dovuta a eccessiva risposta ovarica può essere evitata sospendendo la somministrazione della hCG. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, quali livelli sierici di estradiolo >5.500 pg/mL (20.000 pmol/L) e/o in presenza di 30 o più follicoli in totale, si raccomanda di sospendere la somministrazione di hCG e di avvisare la paziente di astenersi dai rapporti sessuali o di usare metodi contraccettivi di barriera per almeno 4 giorni.

Gravidanze multiple

In pazienti che si sottopongono a induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze e di nascite multiple (principalmente gemellari) è maggiore rispetto ai concepimenti naturali. Il rischio di gravidanze multiple a seguito di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti.

Il rispetto della dose di Ovitrelle raccomandata, del regime di somministrazione e un attento monitoraggio della terapia minimizzerà il rischio di OHSS e di gravidanze multiple.

Aborto

Il tasso di aborto, sia nelle pazienti anovulatorie sia in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, è più alto di quello riscontrato nella popolazione normale ma paragonabile ai tassi osservati in donne con altri problemi di infertilità.

Gravidanze ectopiche

Poiché le donne non fertili che si sottopongono a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technologies*, ART) e, in particolare, all'IVF, spesso presentano anomalie delle tube, l'incidenza di gravidanze ectopiche può risultare superiore. È importante confermare precocemente per via ecografica che la gravidanza è intrauterina ed escludere che sia extrauterina.

Malformazioni congenite

L'incidenza di malformazioni congenite in seguito ad ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Si ritiene che ciò sia dovuto a caratteristiche parentali (ad es. età della madre, caratteristiche dello sperma) e alla maggiore incidenza di gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne con fattori di rischio generalmente riconosciuti per gli eventi tromboembolici, come l'anamnesi personale o familiare, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o comparsa di tali eventi. In queste donne, i benefici della somministrazione di gonadotropina devono essere valutati rispetto ai rischi. Va osservato, tuttavia, che la stessa gravidanza, così come l'OHSS, comportano un aumento del rischio di eventi tromboembolici, quali embolia polmonare, ictus ischemico o infarto miocardico.

Interferenza con test sierologici o sulle urine

Dopo la somministrazione, Ovitrelle può interferire con il saggio immunologico per la determinazione dell'hCG sierico o urinario fino a 10 giorni dopo la somministrazione, ciò può comportare un test di gravidanza falso positivo.

Le pazienti devono essere messe al corrente di tale rischio.

Altre informazioni

Durante la terapia con Ovitrelle è possibile una lieve stimolazione della tiroide di cui non si conosce la rilevanza clinica.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi specifici d'interazione tra Ovitrelle ed altri medicinali, tuttavia non sono state riportate interazioni significative con altri medicinali durante la terapia con hCG.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono indicazioni per l'uso di Ovitrelle durante la gravidanza. Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Non sono stati eseguiti studi di riproduzione negli animali con coriogonadotropina alfa (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Allattamento

Ovitrelle non è indicato durante l'allattamento. Non vi sono dati relativi all'escrezione della coriogonadotropina alfa nel latte.

Fertilità

L'uso di Ovitrelle è indicato per il trattamento della infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

Si ritiene che Ovitrelle non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici comparativi con diversi dosaggi di Ovitrelle, sono state rilevate le seguenti reazioni avverse associate a Ovitrelle in maniera dose-dipendente: OHSS, vomito e nausea. L'OHSS è stata osservata in circa il 4% delle pazienti trattate con Ovitrelle. L'OHSS di grado severo è stata riportata in meno dello 0,5% delle pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia relativa alla frequenza utilizzata di seguito: 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

Molto raro: reazioni di ipersensibilità di grado da lieve a grave, comprendenti reazioni anafilattiche e shock anafilattico

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, irritabilità, irrequietezza

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolismo, solitamente associato a OHSS grave

Patologie gastrointestinali

Comune: vomito, nausea, dolore addominale

Non comune: diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: reazioni cutanee reversibili di grado lieve, manifestatesi come rash

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: OHSS di grado lieve o moderato

Non comune: OHSS grave, dolore mammario

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stanchezza, reazione al sito di iniezione.

