

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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 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. Prima di usare la penna, leggere attentamente le istruzioni per l'uso.

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). Casi di reazioni anafilattiche (compresi quelli che hanno richiesto ospedalizzazione) sono stati riportati nel contesto post-marketing.

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 follitropina riportate negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing in donne, secondo la Classificazione per sistemi e organi e la frequenza; comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni anafilattiche
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 ¹ 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 ²
	Non comune	Reazione di ipersensibilità generalizzata ³

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

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

³ 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 follitropina riportate negli studi clinici in uomini (30 pazienti trattati) e nella sorveglianza post-marketing, secondo la Classificazione per sistemi e organi e la frequenza; comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza¹	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni anafilattiche
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 ²

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

² 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).

	Puregon (n = 546)	FSH urinario (n = 361)
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).

	Puregon (n = 105)	FSH urinario (n = 66)
Numero medio dei follicoli		
≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Dose totale media (IU) ^a	750*	1.035
Durata media di trattamento (giorni) ^a	10,0*	13,0

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

^a 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 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).

Un piccolo quantitativo di Puregon soluzione iniettabile può rimanere nella cartuccia dopo il completamento del trattamento con Puregon anche se tutte le dosi sono state somministrate correttamente. I pazienti devono essere istruiti a non provare ad utilizzare la restante soluzione di Puregon soluzione iniettabile per l'iniezione, ma a smaltire correttamente la cartuccia.

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

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

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

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, <https://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
Vollenhovermeer 2 5347 JV 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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

TESTO DELL'ASTUCCIO Puregon 300 UI/0,36 mL 1 cartuccia

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Puregon 300 UI/0,36 mL soluzione iniettabile
beta follitropina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Attività di 400 UI di FSH ricombinante/0,480 mL
Contenuto netto 300 UI

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri eccipienti: saccarosio, sodio citrato, L-metionina, polisorbato 20 e alcol benzilico in acqua per preparazioni iniettabili; idrossido di sodio e/o acido cloridrico per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 cartuccia

2 confezioni con 3 aghi per il dispositivo a penna

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo (s.c.)

Da usare esclusivamente con Puregon Pen.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**Conservazione presso il farmacista**

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

Conservazione presso il paziente

Ha due possibilità:

1. Conservare a 2°C – 8°C (in frigorifero). Non congelare.
 2. Conservare a temperatura uguale o inferiore a 25°C per un solo periodo non superiore ai 3 mesi.
- Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/008/038

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

TESTO DELL'ETICHETTA DELLA CARTUCCIA Puregon 300UI/0,36 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Puregon 300 UI/0,36 mL preparazione iniettabile
beta follitropina

s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,480 mL

6. ALTRO

Organon

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**TESTO DELL'ASTUCCIO Puregon 600 UI/0,72 mL 1 cartuccia****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Puregon 600 UI/0,72 mL soluzione iniettabile
beta follitropina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Attività di 700 UI di FSH ricombinante/0,840 mL
Contenuto netto 600 UI

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri eccipienti: saccarosio, sodio citrato, L-metionina, polisorbato 20 e alcol benzilico in acqua per preparazioni iniettabili; idrossido di sodio e/o acido cloridrico per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 cartuccia
2 confezioni con 3 aghi per il dispositivo a penna

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo (s.c.)
Da usare esclusivamente con Puregon Pen.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservazione presso il farmacista

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

Conservazione presso il paziente

Ha due possibilità:

1. Conservare a 2°C – 8°C (in frigorifero). Non congelare.
 2. Conservare a temperatura uguale o inferiore a 25°C per un solo periodo non superiore ai 3 mesi.
- Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/008/039

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

TESTO DELL'ETICHETTA DELLA CARTUCCIA Puregon 600UI/0,72 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Puregon 600 UI/0,72 mL preparazione iniettabile
beta follitropina

s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,840 mL

6. ALTRO

Organon

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**TESTO DELL'ASTUCCIO Puregon 900 UI/1,08 mL 1 cartuccia****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Puregon 900 UI/1,08 mL soluzione iniettabile
beta follitropina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Attività di 1.025 UI di FSH ricombinante/1,230 mL
Contenuto netto 900 UI

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri eccipienti: saccarosio, sodio citrato, L-metionina, polisorbato 20 e alcol benzilico in acqua per preparazioni iniettabili; idrossido di sodio e/o acido cloridrico per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 cartuccia
3 confezioni con 3 aghi per il dispositivo a penna

