

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning
Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 600 IE (svarende til 44 mikrogram) follitropin alfa*.

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

Hver cylinderampul indeholder 300 IE (svarende til 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml injektionsvæske, opløsning.

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning

Hver cylinderampul indeholder 450 IE (svarende til 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml injektionsvæske, opløsning.

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

Hver cylinderampul indeholder 900 IE (svarende til 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,5 ml injektionsvæske, opløsning.

*Follitropin alfa (rekombinant humant follikel-stimulerende hormon [r-hFSH]) er produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO DHFR⁻) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Ovaleap indeholder 0,02 mg pr. ml benzalkoniumchlorid

Ovaleap indeholder 10,0 mg pr. ml benzylalkohol

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs opløsning.

Injektionsvæsken har en pH-værdi på 6,8 til 7,2.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne kvinder

- Behandling af anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom) hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med clomifencitrat.
- Stimulation af multipel follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom *in vitro* befrugtning (IVF), "gamete intra-fallopian transfer" og "zygote intra-fallopian transfer".
- Oval leap sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning er indiceret til stimulation af follikeludvikling hos kvinder med svær mangel af LH og FSH.

Voksne mænd

- Ovuleap anvendes i kombination med behandling med humant choriongonadotropin (hCG) til stimulation af spermatogenesis hos mænd, som har medfødt eller erhvervet hypogonadotrop hypogonadisme.

4.2 Dosering og administration

Behandling med follitropin alfa skal administreres under opsyn af en læge, som har erfaring inden for behandling af fertilitetsforstyrrelser.

Dosering

Kliniske vurderinger af follitropin alfa tyder på, at de daglige doser, administrationsregimer og monitoreringsprocedurer bør være individualiserede for at optimere follikeludviklingen, og for at minimere risikoen for uønsket ovariehyperstimulation. Det anbefales, at man holder fast ved den anbefalede startdosis, som er angivet nedenfor.

Kvinder med anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom)

Follitropin alfa kan gives som daglige injektioner. Hos kvinder med menstruation bør behandlingen påbegyndes inden for de første 7 dage af menstruationscyklus.

I registreringsstudierne startede en almindelig anvendt dosis med 75 til 150 IE FSH dagligt. Dette blev øget fortrinsvist med 37,5 IE eller med 75 IE med 7 dage eller fortrinsvist med 14 dages mellemrum hvis nødvendigt, for at opnå et tilstrækkeligt, men ikke for kraftigt respons.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, Body Mass Index (BMI) og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Startdosis kan justeres trinvist (a) lavere end 75 IE dagligt, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons med hensyn til antallet af follikler baseret på patientens kliniske profil (alder, BMI, ovariereserve), eller (b) højere end 75 op til maksimalt 150 IE dagligt kan overvejes, hvis der forventes et lavt ovarierespons.

Patientens respons bør overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 225 IE FSH.

Hvis et for kraftigt ovarierespons opnås i henhold til lægens vurdering, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres (se pkt. 4.4). Behandling bør genoptages i den næste cyklus på en lavere dosis end den forrige cyklus.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram rekombinant humant choriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG og op til 10 000 IE hCG 24 til 48 timer efter den sidste follitropin alfa-injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG administrationen. Alternativt kan intrauterin insemination foretages.

Kvinder som gennemgår ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med in vitro fertilisation eller anden ART

I registreringsstudierne omfattede en almindeligt anvendt dosering for superovulation administration af 150 til 225 IE follitropin alfa pr. dag med start på dag 2 eller 3 af cyklus.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, BMI og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Hvis et lavt ovarierespons forventes, kan startdosis justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.

Modsat kan startdosis nedsættes til under 150 IE, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons.

Patientens respons bør vedvarende overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion, indtil der er opnået tilstrækkelig follikeludvikling.

Follitropin alfa kan gives enten alene, eller, for at forhindre præmatur luteinisering, i kombination med en gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis.

I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 450 IE FSH.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE hCG 24 til 48 timer efter sidste follitropin alfa-injektion for at inducere follikulær modning.

Kvinder med svær mangel på LH og FSH

Hos kvinder med mangel på LH og FSH er formålet med follitropin alfa-behandling i forbindelse med en luteiniserende hormon(LH) opløsning at fremme follikulær udvikling, efterfulgt af den endelige modning efter administration af hCG. Follitropin alfa skal gives som en daglig injektion sammen med lutropin alfa. Hvis patienten er amenorréisk og har lav endogen østrogen sekretion, kan behandling påbegyndes når som helst.

Anbefalet dosering begynder med 75 IE lutropin alfa dagligt sammen med 75 til 150 IE FSH.

Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og østrogenrespons.

Hvis en øgning af FSH bliver nødvendig, bør dosisændring ske efter 7 til 14 dages interval og helst med 37,5 til 75 IE ad gangen. Det kan accepteres at forlænge stimulationstiden i en cyklus op til 5 uger.

Når optimalt respons er opnået, gives en enkelt injektion af 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter sidste follitropin alfa og lutropin alfa injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination, eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse af det kliniske tilfælde.

Lutealfasestøtte bør overvejes idet mangel af substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ovulation kan føre til for tidlig svigt af corpus luteum.

Hvis et for kraftigt ovarieelt respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres. Behandling bør genoptages i den næste cyklus med en lavere dosis FSH end i den forrige cyklus (se pkt. 4.4).

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme

Follitropin alfa skal gives, samtidig med hCG, i doser på 150 IE 3 gange ugentligt i minimum 4 måneder. Hvis patienten efter denne periode ikke har responderet, kan kombinationsbehandling

fortsættes; nuværende klinisk erfaring indikerer, at behandling i mindst 18 måneder kan være nødvendigt for at fremme spermatogenesisen.

Særlig population

Ældre

Det er ikke relevant at anvende follitropin alfa hos den ældre population. Follitropin alfas sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke klarlagt.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Sikkerhed, virkning og farmakokinetik ved brug af follitropin alfa hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende follitropin alfa hos den pædiatriske population.

Administration

Ovaleap er beregnet til subkutan anvendelse. Den første injektion skal udføres under direkte medicinsk overvågning. Selvadministration bør kun udføres af patienter, som er motiverede, har modtaget tilstrækkelig instruktion, og som har mulighed for at konsultere kvalificeret fagpersonale.

Da flerdosis cylinderampullen er beregnet til flere injektioner, bør patienten modtage klar instruktion, for at undgå forkert brug af lægemidlet.

Ovaleap cylinderampullen er kun konstrueret til anvendelse sammen med Ovaleap Pen, som fås separat. For instruktioner om brug af Ovaleap Pen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof follitropin alfa, FSH eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1
- tumor i hypotalamus eller hypofyse
- forstørrede ovarier eller ovariecyste, som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom, og som er af ukendt ætiologi
- gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
- ovarie-, uterus- eller mammakarcinom.

Ovaleap må ikke anvendes når effektivt respons ikke kan opnås, som for eksempel:

- primært ovariesvigt,
- malformation af gonaderne, uforenelig med graviditet,
- fibroide tumorer i uterus uforenelige med graviditet,
- primær testikelinsufficiens.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal handelsnavnet og batchnummeret for det administrerede lægemiddel klart angives i patientjournalen.

Generelt

Follitropin alfa er et potent gonadotropinpræparat som kan fremkalde lette til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun bruges af læger som er specialiseret i infertilitetsbehandling.

Behandling med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrige sundhedspersoner og kræver desuden adgang til særligt monitoreringsudstyr. Sikker og effektiv brug af follitropin alfa hos kvinder, kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig

måling af serumestradiol. Der kan forekomme en vis grad af variation i respons på FSH-administration patienter imellem. Hos visse patienter ses dårligt respons på FSH og hos andre overeksponeret respons. Den laveste dosis i relation til behandlingsårsagen skal bruges til både mænd og kvinder.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familieanamnesen skal monitoreres nøje under behandlingen med follitropin alfa. Forværring eller første tegn på denne tilstand kan kræve ophør af behandlingen.

Behandling af kvinder

Før behandlingen begynder, bør det vurderes om parrets infertilitet er egnet til behandling og mulige kontraindikationer for graviditet vurderes. Specielt skal patienten undersøges for hypothyroidisme, adrenokortikalt svigt, hyperprolaktinæmi og adækvat behandling gives.

Patienter, som gennemgår stimulation af follikeludvikling, enten i forbindelse med ART eller behandling for anovulatorisk infertilitet, har en øget risiko for at udvikle forstørrede ovarier eller hyperstimulation. Overholdelse af anbefalet follitropin alfa-dosis og administrationsregime samt nøje overvågning af behandlingen vil reducere risikoen for disse bivirkninger. Nøje bedømmelse af follikeludvikling og modning skal foretages af en læge med erfaring i dette.

I kliniske studier så man en øget ovariefølsomhed over for follitropin alfa, når det blev indgivet sammen med lutropin alfa. Hvis en øgning af FSH bliver nødvendig, bør dosisøgningen ske i 7 til 14 dages intervaller og helst med 37,5 til 75 IE ad gangen.

