

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Puregon 150 UI/0,18 mL soluzione iniettabile  
Puregon 300 UI/0,36 mL soluzione iniettabile  
Puregon 600 UI/0,72 mL soluzione iniettabile  
Puregon 900 UI/1,08 mL soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Puregon 150 UI/0,18 mL soluzione iniettabile

Una cartuccia contiene un dosaggio netto totale di 150 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante (FSH) in 0,18 mL di soluzione acquosa. La soluzione iniettabile contiene il principio attivo beta follitropina, prodotto attraverso ingegneria genetica da una linea cellulare ovarica di criceto cinese (chinese hamster ovary – CHO) in concentrazione di 833 UI/mL di soluzione acquosa. Questo dosaggio corrisponde a 83,3 microgrammi di proteina/mL (bioattività specifica *in vivo* corrispondente a circa 10.000 UI FSH / mg di proteina).

### Puregon 300 UI/0,36 mL soluzione iniettabile

Una cartuccia contiene un dosaggio netto totale di 300 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante (FSH) in 0,36 mL di soluzione acquosa. La soluzione iniettabile contiene il principio attivo beta follitropina, prodotto attraverso ingegneria genetica da una linea cellulare ovarica di criceto cinese (chinese hamster ovary – CHO) in concentrazione di 833 UI/mL di soluzione acquosa. Questo dosaggio corrisponde a 83,3 microgrammi di proteina/mL (bioattività specifica *in vivo* corrispondente a circa 10.000 UI FSH / mg di proteina).

### Puregon 600 UI/0,72 mL soluzione iniettabile

Una cartuccia contiene un dosaggio netto totale di 600 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante (FSH) in 0,72 mL di soluzione acquosa. La soluzione iniettabile contiene il principio attivo beta follitropina, prodotto attraverso ingegneria genetica da una linea cellulare ovarica di criceto cinese (chinese hamster ovary – CHO) in concentrazione di 833 UI/mL di soluzione acquosa. Questo dosaggio corrisponde a 83,3 microgrammi di proteina/mL (bioattività specifica *in vivo* corrispondente a circa 10.000 UI FSH / mg di proteina).

### Puregon 900 UI/1,08 mL soluzione iniettabile

Una cartuccia contiene un dosaggio netto totale di 900 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante (FSH) in 1,08 mL di soluzione acquosa. La soluzione iniettabile contiene il principio attivo beta follitropina, prodotto attraverso ingegneria genetica da una linea cellulare ovarica di criceto cinese (chinese hamster ovary – CHO) in concentrazione di 833 UI/mL di soluzione acquosa. Questo dosaggio corrisponde a 83,3 microgrammi di proteina/mL (bioattività specifica *in vivo* corrispondente a circa 10.000 UI FSH / mg di proteina).

### Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 10 mg di alcol benzilico per mL.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione limpida e incolore.

In cartucce, destinata ad essere impiegata con un dispositivo a penna.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Nelle donne adulte:*

Puregon è indicato nel trattamento dell'infertilità femminile nelle seguenti condizioni cliniche:

- Anovulazione (inclusa la sindrome policistica dell'ovaio, PCOS) in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- Iperstimolazione controllata delle ovaie, per indurre lo sviluppo di follicoli multipli, nei protocolli di riproduzione assistita [per es. fecondazione in vitro/trasferimento dell'embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI)].

*Negli uomini adulti:*

- Insufficiente spermatogenesi da ipogonadismo ipogonadotropo.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Puregon deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei problemi della fertilità.

La prima iniezione con Puregon deve essere effettuata sotto diretto controllo medico.

#### Posologia

##### *Dosaggio nella donna*

Esistono nello stesso soggetto e tra soggetti diversi notevoli variazioni nella risposta delle ovaie alle gonadotropine esogene. Questo rende impossibile definire uno schema di dosaggio unico. Le dosi pertanto devono essere aggiustate individualmente secondo la risposta ovarica.

Questo richiede una valutazione ecografica dello sviluppo follicolare. Può essere utile anche la concomitante determinazione dei livelli sierici di estradiolo.

