

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Luveris 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 75 UI di lutropina alfa*.

* ormone luteinizzante umano ricombinante (r-hLH), prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) geneticamente modificate mediante la tecnologia del DNA ricombinante

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Aspetto della polvere: pastiglia di liofilizzato bianco.

Aspetto del solvente: soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 7,5 e 8,5.

Altri confezionamenti rispetto alle fiale devono essere presi in considerazione per l'autosomministrazione da parte dei pazienti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Luveris, in associazione con una preparazione a base di ormone follicolo stimolante (*Follicle Stimulating Hormone*, FSH), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH) ed FSH.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

In donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con Luveris in associazione con FSH è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin*, hCG). Luveris deve essere somministrato con iniezioni giornaliere simultaneamente ad FSH. Se la paziente è amenorrea e ha una ridotta secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi momento.

Luveris deve essere somministrato in concomitanza con follitropina alfa.

Lo schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa (cioè 1 flaconcino di Luveris) al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente che va valutata attraverso il monitoraggio ecografico delle dimensioni del follicolo e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Negli studi clinici è stato dimostrato che Luveris aumenta la sensibilità ovarica alla follitropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Luveris ed FSH, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG oppure da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non esiste alcun uso specifico di Luveris nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di Luveris nelle pazienti anziane non sono state stabilite.

Compromissione renale ed epatica

Sicurezza, efficacia e farmacocinetica di Luveris in pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcun uso specifico di Luveris nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Luveris va utilizzato per via sottocutanea. La prima iniezione di Luveris deve essere eseguita sotto la supervisione diretta di un medico. La polvere deve essere ricostituita immediatamente prima dell'uso con il solvente fornito. L'autosomministrazione del medicinale deve essere eseguita solo da pazienti ben motivate, adeguatamente istruite e che possano consultarsi con un esperto.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Luveris è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi
- ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

Luveris non deve essere impiegato laddove vi siano condizioni in cui sia impossibile condurre una gravidanza normale, ad esempio in caso di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi 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.

Raccomandazioni generali

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate le eventuali controindicazioni per la gravidanza. Inoltre le pazienti devono essere valutate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenale e iperprolattinemia ed essere opportunamente trattate per tali patologie.

Porfiria

In pazienti con porfiria o anamnesi familiare di porfiria, Luveris potrebbe aumentare il rischio di un attacco acuto. Il peggioramento o una prima manifestazione di questa condizione potrebbe richiedere la cessazione del trattamento.

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, oppure ingrossamento ovarico. L'OHSS moderata può inoltre presentarsi con nausea, vomito, evidenza ecografica di ascite o di marcato ingrossamento ovarico.

L'OHSS grave inoltre include sintomi quali grave ingrossamento ovarico, aumento di peso, dispnea o oliguria. La valutazione clinica potrebbe rivelare segni quali ipovolemia, emoconcentrazione, squilibrio elettrolitico, ascite, effusioni pleuriche o insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, l'OHSS grave 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 tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*).

L'aderenza al dosaggio raccomandato di Luveris e di FSH 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 grave 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 grave, si raccomanda di interrompere il trattamento con gonadotropine se è ancora in corso e di ospedalizzare la paziente e avviare una terapia appropriata.

Torsione ovarica

La torsione ovarica è stata riportata dopo il trattamento con altre gonadotropine. Ciò può essere associato ad altri fattori di rischio, come OHSS, gravidanza, operazione chirurgica addominale precedente, precedenti di torsione ovarica, ciste ovarica precedente o attuale e sindrome dell'ovaio policistico. Danni all'ovario causati da un limitato afflusso di sangue possono essere limitati mediante diagnosi precoce ed immediata detorsione.

Gravidanza multipla

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 ART rispetto al concepimento naturale.