Der er ikke foretaget nogen direkte sammenligning mellem follitropin alfa/LH og humant menopausalt gonadotropin (hMG). Sammenligning med historiske data tyder på, at ovulationsraten med follitropin alfa/LH ligner den, der opnås med hMG.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

En vis grad af forstørrede ovarier er en forventet effekt af kontrolleret ovariestimulation. Det ses hyppigere hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom og aftager sædvanligvis uden behandling.

Til forskel fra ukompliceret forstørrede ovarier, er OHSS er en tilstand, som manifesteres i stigende grader af alvorlighed. Ved OHSS ses markant forstørrede ovarier, forhøjet serumniveau af kønssteroide og en øget vaskulær permeabilitet, hvilket kan resultere i en ophobning af væske i bughulen, lungerne og meget sjældent, i cavitas pericardialis.

Følgende symptomer kan ses ved alvorlige tilfælde af OHSS: smerter og udspiling af maven, alvorlig forstørrede ovarier, vægtøgning, dyspnø, oligouri og gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning og diarré. En klinisk undersøgelse kan påvise hypovolæmi, hæmokoncentration, elektrolytforstyrrelser, ascites, hæmoperitoneum, pleuraekssudat, hydrothorax eller akut respiratorisk syndrom. Meget sjældent kan svær OHSS blive kompliceret af ovarietorsion eller tromboemboliske hændelser, som f.eks. lungeemboli, iskæmisk slagtilfælde og myokardieinfarkt.

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer ung alder, fedtfri kropsmasse, polycystisk ovariesyndrom, højere doser af eksogene gonadotropiner, højt absolut eller hurtigt stigende serumestradiol og tidligere episoder med OHSS, et stort antal ovariefollikler under udvikling og et stort antal udtagne oocytter i assisteret reproduktionsteknologicyklusser (ART).

Overholdelse af anbefalet follitropin alfa-dosis og administrationsregime kan minimere risikoen for hyperstimulation af ovariet (se pkt. 4.2 og 4.8). Monitorering af stimulationscyklusser med ultralydsscanning såvel som målinger af estradiol anbefales for tidlig identifikation af risikofaktorer.

Der er evidens, som antyder, at hCG spiller en vigtig rolle i udløsning af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og længerevarende, hvis graviditet opstår. Hvis der opstår tegn på hyperstimulation af ovariet, bør hCG seponeres og patienten tilrådes at afstå fra coitus eller bruge en

sikker præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Det sker oftest efter hormonbehandlingen er seponeret, og når sit maksimum ca. 7 til 10 dage efter behandling. Derfor skal patienten følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

Ved ART kan aspiration af alle follikler før ovulation reducere forekomsten af hyperstimulation.

Let eller moderat OHSS forsvinder sædvanligvist spontant. Hvis svær OHSS opstår, skal evt. igangværende gonadotropinbehandling stoppes og patienten indlægges på hospital og passende behandling for OHSS påbegyndes.

Flerfoldsgraviditet

Patienter, der gennemgår ovalutionsinduktion, løber en forhøjet risiko for flerfoldsgraviditet sammenlignet med normal befrugtning. Størstedelen af flerfoldsfødsler er tvillinger. Flerfoldsgraviditet, især i mangefold, medfører en øget risiko for skadeligt udfald for moder og foster.

For at mindske risikoen for flerfoldsgraviditet, anbefales nøje overvågning af ovariestimulationen.

Hos patienter, der gennemgår ART, er risikoen for flerfoldsgraviditet primært relateret til antallet af embryoer, der bliver tilbagelagt, deres kvalitet og patientens alder.

Patienten bør informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet, før behandling påbegyndes.

Abort

Hyppigheden af abort i form af spontan abort eller provokeret abort er øget hos patienter, der er i stimulationsbehandling for ovalutionsinduktion eller ART sammenlignet med naturlig befrugtning.

Ekstrauterin graviditet

Kvinder med tubar sygdom i deres anamnese løber øget risiko for ekstrauterin graviditet, uanset om graviditeten er opnået ved normal befrugtning eller fertilitetsbehandling. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet efter ART blev rapporteret til at være højere end hos den generelle befolkning.

Reproduktionssystemstumor

Der er rapporteret tilfælde af ovarie og reproduktionssystemstumor, både benigne og maligne, hos kvinder der har gennemgået adskillige behandlinger for infertilitet. Det er ikke fastslået om behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse typer af tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Frekvensen af medfødte misdannelser efter assisteret befrugtning kan være en anelse højere end efter spontan undfangelse. Årsagen til dette antages at være forskellen i forældrenes kendetegn (dvs. moderens alder, spermkvalitet) og flerfoldsgraviditet.