Quando si impiega il dispositivo a penna, si deve tenere presente che la penna è un dispositivo di precisione, il quale rilascia esattamente la dose caricata. È stato dimostrato che, rispetto ad una siringa tradizionale, con il dispositivo a penna viene somministrato in media un 18% in più di FSH. Ciò può essere di particolare importanza quando si usano alternativamente un dispositivo a penna ed una siringa convenzionale durante lo stesso ciclo di trattamento. In modo particolare, quando si passa da una siringa a un dispositivo a penna possono essere necessari piccoli aggiustamenti del dosaggio per evitare di somministrare una dose troppo elevata.

Sulla base dei risultati di studi clinici comparativi, si raccomanda di somministrare un dosaggio totale di Puregon più basso per un periodo di trattamento più corto rispetto a quello generalmente impiegato per l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare, ma anche per ridurre il rischio di iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

L'esperienza clinica con Puregon si basa su un periodo sino a tre cicli terapeutici per entrambe le indicazioni. L'insieme delle esperienze con la IVF indica che, di norma, il grado di successo del trattamento rimane invariato durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire progressivamente.

- Anovulazione

In generale, è consigliato uno schema sequenziale di trattamento che inizia con la somministrazione giornaliera di 50 UI di Puregon almeno per 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata fino a che la crescita del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo indicano un'adeguata risposta farmacodinamica. Un incremento giornaliero dei livelli di estradiolo del 40-100% è considerato ottimale. La dose giornaliera è somministrata fino a quando non si raggiungono condizioni pre-ovulatorie, cioè fin quando non vi è evidenza ecografica di un follicolo dominante di almeno 18 mm di diametro e/o quando i livelli plasmatici di estradiolo non sono saliti a 300-900 picogrammi/mL (1.000-3.000 pmol/L). Di solito, per ottenere questa condizione sono sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon è allora interrotta e l'ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). Se il numero di follicoli

maturati è troppo elevato o se i livelli di estradiolo aumentano troppo rapidamente, cioè più del doppio ogni giorno, per 2 o 3 giorni consecutivi di estradiolo, la dose giornaliera deve essere ridotta. Dal momento che follicoli con diametro superiore a 14 mm possono esitare in gravidanza, più follicoli pre-ovulatori di diametro superiore a 14 mm comportano il rischio di gravidanze multiple. In questo caso la hCG non deve essere somministrata ed il concepimento deve essere evitato allo scopo di prevenire gravidanze multiple.

- Iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita

Esistono numerosi protocolli di stimolazione. Viene raccomandata una dose iniziale di 100-225 UI, almeno per i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente, in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento che vanno da 75 a 375 UI per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo.

Puregon può essere somministrato da solo oppure, per prevenire una luteinizzazione precoce, in associazione con un agonista o antagonista del GnRH. Quando si usa un agonista del GnRH potrebbe essere necessaria una dose totale maggiore di Puregon per ottenere un'adeguata risposta follicolare.

La risposta ovarica è controllata mediante valutazione ecografica. Può essere utile anche la concomitante determinazione dei livelli sierici di estradiolo. Quando la valutazione ecografica indica la presenza di almeno 3 follicoli di 16-20 mm di diametro e vi è prova di una buona risposta dell'estradiolo (livelli plasmatici di circa 300-400 picogrammi/mL (1.000-1.300 pmol/L) per ciascun follicolo con un diametro superiore a 18 mm), la fase finale di maturazione dei follicoli è indotta somministrando hCG. Il prelievo degli ovociti è eseguito 34-35 ore più tardi.

#### *Dosaggio nell'uomo*

Puregon deve essere somministrato alla dose di 450 UI/settimana, preferibilmente suddivise in 3 dosi da 150 UI, in concomitanza con la somministrazione di hCG. Il trattamento con Puregon e hCG deve essere continuato almeno per 3-4 mesi prima che si possa osservare un miglioramento nella spermatogenesi. Per valutare la risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale da 4 a 6 mesi dopo l'inizio del trattamento. Se il paziente non risponde entro questo periodo di tempo, la terapia combinata può essere continuata; l'attuale esperienza clinica indica che per ottenere la spermatogenesi può essere necessario un trattamento fino a 18 mesi o oltre.

#### *Popolazione pediatrica*

Non è appropriato l'uso di Puregon nella popolazione pediatrica per le indicazioni approvate.