Gravidanza ectopica, torsione ovarica e altre complicanze sono state riportate nelle pazienti dopo la somministrazione di hCG. Si ritiene si tratti di effetti concomitanti correlati alle tecniche di riproduzione assistita.

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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti gli effetti di un sovradosaggio da Ovitrelle. Tuttavia è possibile che un sovradosaggio di Ovitrelle induca una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA08

Meccanismo d'azione

Ovitrelle è un medicinale a base di coriogonadotropina alfa, prodotto con tecniche di DNA ricombinante. Condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'hCG urinario. La gonadotropina corionica si lega, sulle cellule ovariche della teca (e della granulosa) ad un recettore transmembranario che condivide con l'ormone luteinizzante: il recettore LH/CG.

Effetti farmacodinamici

La principale attività farmacodinamica nella donna consiste nella ripresa della meiosi ovocitaria, nella rottura del follicolo (ovulazione), nella formazione del corpo luteo e nella produzione di progesterone e di estradiolo da parte del corpo luteo.

Nella donna la gonadotropina corionica agisce come un surrogato del picco dell'ormone luteinizzante che induce l'ovulazione.

Ovitrelle viene utilizzato per indurre la maturazione follicolare finale e la luteinizzazione precoce a seguito dell'uso di medicinali che stimolano la crescita follicolare.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici comparativi la somministrazione di una dose di 250 microgrammi di Ovitrelle risultava egualmente efficace di 5.000 UI e 10.000 UI di hCG urinario nell'indurre la maturazione follicolare finale e la luteinizzazione precoce nel corso di tecniche di riproduzione assistita, e parimenti efficace a 5.000 UI di hCG urinario nell'induzione dell'ovulazione.

Ad oggi, non vi sono indicazioni sullo sviluppo di anticorpi a Ovitrelle negli esseri umani. L'esposizione ripetuta a Ovitrelle è stata studiata solo in pazienti di sesso maschile. Nelle donne, l'indagine clinica nelle indicazioni: tecniche di riproduzione assistita (ART) e anovulazione, è stata limitata ad un ciclo di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, la coriogonadotropina alfa si distribuisce nel comparto dei fluidi extracellulari con una emivita di distribuzione di circa 4,5 ore. Il volume di distribuzione allo stadio di equilibrio e la clearance totale sono, rispettivamente, 6 l e 0,2 l/h. Non vi sono indicazioni di una differente metabolizzazione ed escrezione della coriogonadotropina alfa rispetto all'hCG endogeno.

Dopo somministrazione sottocutanea, la coriogonadotropina alfa viene eliminata dall'organismo con un'emivita terminale di circa 30 ore, la biodisponibilità assoluta è di circa il 40%.

Uno studio comparativo ha dimostrato la bioequivalenza tra la formulazione di liofilizzato e la formulazione liquida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati eseguiti studi sul potenziale cancerogeno. Ciò è giustificato, data la natura proteica della sostanza attiva ed i risultati negativi dei test di genotossicità.

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Metionina
Disodio fosfato diidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Polossamero 188
Acido fosforico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia da 3 mL (vetro di tipo I con tappo dello stantuffo in gomma di bromobutile e capsula di chiusura di alluminio con gomma di bromobutile), premontata in una penna preriempita. Ciascuna penna preriempita contiene 0,5 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da 1 penna preriempita e 1 ago per iniezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere le “Istruzioni per l’uso” fornite nella confezione.

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida. Usare una sola volta ciascun ago e ciascuna penna.

L’autosomministrazione di Ovitrelle deve essere eseguita solo da pazienti adeguatamente istruite e che possano avvalersi della consulenza di un esperto.

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

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/165/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 febbraio 2001

Data del rinnovo più recente: 02 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Merck Serono S.A.
Zone Industrielle de l'Ourietta
1170 Aubonne
Svizzera

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).