Tromboemboliske hændelser

Hos kvinder med nylig eller aktuel tromboembolisk sygdom eller med kendt risiko for tromboemboliske hændelser, f.eks. i den personlige eller i familieanamnesen, kan behandling med gonadotropiner øge risikoen for forværring eller forekomst af sådanne hændelser. Hos disse kvinder bør fordele ved gonadotropinbehandling opvejes over for risikoen. Det skal noteres, at graviditet i sig selv såvel som OHSS også øger risikoen for en tromboembolisk hændelse.

Behandling af mænd

Forhøjede endogene FSH-niveauer er tegn på primært testikelsvigt. Hos sådanne patienter er der ingen respons på behandling med follitropin alfa/hCG. Follitropin alfa må ikke anvendes, når der ikke kan opnås et effektivt respons.

Sædanalyse anbefales 4-6 måneder efter behandlingens start som en del af vurderingen af behandlingsrespons.

Benzalkoniumchlorid-indhold

Ovaleap indeholder 0,02 mg/ml benzalkoniumchlorid

Benzylalkohol-indhold

Ovaleap indeholder 10,0 mg pr. ml benzylalkohol

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Store mængder bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever eller nedsat nyrefunktion, samt hos gravide eller ammende kvinder, på grund af risikoen for opthobning og toksicitet (metabolisk acidose).

Natriumindhold

Ovaleap indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brug af follitropin alfa samtidig med andre ovulationsstimulerende lægemidler (hCG, clomifencitrat) kan forstærke follikelresponsen, mens samtidig GnRH-agonist- eller antagonistinduceret hypofysedesensibilisering kan øge den dosis af follitropin alfa, der er nødvendig for at opnå et adækvat ovarierespons. Ingen klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler er rapporteret for follitropin alfa.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen indikation for anvendelse af Ovalap under graviditeten. Data fra et begrænset antal eksponerede graviditeter (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af follitropin alfa.

Der er ikke observeret teratogen effekt i dyrestudier (se pkt. 5.3). Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data til at udelukke teratogen effekt af follitropin alfa i tilfælde af eksponering under graviditet.

Amning

Ovaleap er ikke indiceret til ammende kvinder.

Fertilitet

Ovaleap er indiceret til brug ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ovaleap påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine, ovariecyster og lokale reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet).

Let eller moderat OHSS er blevet rapporteret med hyppigheden ”almindelig” og skal anses som en farmakologisk betinget risiko ved stimulationsproceduren. Svær OHSS er ikke almindelig (se pkt. 4.4).

Tromboemboli kan forekomme meget sjældent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er klassificeret efter hyppighed ved brug af den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjældent ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter alvorlighedsgrad. De mest alvorlige bivirkninger er anført først.

Behandling af kvinder

Tabel 1: Bivirkninger hos kvinder

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
<i>Immunsystemet</i>	Meget sjælden	Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock
<i>Nervesystemet</i>	Meget almindelig	Hovedpine
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Meget sjælden	Tromboemboli, (både i forbindelse med og uden samtidigt OHSS)
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Meget sjælden	Eksacerbationer eller forværring af astma
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Almindelig	Abdominal smerter, oppustet abdomen, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diarré
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	Meget almindelig	Ovariecyster
	Almindelig	Let eller moderat OHSS (inklusive associeret symptomatologi)
	Ikke almindelig	Svær OHSS (inklusive associeret symptomatologi) (se pkt. 4.4)
	Sjælden	Komplikationer ved svær OHSS
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Tabel 2: Bivirkninger hos mænd

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
<i>Immunsystemet</i>	Meget sjælden	Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Meget sjælden	Eksacerbationer eller forværring af astma
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelig	Akne
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	Almindelig	Gynaecomastia, varicocele
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)
<i>Undersøgelser</i>	Almindelig	Vægtøgning

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkingen af en overdosering af follitropin alfa er ukendt, men det er muligt, at ovarielt hyperstimulationssyndrom kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af det genitale system, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05.

Ovaleap er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) secerneret fra den anteriore hypofyse-kirtel som et respons på GnRH og spiller en supplerende rolle i follikeludvikling og ovulation. FSH stimulerer udviklingen af ovariefollikler, mens LH virker ved at være involveret i follikeludvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamisk virkning

Inhibin- og estradiolniveauer (E2) er øget efter administration af r-hFSH, med efterfølgende induktion af follikulær udvikling. Serumniveauet af inhibin stiger hurtigt og kan observeres så tidligt som på den tredje dag af r-hFSH-administration, mens E2-niveauer tager længere tid, og en stigning først kan observeres fra den fjerde behandlingsdag. Det totale follikulære volumen begynder at stige efter omkring 4-5 dage med daglig dosering af r-hFSH, og den maksimale virkning opnås, afhængigt af patientens respons, omkring 10 dage efter start af administration af r-hFSH.