#### Modo di somministrazione

Puregon soluzione iniettabile in cartucce è stato sviluppato per l'impiego con Puregon Pen e deve essere somministrato per via sottocutanea. L'iniezione deve essere eseguita in siti alterni, per prevenire la lipoatrofia.

L'iniezione di Puregon mediante la penna può essere praticata dal paziente purché adeguatamente istruito dal medico.

### **4.3 Controindicazioni**

#### *Per gli uomini e per le donne*

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumori dell'ovaio, della mammella, dell'utero, del testicolo, dell'ipofisi o dell'ipotalamo.
- Insufficienza primaria delle gonadi.

#### *Inoltre, per le donne*

- Sanguinamento vaginale del quale non sia stata posta diagnosi.
- Cisti ovariche od ingrossamento ovarico non dovuti a sindrome policistica ovarica (PCOS).
- Malformazioni degli organi riproduttivi incompatibili con la gravidanza.
- Tumori fibroidi dell'utero incompatibili con la gravidanza.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Reazioni di ipersensibilità agli antibiotici

- Puregon può contenere tracce di streptomicina e/o neomicina. Questi antibiotici possono causare reazioni di ipersensibilità in persone sensibili.

##### Valutazione dell'infertilità prima di iniziare il trattamento

- Prima di iniziare il trattamento, deve essere adeguatamente valutata l'infertilità di coppia. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare la presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia e tumori ipofisari o ipotalamici e devono essere sottoposte ad un trattamento specifico appropriato.

##### *Nelle donne*

##### Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

La OHSS è un evento medico distinto dall'ingrossamento delle ovaie non complicato. I segni clinici ed i sintomi di una lieve e moderata OHSS sono dolore addominale, nausea, diarrea, aumento di volume delle ovaie da lieve a moderato e cisti ovariche. Una grave OHSS può mettere in pericolo la vita. I segni clinici ed i sintomi di una grave OHSS sono grosse cisti ovariche, dolore addominale acuto, ascite, effusione pleurica, idrotorace, dispnea, oliguria, anomalie ematologiche ed aumento del peso. In rari casi tromboembolia venosa o arteriosa può verificarsi in associazione con la OHSS. In associazione con la OHSS sono state riportate anche anomalie transitorie dei test di funzionalità epatica, indicative di disfunzione epatica con o senza modificazioni morfologiche della biopsia epatica.

La OHSS può essere causata dalla somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG) e dalla gravidanza (hCG endogena). Una precoce OHSS in genere si manifesta entro 10 giorni dopo la somministrazione di hCG e può essere associata ad un'eccessiva risposta ovarica alla stimolazione gonadotropinica. Una tardiva OHSS si manifesta più di 10 giorni dopo la somministrazione di hCG, in conseguenza dei cambiamenti ormonali con la gravidanza. A causa del rischio di sviluppare una OHSS, i pazienti devono essere monitorati per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Le donne che presentano fattori di rischio riconosciuti per un'elevata risposta ovarica possono essere particolarmente inclini allo sviluppo di OHSS durante o dopo il trattamento con Puregon. Per le donne al primo ciclo di stimolazione ovarica, per le quali i fattori di rischio sono solo parzialmente noti, si raccomanda una stretta osservazione per i primi segni e sintomi della OHSS.

Seguire la pratica clinica corrente per ridurre il rischio di OHSS durante l'utilizzo di Tecniche di Riproduzione Assistita (ART). L'aderenza alla dose e al regime di trattamento raccomandati per Puregon nonché l'attento monitoraggio della risposta ovarica sono importanti per ridurre il rischio di OHSS. Per monitorare il rischio di OHSS devono essere effettuate valutazioni ecografiche dello sviluppo follicolare prima del trattamento e ad intervalli regolari durante il trattamento; può essere utile anche la determinazione concomitante dei livelli sierici di estradiolo. Nella ART c'è un aumento del rischio di OHSS con 18 o più follicoli di 11 o più mm di diametro.

Se si sviluppa la OHSS, deve essere messa in atto e seguita una gestione standard ed appropriata della OHSS.