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo (s.c.)
Da usare esclusivamente con Puregon Pen.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**Conservazione presso il farmacista**

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

Conservazione presso il paziente

Ha due possibilità:

1. Conservare a 2°C – 8°C (in frigorifero). Non congelare.
2. Conservare a temperatura uguale o inferiore a 25°C per un solo periodo non superiore ai 3 mesi. Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/008/041

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

TESTO DELL'ETICHETTA DELLA CARTUCCIA Puregon 900UI/1,08 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Puregon 900 UI/1,08 mL preparazione iniettabile
beta follitropina

s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,230 mL

6. ALTRO

Organon

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Puregon 300 UI/0,36 mL soluzione iniettabile
Puregon 600 UI/0,72 mL soluzione iniettabile
Puregon 900 UI/1,08 mL soluzione iniettabile
beta follitropina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Puregon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Puregon
3. Come usare Puregon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Puregon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Puregon e a cosa serve

Puregon soluzione iniettabile contiene beta follitropina, un ormone conosciuto come ormone follicolo-stimolante (FSH).

L'FSH appartiene al gruppo delle gonadotropine, le quali ricoprono un ruolo importante nella fertilità e riproduzione umana. Nella donna, l'FSH è necessario per la crescita e la maturazione dei follicoli nelle ovaie. I follicoli sono piccole vescicole rotonde che contengono le cellule-uovo. Nell'uomo, l'FSH è necessario per la produzione dello sperma.

Puregon è usato nel trattamento dell'infertilità in una qualunque delle seguenti condizioni:

Donne

In donne che non ovulano e che non rispondono al trattamento con clomifene citrato, Puregon può essere impiegato per indurre l'ovulazione.

In donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, ivi comprese la fecondazione *in vitro* (IVF) ed altre metodiche, Puregon può indurre lo sviluppo di follicoli multipli.

Uomini

Negli uomini che presentano infertilità a causa di livelli ormonali bassi, Puregon può essere impiegato per la produzione dello sperma.

2. Cosa deve sapere prima di usare Puregon

Non usi Puregon

Se:

- è allergico alla beta follitropina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Puregon (elencati al paragrafo 6)

- ha un tumore dell'ovaio, della mammella, dell'utero, del testicolo o del cervello (ghiandola ipofisaria o ipotalamo)
- ha un'emorragia vaginale grave o irregolare di origine sconosciuta
- ha le ovaie che non funzionano perché ha una condizione chiamata insufficienza ovarica primaria
- ha cisti ovariche o ingrossamento delle ovaie non causato da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)
- ha malformazioni degli organi sessuali che rendano impossibile una gravidanza normale
- ha tumori fibroidi dell'utero che rendano impossibile una gravidanza normale
- è un uomo e non è fertile per una condizione chiamata insufficienza testicolare primaria.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Puregon se:

- ha avuto una reazione allergica ad alcuni antibiotici (neomicina e/o streptomicina)
- ha la ghiandola ipofisaria non sotto controllo o problemi ipotalamici
- ha una ridotta attività della ghiandola tiroidea (ipotiroidismo)
- ha le ghiandole surrenali che non funzionano correttamente (insufficienza corticosurrenalica)
- ha alti livelli di prolattina nel sangue (iperprolattinemia)
- ha qualsiasi altra condizione medica (per esempio, diabete, malattia cardiaca o qualsiasi altra malattia a lungo termine).

Se lei è una donna:

Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

Il medico controllerà regolarmente gli effetti del trattamento per essere in grado di scegliere la dose appropriata di Puregon giorno per giorno. Può, ad intervalli regolari, eseguire un esame ecografico delle ovaie. Il medico può anche controllare i livelli degli ormoni nel sangue. Questo è molto importante poiché una dose troppo alta di FSH può provocare complicazioni rare ma gravi in cui le ovaie vengono iperstimolate e la crescita dei follicoli diventa superiore alla norma. Questa grave condizione medica è chiamata sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). In rari casi, una grave OHSS può essere pericolosa per la vita. La OHSS causa improvviso accumulo di liquido nello stomaco e nelle aree del torace e può causare la formazione di coaguli di sangue. Chiami immediatamente il medico se nota un grave gonfiore addominale, dolore nell'area dello stomaco (addome), sensazione di malessere (nausea), vomito, aumento improvviso di peso dovuto ad accumulo di liquidi, diarrea, diminuzione dell'escrezione urinaria o problemi di respirazione (vedere anche paragrafo 4 sui Possibili effetti indesiderati).