Klinisk virkning og sikkerhed hos kvinder

I kliniske forsøg blev patienter med alvorlig mangel på FSH og LH defineret ved et endogent serumniveau af LH < 1,2 IE/l målt i et centralt laboratorium. Imidlertid skal man tage hensyn til mulige variationer af LH niveaumålinger foretaget i forskellige laboratorier.

I kliniske studier, der sammenlignede r-hFSH (follitropin alfa) og u-FSH i ART (se tabel 3 nedenfor) og i ovulationsinduktion, var follitropin alfa mere potent end u-FSH i form af en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode til at udløse follikulær modning.

I ART resulterede det i, at follitropin alfa ved en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode opnåede et højere antal af udtagne oocytter sammenlignet med u-FSH.

Tabel 3: Resultaterne af studie GF 8407 (randomiseret parallelgruppestudie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af follitropin alfa versus FSH udvundet fra urin ved ART).

	follitropin alfa (n = 130)	FSH udvundet fra urin (n = 116)
Antal udtagne oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nødvendigt antal dage med FSH-stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Nødvendig total dosis af FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behovet for at øge dosis (%)	56,2	85,3

Forskellen mellem de 2 grupper var statistisk signifikant ($p < 0,05$) for alle anførte kriterier.

Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd

Hos mænd med mangelfuld FSH vil samtidig administration af follitropin alfa og hCG i mindst 4 måneder inducere spermatogenesisen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem follitropin alfa og lutropin alfa, når de administreres samtidigt.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles follitropin alfa til ekstracellulærvæsken med en initial halveringstid på ca. 2 timer og elimineres med en terminal halveringstid på 14 til 17 timer. Steady state-fordelingsrummet er i intervallet fra 9 til 11 liter.

Efter subkutan anvendelse er den absolutte biotilgængelighed ca. 66 %, og den tilsyneladende terminale halveringstid er i intervallet fra 24 til 59 timer. Dosisproportionalitet efter subkutan administration blev påvist op til 900 IE. Efter gentagen administration akkumuleres follitropin alfa 3 gange og steady state opnås indenfor 3 til 4 dage.

Elimination

Den totale clearance er 0,6 l/t og ca. 12 % af follitropin alfa-dosen udskilles i urinen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet, ud over det, der allerede er beskrevet i andre afsnit i dette produktresumé.

Der er rapporteret nedsat fertilitet hos rotter, som blev eksponeret for farmakologiske doser af follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) gennem længere perioder.

I høje doser (≥ 5 IE/kg/dag.) forårsager follitropin alfa et nedsat antal levedygtige fostre uden at være teratogent og dystoci svarende til det, der er observeret ved urinær menopausal gonadotropin (hMG) udvundet fra urin. Eftersom Ovaleap ikke er indiceret under graviditet, er disse data dog af begrænset klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Natriumhydroxid (2 M) (til pH-justering)
Mannitol
Methionin
Polysorbat 20
Benzylalkohol
Benzalkoniumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Opbevaringstid og opbevaringsbetingelser efter anbrud

Når cylinderampullen er i brug i pennen, kan den opbevares i op til 28 dage. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Patienten bør skrive datoen for første anvendelse ned i patientdagbogen, der leveres sammen med Ovaleap Pen.

Pennens hætte skal sættes tilbage på pennen efter hver injektion for at beskytte mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Før åbning og inden for holdbarhedstiden kan lægemidlet fjernes fra køleskabet, uden at blive nedkølet igen, i op til 3 måneder. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Lægemidlet skal kasseres, hvis det ikke er anvendt inden 3 måneder.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

Cylinderampul (type I glas), med et gummistempel (brombutylgummi) og et beskyttelseslåg (aluminium) med et septum (brombutylgummi), som indeholder 0,5 ml opløsning.

Kanyler (rustfrit stål; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Pakningsstørrelse med 1 cylinderampul og 10 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning

Cylinderampul (type I glas), med et gummistempel (brombutylgummi) og et beskyttelseslåg (aluminium) med et septum (brombutylgummi), som indeholder 0,75 ml opløsning.

Kanyler (rustfrit stål; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Pakningsstørrelse med 1 cylinderampul og 10 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

Cylinderampul (type I glas), med et gummistempel (brombutylgummi) og et beskyttelseslåg (aluminium) med et septum (brombutylgummi), som indeholder 1,5 ml opløsning.