##### Gravidanza multipla

Gravidanze e nascite multiple sono state segnalate per tutti i trattamenti con gonadotropine, incluso il Puregon. Gestazioni multiple, specialmente quelle ad elevato numero, portano ad un aumento del

rischio di esiti avversi materni (gravidanza e complicazioni del parto) e perinatali (basso peso alla nascita). Per le donne anovulatorie sottoposte ad induzione dell'ovulazione, il monitoraggio dello sviluppo follicolare con l'ecografia transvaginale può essere di aiuto nel determinare se continuare o meno il ciclo al fine di ridurre il rischio di gravidanze multiple. Può essere utile anche la concomitante determinazione dei livelli sierici di estradiolo. Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere avvisate dei potenziali rischi di nascite multiple.

Nelle donne sottoposte alle procedure delle tecnologie di riproduzione assistita (ART), il rischio di una gravidanza multipla è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti. Quando usate per un ciclo di induzione dell'ovulazione, un appropriato(i) aggiustamento(i) della dose di FSH dovrebbe(ero) prevenire lo sviluppo di follicoli multipli.

#### Gravidanza ectopica

Le donne non fertili sottoposte a ART, hanno un aumento dell'incidenza di gravidanze ectopiche. È pertanto importante confermare precocemente, mediante ecografia, che si tratta di gravidanza intrauterina.

#### Aborto spontaneo

La percentuale di interruzioni di gravidanza nelle donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita è più elevata rispetto a quella nella popolazione normale.

#### Complicazioni vascolari

Sono stati segnalati eventi tromboembolici, sia in associazione che senza associazione alla OHSS, dopo trattamento con gonadotropine, incluso il Puregon. La trombosi intravascolare, che può avere origine nei vasi venosi o arteriosi, può dar luogo ad una riduzione del flusso sanguigno agli organi vitali o alle estremità. Nelle donne che presentano fattori di rischio generalmente riconosciuti per eventi tromboembolici, quali storia personale o familiare, grave obesità o trombofilia, il trattamento con gonadotropine, compreso il Puregon, può aumentare ulteriormente questo rischio. In queste donne i benefici della somministrazione di gonadotropine, compreso il Puregon, devono essere soppesati nei confronti dei rischi. Si deve tuttavia ricordare che la gravidanza stessa può determinare un aumento del rischio di trombosi.

#### Malformazioni congenite

L'incidenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente più elevata rispetto a quella osservata dopo concepimento spontaneo. Ciò si pensa che sia dovuto a differenze nelle caratteristiche dei genitori (ad es. età della madre, caratteristiche dello sperma) e a gestazioni multiple.

#### Torsione ovarica

È stata segnalata torsione ovarica dopo trattamento con gonadotropine, incluso il Puregon. La torsione ovarica può essere associata ad altri fattori di rischio come OHSS, gravidanza, precedenti interventi chirurgici addominali, storia pregressa di torsione ovarica, pregressa o presente cisti ovarica ed ovaie policistiche. Il danno ovarico causato da un ridotto apporto sanguigno può essere limitato da una precoce diagnosi e da una immediata detorsione.

#### Neoplasie ovariche e altre neoplasie dell'apparato riproduttivo

Vi sono state segnalazioni di neoplasie ovariche e di altre neoplasie dell'apparato riproduttivo, sia benigne che maligne, in donne che sono state sottoposte a regimi di trattamento multipli per il trattamento dell'infertilità. Non è stato stabilito se il trattamento con gonadotropine aumenti o no il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

#### Altre condizioni mediche

Prima di iniziare il trattamento con Puregon devono essere valutate le condizioni mediche che controindicano la gravidanza.

*Negli uomini*

Insufficienza testicolare primaria

Negli uomini elevati livelli di FSH endogeno sono indicativi di insufficienza testicolare primaria. Tali pazienti non rispondono alla terapia con Puregon/hCG.

Alcol benzilico

Alcol benzilico può causare reazioni anafilattoidi.

