

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ovitrelle 250 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

* coriogonadotropina 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 (*Assisted Reproductive Technologies*, ART) come la fertilizzazione *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 (ART) come la fertilizzazione *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

- Ipersensibilità 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 correlate alla sindrome dell'ovaio policistico.
- Emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- Carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella
- Disordini tromboembolici in atto

Ovitrelle non deve essere usato in condizioni in cui non si può ottenere una risposta efficace, come:

- 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

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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 corticosurrenale, 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*)

Un determinato grado di ingrossamento ovarico è un effetto previsto della stimolazione ovarica controllata. È più comunemente osservato nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e di solito regredisce senza trattamento.

A differenza dell'ingrossamento ovarico senza complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con livelli crescenti di gravità. Comprende marcato ingrossamento ovarico, livello sierico elevato di steroidi sessuali e aumento della permeabilità vascolare che può comportare un accumulo di liquido nelle cavità peritoneali, pleuriche e, raramente, in quelle pericardiche.

Manifestazioni lievi di OHSS possono comprendere dolori addominali, distensione e fastidio addominale e ingrossamento ovarico. L'OHSS moderata può inoltre presentarsi con nausea, vomito, evidenza ecografica di ascite o di marcato ingrossamento ovarico.

L'OHSS severa inoltre include sintomi quali severo ingrossamento ovarico, aumento di peso, dispnea o oliguria. La valutazione clinica potrebbe rivelare segni quali ipovolemia, emococoncentrazione, squilibrio elettrolitico, ascite, effusioni pleuriche o insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, l'OHSS severa può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici, come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

Fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS includono l'età giovanile, la massa corporea magra, la sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in modo assoluto o in rapido aumento ed episodi precedenti di OHSS, numero elevato di follicoli ovarici in sviluppo e numero elevato di ovociti recuperati nei cicli di ART.

L'aderenza al dosaggio raccomandato di Ovitrelle e allo schema posologico può minimizzare il rischio di iperstimolazione ovarica. Per un'identificazione precoce dei fattori di rischio si consiglia il monitoraggio dei cicli di stimolazione tramite ecografie, e dosaggi dell'estradiolo.

Esistono evidenze che suggeriscono che hCG gioca un ruolo chiave nell'indurre l'OHSS e che la sindrome potrebbe essere più severa e più prolungata in caso di gravidanza. Per questo motivo, se si verificano segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di evitare la somministrazione di hCG e di consigliare alla paziente di astenersi dal coito o di utilizzare metodi contraccettivi di barriera per almeno 4 giorni.

Poiché l'OHSS potrebbe progredire rapidamente (entro 24 ore) o in diversi giorni e diventare un grave evento medico, le pazienti vanno seguite per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

L'OHSS lieve o moderata di solito si risolve spontaneamente. Se si verifica OHSS severa, si raccomanda di interrompere il trattamento con gonadotropine e di ospedalizzare la paziente e avviare una terapia appropriata.

Gravidanze multiple

Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è maggiore rispetto al concepimento naturale. Nella maggior parte dei casi i concepimenti multipli sono gemellari. Le gravidanze multiple, specialmente di ordine elevato, sono a maggiore rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple di ordine superiore, si raccomanda di monitorare attentamente la risposta ovarica. In pazienti sottoposte ad ART il rischio di gravidanza multipla è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo o indotto è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o ad ART, rispetto al concepimento naturale.

Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a maggiore rischio di gravidanza ectopica, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo, sia con trattamenti per l'infertilità. In questa popolazione è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche superiore dopo ART rispetto alla popolazione generale.

Malformazioni congenite

La prevalenza 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 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 gonadotropine 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.

Neoplasie dell'apparato riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

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.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "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. I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano alcun aumento del rischio di malformazioni o di tossicità fetale/neonatale. 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

Ovitrelle non altera o altera 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, è stata riscontrata OHSS in associazione a Ovitrelle in maniera dose-dipendente. 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 severo, comprendenti rash, reazioni anafilattiche e shock anafilattico

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolismo (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, nausea, vomito

Non comune: fastidio addominale, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: OHSS di grado lieve o moderato

Non comune: OHSS severa

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: reazione al sito di iniezione.

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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 luteinizante: 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 luteinizante 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 2 aghi per iniezione (uno di riserva).

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 Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

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

10/2021

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

Ovitrelle® 250 microgrammi soluzione iniettabile

in penna preriempita

Classe A - Nota 74 - RR

Prezzo al pubblico vigente

AIC 035188085/E

(1 penna preriempita + 2 aghi)

€ 43,20