Kanyler (rustfrit stål; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Pakningsstørrelse med 1 cylinderampul og 20 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Ovaleap er kun konstrueret til anvendelse sammen med Ovaleap Pen. Brugsanvisningen for pennen skal følges nøje.

Hver cylinderampul må kun anvendes af en enkelt patient.

Tomme cylinderampuller må ikke genfyldes. Ovaleap cylinderampuller er ikke konstrueret, så andre lægemidler kan blandes i cylinderampullerne.

Kasser brugte kanyler umiddelbart efter injektionen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning
EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning
EU/1/13/871/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. september 2013.

Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2018.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Sverige

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver cylinderampul indeholder 300 IE (svarende til 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml opløsning.
Hver ml opløsning indeholder 600 IE (svarende til 44 mikrogram) follitropin alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumhydroxid (2 M) (til justering af pH), mannitol, methionin, polysorbat 20, benzylalkohol, benzalkoniumchlorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 cylinderampul med 0,5 ml opløsning og 10 kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må kun anvendes sammen med Ovaleap Pen.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Når cylinderampullen er i brug i pennen, kan den opbevares i op til 28 dage ikke over temperaturer på 25 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kan før åbning opbevares ved temperaturer ikke over 25 °C i op til 3 måneder. Skal kasseres, hvis den ikke er brugt efter 3 måneder.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/871/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ovaleap 300 IE/0,5 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning

follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver cylinderampul indeholder 450 IE (svarende til 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml opløsning. Hver ml opløsning indeholder 600 IE (svarende til 44 mikrogram) follitropin alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumhydroxid (2 M) (til justering af pH), mannitol, methionin, polysorbat 20, benzylalkohol, benzalkoniumchlorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 cylinderampul med 0,75 ml opløsning og 10 kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må kun anvendes sammen med Ovaleap Pen.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Når cylinderampullen er i brug i pennen, kan den opbevares i op til 28 dage ikke over temperaturer på 25 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kan før åbning opbevares ved temperaturer ikke over 25 °C i op til 3 måneder. Skal kasseres, hvis den ikke er brugt efter 3 måneder.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/871/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ovaleap 450 IE/0,75 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver cylinderampul indeholder 900 IE (svarende til 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,5 ml opløsning.
Hver ml opløsning indeholder 600 IE (svarende til 44 mikrogram) follitropin alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumhydroxid (2 M) (til justering af pH), mannitol, methionin, polysorbat 20, benzylalkohol, benzalkoniumchlorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 cylinderampul med 1,5 ml opløsning og 20 kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må kun anvendes sammen med Ovaleap Pen.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Når cylinderampullen er i brug i pennen, kan den opbevares i op til 28 dage ikke over temperaturer på 25 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kan før åbning opbevares ved temperaturer ikke over 25 °C i op til 3 måneder. Skal kasseres, hvis den ikke er brugt efter 3 måneder.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/871/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ovaleap 900 IE/1,5 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**CYLINDERAMPUL****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektion

follitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**CYLINDERAMPUL****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektion

follitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,75 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**CYLINDERAMPUL****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektion

follitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning
Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

follitropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ovaleap
3. Sådan skal du bruge Ovaleap
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Dette lægemiddel indeholder det aktive stof follitropin alfa, som er næsten identisk med et naturligt hormon, som kroppen danner, der kaldes "follikel-stimulerende hormon" (FSH). FSH er en gonadotropin, en type hormon, som spiller en vigtig rolle i human fertilitet og reproduktion. Hos kvinder er FSH nødvendigt til vækst og udvikling af sækkene (follikler) i æggestokkene (ovarierne), der indeholder ægcellerne. Hos mænd er FSH nødvendigt for sædproduktionen.

Anvendelse

Hos voksne kvinder bruges Ovaleap:

- til at hjælpe med ægløsning (ovulation, frigivelsen af en moden ægcelle fra folliklen) hos kvinder, som ikke har ægløsning, og som ikke har reageret på behandling med et lægemiddel, der kaldes "clomifencitrat".
- til at hjælpe follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (procedurer, der kan hjælpe dig med at blive gravid), f.eks. reagensglasbefrugtning ("in vitro-fertilisering"), "gamete intra-fallopian transfer" eller "zygote intra-fallopian transfer".
- i kombination med et lægemiddel, der kaldes "lutropin alfa" (en anden form for gonadotropin, "luteiniseringshormon" eller LH) til at hjælpe med ægløsning hos kvinder, som producerer for lidt FSH og LH.