Grandi quantità di alcol benzilico possono causare acidosi metabolica, devono essere adottate precauzioni speciali quando si prescrive Puregon a donne in gravidanza o in allattamento e a pazienti con malattia epatica e malattia renale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè essenzialmente “senza sodio”.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'uso concomitante di Puregon e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Dopo la soppressione ipofisaria provocata con un agonista del GnRH, per ottenere un'adeguata risposta follicolare può essere necessaria una dose più alta di Puregon.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Fertilità

Puregon è usato nel trattamento delle donne sottoposte a induzione ovarica o iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita. Nell'uomo Puregon è usato per il trattamento della insufficiente spermatogenesi da ipogonadismo ipogonadotropo. Per posologia e modo di somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

Gravidanza

L'uso di Puregon durante la gravidanza non è indicato. In caso di esposizione involontaria durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti ad escludere un effetto teratogeno dell'FSH ricombinante. Tuttavia, ad oggi, non è stato riportato alcun effetto malformativo particolare. Nessun effetto teratogeno è stato osservato negli studi sull'animale.

Allattamento

Non ci sono informazioni disponibili dagli studi clinici o dagli studi sugli animali sulla escrezione di beta follitropina nel latte materno. È improbabile che la beta follitropina venga escreta nel latte umano a causa del suo alto peso molecolare. Se la beta follitropina fosse escreta nel latte umano, sarebbe degradata nel tratto intestinale del lattante. La beta follitropina può influenzare la produzione latte.

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

Puregon non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'uso clinico di Puregon per via intramuscolare o sottocutanea può provocare reazioni locali al sito di iniezione (3% di tutti i pazienti trattati). La maggior parte di queste reazioni locali è di natura moderata e transitoria. Reazioni generalizzate di ipersensibilità sono state osservate più raramente (0,2% circa di tutti i pazienti trattati con beta follitropina).

*Trattamento delle donne:*

Nel 4% circa delle donne trattate con beta follitropina in studi clinici sono stati riportati segni e sintomi relativi alla sindrome da iperstimolazione ovarica (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse correlate a questa sindrome comprendono dolore e/o congestione pelvica, dolore e/o distensione addominale, disturbi al seno e ingrossamento delle ovaie.

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse di beta follitropinari riportate negli studi clinici in donne, secondo la Classificazione per sistemi e organi e la frequenza; comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Distensione addominale Dolore addominale
	Non comune	Fastidio addominale Costipazione Diarrea Nausea
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	OHSS Dolore pelvico
	Non comune	Disturbi al seno <sup>1</sup> Metrorragia Cisti ovarica Ingrossamento ovarico Torsione ovarica Ingrossamento uterino Emorragia vaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni del sito d'iniezione <sup>2</sup>
	Non comune	Reazione di ipersensibilità generalizzata <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Disturbi al seno includono dolorabilità, dolore e/o congestione e dolore del capezzolo

<sup>2</sup> Reazioni locali al sito di iniezione includono: bruciore, dolore, rossore, gonfiore e prurito

<sup>3</sup> Reazione di ipersensibilità generalizzata include: eritema, orticaria, eruzione cutanea e prurito.

Inoltre sono stati segnalati gravidanza ectopica, aborto e gravidanze multiple. Questi sono considerati correlati alla ART o alla successiva gravidanza.

In casi rari, tromboembolia è stata associata con la terapia beta follitropina/hCG. Ciò è stato anche riportato durante il trattamento con altre gonadotropine.

#### *Trattamento degli uomini:*

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse di beta follitropinari riportate negli studi clinici in uomini (30 pazienti trattati), secondo la Classificazione per sistemi e organi e la frequenza; comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza<sup>1</sup></b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Acne Eruzione cutanea
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Cisti epididimale Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazione del sito di iniezione <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Reazioni avverse che sono riportate una volta sola sono elencate come comuni perché una singola segnalazione alza la frequenza sopra l'1%.

<sup>2</sup> Le reazioni locali al sito di iniezione comprendono indurimento e dolore.

#### 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 disponibili dati sulla tossicità acuta di Puregon nella specie umana; tuttavia, in studi condotti negli animali è stato dimostrato che la tossicità acuta di Puregon e dei preparati a base di gonadotropine urinarie è molto bassa. Un dosaggio eccessivamente elevato di FSH può portare all'iperstimolazione delle ovaie (vedere paragrafo 4.4).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03G A06.

Puregon contiene FSH ricombinante. Esso è prodotto da una linea di cellule ovariche di criceto cinese modificate con subunità geniche di FSH umano, con tecnica del DNA ricombinante. La sequenza amino-acidica primaria è identica a quella dell'FSH naturale umano. È noto che vi sono piccole differenze nella catena glucidica.