→ Un regolare monitoraggio della risposta al trattamento con FSH aiuta a prevenire la iperstimolazione ovarica. Contatti il medico immediatamente se avverte dolori allo stomaco anche se ciò si verifica alcuni giorni dopo l'ultima iniezione.

Gravidanza multipla o difetti congeniti

Dopo trattamento con preparati a base di gonadotropine, vi è un'umentata possibilità di avere gravidanze multiple, anche quando è trasferito nell'utero soltanto un embrione. Gravidanze multiple conducono ad un aumentato rischio di salute sia per la madre che per i bambini nel primo periodo di vita. Inoltre gravidanze multiple e caratteristiche dei pazienti che si sottopongono a trattamento per la fertilità (ad es. età della donna, caratteristiche dello sperma, background genetico di entrambi i genitori) possono essere associate ad un aumento del rischio di difetti congeniti.

Complicazioni della gravidanza

Il rischio di una gravidanza fuori dall'utero (una gravidanza ectopica) è leggermente aumentato. Pertanto, il medico deve effettuare un esame ecografico precoce per escludere la possibilità di una gravidanza fuori dall'utero.

Nelle donne sottoposte a trattamento per sterilità la possibilità di un aborto può essere leggermente più elevata.

Coagulo di sangue (Trombosi)

Il trattamento con Puregon, come la stessa gravidanza, può aumentare il rischio di avere un coagulo di sangue (trombosi). La trombosi è la formazione di un coagulo di sangue in un vaso sanguigno.

I coaguli di sangue possono dar luogo a condizioni mediche gravi, come:

- blocco a livello dei polmoni (embolia polmonare)
- ictus
- attacco cardiaco
- problemi dei vasi del sangue (tromboflebite)
- mancanza del flusso del sangue (trombosi venosa profonda) che può provocare una perdita del braccio o della gamba.

Prima di iniziare il trattamento, parli con il medico, soprattutto:

- se è già al corrente di avere un'aumentata possibilità di avere una trombosi
- se ha avuto personalmente, o qualcuno dei familiari prossimi ha avuto, una trombosi
- se è molto sovrappeso.

Torsione ovarica

Dopo trattamento con gonadotropine, incluso il Puregon, si è verificata una torsione ovarica. La torsione ovarica è il contorcimento di un ovaio. Il contorcimento dell'ovaio potrebbe causare un'interruzione dell'afflusso di sangue all'ovaio.

Prima di iniziare ad usare questo medicinale, informi il medico se:

- ha mai avuto una sindrome da iperstimolazione ovarica OHSS
- è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza
- ha mai avuto un intervento chirurgico allo stomaco (addominale)
- ha mai avuto un contorcimento di un ovaio
- ha avuto in passato o ha al momento cisti in una o in entrambe le ovaie.

Tumori ovarici e altri tumori dell'apparato riproduttivo

Nelle donne che hanno avuto un trattamento per l'infertilità ci sono stati casi di tumori ovarici e di altri tumori dell'apparato riproduttivo. Non è noto se il trattamento con medicinali per la fertilità aumenti il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

Altre condizioni mediche

Inoltre, prima di iniziare ad usare questo medicinale, informi il medico se:

- le è stato detto da un medico che una gravidanza potrebbe essere pericolosa per lei.

Se lei è un uomo:

Uomini con troppo FSH nel sangue

L'aumento dei livelli plasmatici di FSH sono un segno di danno ai testicoli. Puregon di norma non è efficace in queste situazioni. Per controllare gli effetti del trattamento, il medico può richiedere campioni di sperma per analisi, da quattro a sei mesi dopo l'inizio della terapia.

Bambini e adolescenti

Non è indicato l'uso di Puregon nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Puregon

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'uso concomitante di Puregon e clomifene citrato può far aumentare l'effetto di Puregon.

In caso di somministrazione di un agonista del GnRH (un medicinale usato per prevenire l'ovulazione precoce), può essere necessaria una dose più alta di Puregon.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Non deve usare Puregon se è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza.

Puregon può influenzare la produzione di latte. È improbabile che Puregon passi nel latte materno. Se sta allattando, informi il medico prima di usare Puregon.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Puregon influenzi la sua capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

Puregon contiene alcol benzilico

Questo medicinale contiene 10 mg di alcol benzilico per mL.

Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Chieda consiglio al medico o al farmacista se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Puregon contiene sodio

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

3. Come usare Puregon

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio nella donna

Il medico deciderà la dose iniziale. Questa dose può essere aggiustata durante il periodo di trattamento. Qui di seguito vengono forniti ulteriori dettagli sullo schema da seguire per il trattamento. Esistono tra donna e donna notevoli differenze nella risposta delle ovaie all'FSH; è pertanto impossibile definire uno schema di dosaggio che si adatti a tutte le pazienti. Per stabilire il dosaggio appropriato, il medico controllerà la crescita del follicolo mediante esame ecografico e misurazione della quantità di estradiolo (ormone sessuale femminile) nel sangue.

- *Donne che non presentano ovulazione*
Il medico stabilisce una dose di partenza. Questa dose è mantenuta almeno per 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata sino a che la grandezza del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo non indicano una risposta appropriata. Il dosaggio giornaliero è quindi mantenuto finché non venga riscontrata la presenza di un follicolo di dimensioni appropriate. Sono generalmente sufficienti 7-14 giorni di trattamento. Il trattamento con Puregon è quindi interrotto e l'ovulazione sarà indotta dando della gonadotropina corionica umana (hCG).
- *Programmi di riproduzione assistita, ad esempio IVF*
Il medico stabilisce una dose di partenza. Tale dose viene mantenuta almeno per i primi quattro giorni. Successivamente la dose può essere adattata in base alla risposta ovarica. Quando è presente un numero appropriato di follicoli di grandezza adeguata, la fase finale di maturazione viene indotta dando hCG. Il prelievo dell'ovulo (ovuli) è eseguito 34-35 ore più tardi.

Dosaggio nell'uomo

Puregon viene di norma prescritto alla dose di 450 UI per settimana, per lo più suddivise in 3 dosi da 150 UI, in combinazione con la somministrazione di un altro ormone (hCG), almeno per 3-4 mesi. Il periodo di trattamento è uguale al tempo di sviluppo dello sperma e al tempo in cui è atteso il miglioramento. Se la produzione di sperma non è iniziata dopo questo periodo, la terapia può essere protratta almeno per 18 mesi.

Come deve essere fatta l'iniezione

Puregon soluzione iniettabile in cartucce è stato sviluppato per essere impiegato con Puregon Pen. Seguire attentamente le istruzioni per l'uso del dispositivo a penna, fornite separatamente. Non usare la cartuccia se la soluzione contiene particelle o non si presenta limpida.

Utilizzando il dispositivo a penna le iniezioni possono essere praticate proprio sotto la pelle (ad esempio nella parte più bassa dello stomaco) da se stessi o dal proprio partner. Il medico dirà quando e come praticare l'iniezione. Se si inietta Puregon da solo, segua attentamente le istruzioni per somministrare Puregon in modo appropriato e con il minimo disagio.

La prima iniezione di Puregon deve essere praticata esclusivamente alla presenza del medico o dell'infermiere.

Una piccola quantità del medicinale può rimanere nella cartuccia dopo il completamento del trattamento con Puregon anche se tutte le dosi sono state somministrate correttamente. Non cerchi di usare il medicinale rimanente. Dopo la somministrazione dell'ultima dose, la cartuccia deve essere correttamente eliminata.

Se usa più Puregon di quanto deve

Lo dica immediatamente al medico.

Una dose troppo elevata di Puregon può causare iperstimolazione delle ovaie (OHSS). Questa può manifestarsi come dolore allo stomaco. Dica immediatamente al medico se ha dei dolori di stomaco. Vedere anche il paragrafo 4 sui Possibili effetti indesiderati.

Se dimentica di usare Puregon

Se ha dimenticato una dose, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
→ Contatti il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se nota:

Segni di una reazione allergica grave (reazione anafilattica) come gonfiore del viso, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile la deglutizione o la respirazione, respiro affannoso, sensazione di perdita di coscienza.