Hos voksne mænd bruges Ovaleap:

- sammen med en andre lægemidler, som kaldes "humant choriongonadotropin" (hCG), til at hjælpe med at producere sæd hos mænd, som er ufrugtbare på grund af lave niveauer af visse hormoner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ovaleap

Brug ikke Ovaleap:

- hvis du er allergisk over for follitropin alfa, follikel-stimulerende hormon (FSH) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ovaleap (angivet i punkt 6).
- hvis du har en tumor i hypothalamus eller hypofysen (begge er dele af hjernen).
- hvis du er **kvinde**:
 - med store æggestokke eller væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster) af ukendt oprindelse.
 - med vaginalblødning uden kendt årsag.
 - med kræft i æggestok, livmoder eller bryst.
 - med et helbred, som normalt umuliggør graviditet, f.eks. ovariesvigt (tidlig overgangsalder), fibroide tumorer i livmoderen eller misdannede kønsorganer.
- hvis du er **mand**:
 - med beskadigede testikler, som ikke kan kureres.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, inden du tager denne lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Før behandlingen påbegyndes bør din og din partners frugtbarhed evalueres af en læge med erfaring i behandling af frugtbarhedsproblemer.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du anvender Ovaleap.

Porfyri

Hvis du har porfyri, eller nogen i din familie har porfyri, skal du fortælle det til lægen, inden du starter behandlingen. Det er en sygdom, der kan nedarves fra forældre til børn, hvilket betyder, at du ikke er i stand til at nedbryde porfyriner (organiske stoffer).

Fortæl det straks til lægen:

- hvis din hud bliver skrøbelig og let får blærer, specielt på steder, som ofte udsættes for sollys, og/eller
- hvis du har smerter i mave, arme eller ben

I sådanne tilfælde kan din læge anbefale, at du stopper behandlingen.

Ovarielt hyper-stimulationssyndrom (OHSS)

Hvis du er kvinde, vil denne lægemidler øge risikoen for at udvikle OHSS. Det betyder, at dine follikler udvikler sig for meget og bliver til store cyster.

Fortæl det straks til lægen hvis:

- du får smerter i den nederste del af maven
- du tager meget hurtigt på i vægt
- du føler dig utilpas eller kaster op
- du har åndedrætsbesvær.

Hvis du oplever de ovenstående symptomer, kan lægen bede dig om at holde om med at tage lægemidlet (se også pkt. 4 under "Alvorlige bivirkninger hos kvinder").

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og behandlingsplan bliver overholdt, er forekomsten af OHSS mindre sandsynlig. Ovaleap-behandling fører sjældent til svær OHSS, medmindre lægemidlet man anvender for at inducere afsluttende follikelmodning (indeholdende humant choriongonadotropin - hCG), er indgivet. Hvis du udvikler OHSS, vil din læge måske ikke give hCG i denne behandlingscyklus, og du vil muligvis blive bedt om ikke at have samleje eller at bruge barriereprævention i mindst 4 døgn.

Flerfoldsgraviditet

Når du tager dette lægemiddel, har du en højere risiko for at blive gravid med flere end et foster ad gangen ("flerfoldsgraviditet", i de fleste tilfælde tvillinger), end hvis du bliver gravid ad naturlig vej. Flerfoldsgraviditet kan medføre medicinske komplikationer for dig selv og dine spædbørn. Du kan nedsætte risikoen for flerfoldsgraviditet ved at tage den rette dosis af dette lægemiddel på de rette tidspunkter. Risikoen for flerfoldsgraviditet som følge af assisteret befrugtning er relateret til din alder, kvaliteten og antallet af befrugtede æg/embryoner, som opsættes i din livmoder.

Spontan abort

Når du gennemgår assisteret befrugtning eller stimulation af æggestokkene for at producere æg, er risikoen for en abort større hos dig end hos den gennemsnitlige kvinde.

Ektopisk graviditet

Risikoen for en graviditet uden for livmoderen (en ektopisk graviditet) er større hos dig end hos den gennemsnitlige kvinde, når du gennemgår assisteret befrugtning, og hvis du har beskadigede æggeledere.

Medfødte skader

Når et barn undfanges ved hjælp af assisteret befrugtning, kan det have en let forhøjet risiko for medfødte skader end efter naturlig undfangelse. Dette kan være forbundet med flerfoldsgraviditet eller forældrekarakteristik, såsom moderens alder og spermkvalitet.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Hvis du tidligere eller for nylig har haft blodpropper i benene eller i lungerne, eller et hjerteanfald eller et slagtilfælde, eller hvis noget sådant er forekommet i din familie, kan du have en højere risiko for, at disse problemer opstår eller forværres med Ovaleap-behandlingen.