#### Meccanismo d'azione

L'FSH è indispensabile per la normale crescita e maturazione dei follicoli e per la steroidogenesi gonadica. Nella donna, la quantità di FSH è critica per l'inizio e la durata dello sviluppo follicolare e conseguentemente per il numero e la coordinazione temporale dei follicoli che raggiungeranno la maturità. Puregon può dunque essere usato per stimolare lo sviluppo follicolare e per favorire la produzione steroidea, in casi selezionati di alterata funzione gonadica.

Inoltre Puregon può essere usato per provocare lo sviluppo di più follicoli in programmi di riproduzione assistita, per esempio fecondazione *in vitro*/trasferimento dell'embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI). Il trattamento con Puregon è generalmente seguito da somministrazione di hCG per indurre la fase conclusiva della maturazione follicolare, la ripresa della meiosi e la rottura del follicolo.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici di comparazione tra FSH ricombinante (beta follitropina) e FSH urinario per la stimolazione controllata delle ovaie in donne partecipanti a protocolli di Tecniche di Riproduzione Assistita (*Assisted Reproduction Technology* ART) e per l'induzione dell'ovulazione (vedere tabelle 1 e 2 sottostanti), Puregon è stato più efficace rispetto al FSH urinario in termini di minore dose totale e più breve periodo di trattamento necessari a provocare la maturazione follicolare.

Per la stimolazione ovarica controllata, Puregon ha determinato un più alto numero di ovociti recuperati ad una più bassa dose totale e con un più breve periodo di trattamento quando confrontato al FSH urinario.

Tabella 1: Risultati dello studio 37.608 (studio randomizzato, comparativo, di confronto tra la sicurezza e l'efficacia di Puregon rispetto al FSH urinario nella stimolazione ovarica controllata).

	<b>Puregon (n = 546)</b>	<b>FSH urinario (n = 361)</b>
Numero medio di ovociti recuperati	10,84*	8,95
Dose totale media (numero di fiale da 75 UI)	28,5*	31,8
Durata media di stimolazione FSH (giorni)	10,7*	11,3

\* Le differenze tra i 2 gruppi sono state statisticamente significative ( $p < 0,05$ ).

Per l'induzione dell'ovulazione, Puregon ha determinato una più bassa dose media totale e una più breve durata media di trattamento rispetto al FSH urinario.

Tabella 2: Risultati dello studio 37.609 (studio randomizzato, comparativo, di confronto tra la sicurezza e l'efficacia di Puregon rispetto al FSH urinario nell'induzione dell'ovulazione).

	<b>Puregon (n = 105)</b>	<b>FSH urinario (n = 66)</b>
Numero medio dei follicoli $\geq 12$ mm	3,6*	2,6
$\geq 15$ mm	2,0	1,7
$\geq 18$ mm	1,1	0,9
Dose totale media (IU) <sup>a</sup>	750*	1.035
Durata media di trattamento (giorni) <sup>a</sup>	10,0*	13,0

\* Le differenze tra i 2 gruppi sono state statisticamente significative ( $p < 0,05$ ).

<sup>a</sup> Limitato alle donne con ovulazione indotta (Puregon, n = 76; FSH urinario, n = 42).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea di Puregon, la concentrazione massima di FSH è raggiunta entro circa 12 ore. A causa del prolungato rilascio dal sito di iniezione e dell'emivita di eliminazione di circa 40 ore (12-70 ore), i livelli di FSH rimangono elevati per 24-48 ore. Dato il valore relativamente elevato dell'emivita di eliminazione, dopo somministrazioni ripetute dello stesso dosaggio le concentrazioni plasmatiche di FSH sono approssimativamente 1,5-2,5 volte più alte rispetto a quelle che si hanno dopo somministrazione unica. Questo aumento contribuisce al raggiungimento di livelli terapeutici di FSH.

La biodisponibilità assoluta di Puregon somministrato per via sottocutanea è di circa il 77%.

### Distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione

Essendo l'FSH ricombinante molto simile dal punto di vista biochimico all'FSH urinario umano, esso è distribuito, metabolizzato ed escreto allo stesso modo.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione unica di Puregon nel ratto non ha indotto effetti tossici significativi. Negli studi sulla somministrazione ripetuta nel ratto (2 settimane) e nel cane (13 settimane) di dosi fino a 100 volte la dose massima nella specie umana, Puregon non ha provocato effetti tossici significativi. Puregon non ha mostrato potere mutageno sia nel test di Ames sia nel test di aberrazione cromosomica con linfociti umani *in vitro*.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Puregon soluzione iniettabile contiene:

Saccarosio

Sodio citrato

L-metionina

Polisorbato 20

Alcol benzilico

Acqua per preparazioni iniettabili.

Per aggiustare il pH può essere aggiunto idrossido di sodio e/o acido cloridrico.

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

Una volta forato con l'ago il disco di gomma della cartuccia, il prodotto deve essere conservato per un massimo di 28 giorni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno.

Per comodità del paziente, Puregon può essere conservato dal paziente stesso a temperature non superiori ai 25°C per un solo periodo non superiore ai 3 mesi.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

#### Puregon 150 UI/0,18 mL soluzione iniettabile

0,18 mL di soluzione in cartuccia da 1,5 mL (vetro tipo I) con un pistone di gomma grigia ed una ghiera di alluminio con un disco di gomma.

Confezione da 1 cartuccia e 3 aghi da utilizzare con Puregon Pen.

Le cartucce contengono un minimo 225 UI di attività FSH in 0,270 mL di soluzione acquosa, sufficienti per una dose totale netta di 150 UI.

#### Puregon 300 UI/0,36 mL soluzione iniettabile

0,36 mL di soluzione in cartuccia da 1,5 mL (vetro tipo I) con un pistone di gomma grigia ed una ghiera di alluminio con un disco di gomma.

Confezione da 1 cartuccia e 6 aghi da utilizzare con Puregon Pen.

Le cartucce contengono un minimo 400 UI di attività FSH in 0,480 mL di soluzione acquosa, sufficienti per una dose totale netta di 300 UI.

#### Puregon 600 UI/0,72 mL soluzione iniettabile

0,72 mL di soluzione in cartuccia da 1,5 mL (vetro tipo I) con un pistone di gomma grigia ed una ghiera di alluminio con un disco di gomma.

Confezione da 1 cartuccia e 6 aghi da utilizzare con Puregon Pen.

Le cartucce contengono un minimo 700 UI di attività FSH in 0,840 mL di soluzione acquosa, sufficienti per una dose totale netta di 600 UI.

#### Puregon 900 UI/1,08 mL soluzione iniettabile

1,08 mL di soluzione in cartuccia da 1,5 mL (vetro tipo I) con un pistone di gomma grigia ed una ghiera di alluminio con un disco di gomma.

Confezione da 1 cartuccia e 9 aghi da utilizzare con Puregon Pen.

Le cartucce contengono un minimo 1.025 UI di attività FSH in 1,230 mL di soluzione acquosa, sufficienti per una dose totale netta di 900 UI.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non usare la soluzione nel caso siano presenti in essa particelle o qualora essa non risulti limpida.

Puregon soluzione iniettabile è destinata ad essere impiegata con Puregon Pen. Seguire attentamente le istruzioni per l'uso della penna.

Rimuovere le bolle d'aria dalla cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per l'uso della penna).

Le cartucce vuote non devono essere ricaricate.

Le cartucce di Puregon non sono progettate per consentire la miscelazione di qualunque altro farmaco nelle cartucce stesse.

Gettare gli aghi usati immediatamente dopo l'iniezione.

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 Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

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

Puregon 150 UI/0,18 mL soluzione iniettabile  
EU/1/96/008/040

Puregon 300 UI/0,36 mL soluzione iniettabile  
EU/1/96/008/038

Puregon 600 UI/0,72 mL soluzione iniettabile  
EU/1/96/008/039

Puregon 900 UI/1,08 mL soluzione iniettabile  
EU/1/96/008/041

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 maggio 1996  
Data del rinnovo più recente: 29 maggio 2006

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

GG mese AAAA

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(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss  
Veersemeer 4, 5347 JN Oss  
Paesi Bassi

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**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).