Effetti indesiderati gravi nelle donne

Una complicanza del trattamento con FSH è l'iperstimolazione delle ovaie. Un'eccessiva stimolazione ovarica può dar luogo allo sviluppo di una condizione medica chiamata **sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)**, che può essere un grave problema medico. Il rischio può essere ridotto da un attento monitoraggio dello sviluppo follicolare durante il trattamento. Il medico effettuerà ecografie delle ovaie per monitorare attentamente il numero di follicoli che maturano. Il medico può anche controllare i livelli degli ormoni nel sangue. I primi sintomi sono dolore allo stomaco, sensazione di malessere o diarrea. In casi più gravi i sintomi possono comprendere

ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido a livello dell'addome e/o del torace (che può causare improvviso aumento del peso corporeo dovuto ad accumulo di liquido) e la formazione di coaguli di sangue in circolo. Vedere Avvertenze e precauzioni nel paragrafo 2.

→ Consultare il medico immediatamente se ha dolori allo stomaco o qualcuno degli altri sintomi di iperstimolazione ovarica, anche se questo si verifica alcuni giorni dopo l'ultima iniezione.

Se lei è una donna:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Mal di testa
- Reazioni del sito d'iniezione (come bruciore, dolore, rossore, gonfiore e prurito)
- Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)
- Dolore pelvico
- Dolore allo stomaco e/o rigonfiamento

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Disturbi al seno (incluso dolorabilità)
- Diarrea, costipazione o fastidio allo stomaco
- Ingrossamento dell'utero
- Sensazione di malessere
- Reazioni di ipersensibilità (come eruzione cutanea, rossore, orticaria e prurito)
- Cisti ovariche o ingrossamento delle ovaie
- Torsione ovarica (contorcimento delle ovaie)
- Sanguinamento vaginale

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Coaguli di sangue (questo può verificarsi anche in assenza di sovrastimolazione involontaria delle ovaie, vedere Avvertenze e precauzioni nel paragrafo 2).

Effetti indesiderati non noti (non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili):

- Reazioni allergiche:
 - gonfiore del viso, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile la deglutizione o la respirazione, respiro affannoso
- pelle pallida, polso debole e rapido o sensazione di perdita di coscienza

Sono state segnalate anche gravidanza fuori dall'utero (una gravidanza ectopica), aborto e gravidanze multiple. Questi effetti indesiderati non sono considerati essere correlati all'uso di Puregon, ma alla tecnologia di riproduzione assistita (ART) o alla successiva gravidanza.

Se lei è un uomo:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Acne
- Reazioni del sito di iniezione (come indurimento e dolore)
- Mal di testa
- Eruzione cutanea
- Ingrossamento della ghiandola mammaria
- Cisti testicolare

Effetti indesiderati non noti (non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili):

- Reazioni allergiche:
 - gonfiore del viso, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile la deglutizione o la respirazione, respiro affannoso
- pelle pallida, polso debole e rapido o sensazione di perdita di coscienza

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Puregon

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservazione presso il farmacista

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

Conservazione presso il paziente

Ha due possibilità:

1. Conservare a 2°C – 8°C (in frigorifero). Non congelare.
2. Conservare a temperatura uguale o inferiore ai 25°C (temperatura ambiente) per un solo periodo non superiore ai 3 mesi.

Prendere nota di quando si inizia a conservare il prodotto fuori dal frigorifero.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno.

Una volta perforato con un ago il disco di gomma di una cartuccia, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni.

Si prega di annotare sulla scheda di registrazione il giorno in cui si inizia ad usare la cartuccia, come descritto nel manuale di istruzioni del dispositivo Puregon Pen.

Non usi Puregon dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Gettare gli aghi usati immediatamente dopo l'iniezione.

Non misceli nessun altro farmaco nelle cartucce.

Le cartucce vuote non devono essere ricaricate.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Puregon

- Ogni cartuccia contiene il principio attivo beta follitropina, un ormone conosciuto come ormone follicolo-stimolante (FSH) in un dosaggio di 833 UI/mL soluzione acquosa.
- Gli altri componenti sono saccarosio, sodio citrato, L-metionina, polisorbato 20 e alcol benzilico in acqua per preparazioni iniettabili. Il pH può essere stato aggiustato con sodio idrossido e/o acido cloridrico.

Descrizione dell'aspetto di Puregon e contenuto della confezione

Puregon soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) è un liquido limpido, incolore. Esso viene fornito in una cartuccia di vetro. È disponibile in confezioni da 1 cartuccia.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 277 051 010
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
dpoc.dk.is@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel: 00800 66550123
(+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
dpoc.norway@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 306 57 64
dpoc.poland@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese AAAA.

Altre fonti d'informazioni

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