Gravidanza ectopica

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

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite dopo l'ART potrebbe essere leggermente maggiore che dopo concepimenti spontanei. Ciò potrebbe essere correlato a differenti caratteristiche dei genitori (età materna, fattori genetici) alle procedure ART e alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con sindrome tromboembolica recente o in corso o nelle donne con fattori di rischio generalmente riconosciuti per eventi tromboembolici, ad esempio anamnesi personale o familiare, trombofilia o obesità grave (indice di massa corporea > 30 Kg/m²), il trattamento con gonadotropine potrebbe ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di manifestazione di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al

rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa, come la OHSS, induce un incremento 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.

Contenuto di sodio

Luveris 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 d'interazione.

Luveris non deve essere somministrato con altre specialità medicinali nella stessa siringa, ad eccezione della follitropina alfa per la quale sono stati effettuati degli studi che dimostrano che la somministrazione congiunta dei due farmaci non altera significativamente l'attività, la stabilità, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei principi attivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono indicazioni per l'uso di Luveris durante la gravidanza.

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano alcuna reazione avversa delle gonadotropine sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale a seguito di stimolazione ovarica controllata. Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno di Luveris. In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti ad escludere un effetto teratogeno di Luveris.

Allattamento

Luveris non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

Luveris è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in associazione con FSH (vedere paragrafo 4.1).

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

Luveris 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

Luveris viene utilizzato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in associazione a follitropina alfa. In questo contesto è difficile attribuire gli eventi avversi all'una o all'altra sostanza utilizzata.

In uno studio clinico sono state riportate reazioni locali al sito di iniezione (ematoma, dolore, arrossamento, prurito o gonfiore) di grado lieve o moderato, rispettivamente nella percentuale del 7,4% e dello 0,9% delle iniezioni. Non sono state riportate reazioni locali di grado severo.

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) è stata osservata in una percentuale inferiore al 6% delle pazienti trattate con Luveris. Non è stato riportato alcun caso di OHSS di grado severo (vedere paragrafo 4.4).

In rare circostanze, alla terapia con gonadotropina umana della menopausa, sono stati associati torsione degli annessi (una complicazione dell'ingrossamento ovarico) ed emoperitoneo. Sebbene queste reazioni avverse non sono state osservate, esiste la possibilità che esse si verifichino anche con Luveris.

Si possono verificare anche gravidanze ectopiche, soprattutto in donne con storia di precedenti disturbi alle tube.

Elenco delle reazioni avverse

La frequenza è espressa secondo la seguente convenzione: 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).

Le seguenti reazioni avverse potrebbero essere osservate dopo la somministrazione di Luveris.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lieve a grave, tra cui reazioni anafilattiche e shock

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia, di solito associata ad OHSS grave

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, disagio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: OHSS lieve o moderata (compresa la sintomatologia associata), ciste ovarica, dolore al seno, dolore pelvico

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: reazione al sito di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione 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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di un sovradosaggio di Luveris non sono noti. Tuttavia potrebbe verificarsi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di dosi singole fino a 40 000 UI di lutropina alfa in volontarie sane non ha causato reazioni avverse gravi ed è stata ben tollerata.

Trattamento

Il trattamento è diretto ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA07

Meccanismo d'azione

L'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo-stimolante (FSH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. A livello delle cellule della teca, LH stimola la secrezione di androgeni, che vengono trasferiti nelle cellule della granulosa per essere convertiti in estradiolo (E2) ad opera dell'aromatasi. A livello delle cellule della granulosa, FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

L'effetto primario risultante dalla somministrazione di r-hLH è un aumento dose-dipendente della secrezione di E2, che accresce l'effetto della somministrazione di FSH sullo sviluppo follicolare.

Efficacia clinica

Negli studi clinici le pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Il tasso di ovulazione ottenuto in questi studi è stato del 70-75% per ciclo. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

In uno studio clinico è stata studiata la dose appropriata di r-hLH in donne affette da ipogonadismo ipogonadotropo con concentrazioni sieriche di LH endogeno al di sotto di 1,2 UI/L. Una dose giornaliera da 75 UI di r-hLH (in associazione a 150 UI di r-hFSH) si è dimostrata adeguata per lo sviluppo follicolare e la produzione estrogenica. Una dose di 25 UI di r-hLH al giorno (in associazione a 150 UI di r-hFSH) è risultata insufficiente per lo sviluppo follicolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della lutropina alfa è stata studiata in donne volontarie sottoposte a desensibilizzazione ipofisaria con dosaggi da 75 UI fino a 40 000 UI. Il profilo di farmacocinetica della lutropina alfa è simile a quello dell'LH endogeno.

Non esiste interazione farmacocinetica con la follitropina alfa se somministrata simultaneamente.

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, la lutropina alfa viene rapidamente distribuita con un'emivita iniziale di circa un'ora ed eliminata dall'organismo con un'emivita terminale di circa 9-11 ore. Allo stadio stazionario il volume di distribuzione è compreso tra 5 e 14 L. La lutropina alfa mostra una farmacocinetica lineare, come valutato con l'area sotto la curva (AUC), che è direttamente proporzionale alla dose somministrata.

Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 56% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 8 e 21 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 450 UI. La farmacocinetica della lutropina alfa dopo somministrazione singola e ripetuta di Luperis è confrontabile ed il tasso di accumulo della lutropina alfa è minimo.

Eliminazione

La clearance corporea totale è di circa 1,8 L/h e meno del 5% della dose viene escreta nelle urine.

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, genotossicità, potenziale cancerogeno. Come atteso in base alla natura di proteina eterologa dell'ormone, lutropina alfa ha evocato, dopo qualche tempo, negli animali da esperimento, una risposta anticorpale che ha ridotto i livelli di LH misurabili nel siero senza però prevenire completamente la sua azione biologica. Non sono stati osservati segni di tossicità riconducibili allo sviluppo di anticorpi contro la lutropina alfa.

La somministrazione ripetuta di lutropina alfa a ratte e coniglie gravide, alle dosi di 10 UI/kg/die ed oltre, ha causato alterazioni delle funzioni riproduttive con riassorbimento del feto e riduzione dell'acquisto di peso corporeo da parte delle gestanti. Comunque, non è stato osservato alcun effetto teratogenico correlato al farmaco in entrambi i modelli animali.

Altri studi hanno dimostrato che la lutropina alfa non è mutagenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

saccarosio
sodio fosfato dibasico diidrato
sodio fosfato monobasico monoidrato
polisorbato 20
acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
L-metionina
azoto

Solvente

acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere è confezionata in flaconcini da 3 mL in vetro neutro incolore (tipo I). I flaconcini sono sigillati con tappi in bromobutile protetti da ghiera e capsule di chiusura a strappo in alluminio. Il solvente è confezionato in flaconcini da 2 o da 3 mL di vetro neutro incolore (tipo I) con tappo in gomma rivestito in Teflon o in fiale da 2 mL in vetro neutro incolore (tipo I).

Confezioni da 1, 3 e 10 flaconcini con il numero corrispondente di flaconcini di solvente o fiale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso singolo, da usare immediatamente dopo l'apertura e la ricostituzione.

La polvere deve essere ricostituita con il solvente prima dell'uso operando una leggera roteazione.

La soluzione ricostituita non deve essere somministrata se contiene particelle o non è limpida.

Luveris può essere ricostituito insieme alla follitropina alfa e somministrato congiuntamente in una sola iniezione.

In questo caso Luveris deve essere ricostituito per primo e poi utilizzato per ricostituire la polvere di follitropina alfa.

Per evitare l'iniezione di grossi volumi, un flaconcino di Luveris può essere ricostituito insieme ad uno o due flaconcini di follitropina alfa da 75 UI, in 1 mL di solvente.

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/1/00/155/001
EU/1/00/155/002
EU/1/00/155/003
EU/1/00/155/004
EU/1/00/155/005
EU/1/00/155/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 novembre 2000
Data del rinnovo più recente: 24 gennaio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona industriale)
70026 Modugno (BA)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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