Mænd med for meget FSH i blodet

Hvis du er en mand, kan for meget naturligt FSH i blodet være et tegn på beskadigede testikler. Dette lægemiddel er normalt ikke effektivt, hvis du har dette problem. Hvis din læge beslutter at prøve behandling med Ovaleap, vil du eventuelt blive bedt om at afgive sæd til analyse 4-6 måneder efter start af behandlingen for at overvåge behandlingen.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Ovaleap

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

- Hvis du bruger Ovaleap sammen med andre lægemidler, som hjælper med ægløsning, f.eks. humant gonadotropin (hCG) eller clomifencitrat, kan det øge folliklernes reaktion.
- Hvis du bruger Ovaleap samtidig med typer af lægemidler, der nedsætter kønshormonniveauerne og stopper ægløsningen ("gonadotropin-frigivende hormon"-(GnRH)-agonist eller -antagonist), kan du have brug for en højere dosis Ovaleap til at producere follikler.

Graviditet og amning

Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at denne lægemidler vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ovaleap indeholder natrium, benzalkoniumchlorid og benzylalkohol

Denne lægemidler indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Denne lægemiddel indeholder også 0,02 mg pr. ml benzalkoniumchlorid og 10,0 mg pr. ml benzylalkohol. Spørg din læge eller apotek til råds, hvis du har en lever- eller nyresygdom, eller hvis du er gravid eller ammer. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet "metabolisk acidose").

3. Sådan skal du bruge Ovaleap

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dette lægemiddel gives som en injektion i vævet lige under huden (subkutan injektion). Lægen eller sundhedspersonalet vil vise dig, hvordan du skal injicere lægemidlet. Hvis du giver dig selv lægemidlet, skal du læse og følge "Brugsanvisning" for pennen

Anbefalet dosis

Din læge afgør, hvor meget lægemidler, du skal tage, og hvor ofte. Doserne, der er beskrevet herunder, er anført i internationale enheder (IE).

Kvinder

Hvis du ikke har ægløsning, og du har uregelmæssig eller ingen menstruation

- Dette lægemiddel gives normalt dagligt.
- Hvis du har uregelmæssig menstruation, skal du starte med at bruge dette lægemiddel inden for de første 7 dage af din menstruationscyklus. Hvis du ikke har menstruation, kan du starte med at tage lægemidlet på en dag, som passer dig.
- Startdosis af dette lægemiddel er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist.
- Den daglige dosis af dette lægemiddel må ikke overstige 225 IE.
- Når du opnår den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion på 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste Ovaleap-injektion. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter. Alternativt kan intrauterin insemination foretages ved at opsætte sæden i underlivet.

Hvis din læge ikke kan se den ønskede virkning, skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus med Ovaleap evalueres og håndteres i henhold til klinisk standardpraksis.

Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen blive stoppet, og du vil ikke få hCG [se også pkt. 2 under "Ovarielt hyper-stimulationssyndrom (OHSS)"]. I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af Ovaleap end i den forrige cyklus.

Hvis du har behov for at udvikle flere æg til udtagning inden assisteret befrugtning

- Startdosis af dette lægemiddel er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.
- Behandlingen fortsættes, indtil dine æg har udviklet sig til et ønsket punkt. Din læge vil bruge blodprøver og/eller et ultralydsapparat til at kontrollere, hvornår dette punkt er nået.
- Når dine æg er klar, vil du få hCG eller r-hCG. Den enkelte injektion vil være 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste Ovaleap-injektion. Dette gør æggene klar til udtagning.

Hvis du er blevet diagnosticeret med meget lave niveauer af FSH- og LH-hormoner

- Den sædvanlige startdosis af Ovaleap er 75-150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du skal tage disse to lægemidler hver dag i op til 5 uger.
- Din Ovaleap-dosis kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE, indtil du får den ønskede virkning.

- Når du får den ønskede virkning, vil du få hCG eller r-hCG. Den enkelte injektion vil være 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter de sidste injektioner med Ovaleap og lutropin alfa. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller en anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis din læge ikke ser en virkning efter 5 uger, bør denne behandlingscyklus stoppes. I den efterfølgende behandlingscyklus vil din læge give dig en højere startdosis af dette lægemiddel end før.

Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen med Ovaleap blive stoppet, og du vil ikke få hCG [se også pkt. 2 under "Ovarielt hyper-stimulationssyndrom (OHSS)"]. I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af Ovaleap end i den forrige cyklus.

Mænd

- Den sædvanlige dosis af dette lægemiddel er 150 IE i kombination med hCG.
- Du skal bruge disse to lægemidler tre gange om ugen i mindst 4 måneder.
- Hvis du ikke har haft nogen virkning af behandlingen efter 4 måneder, kan din læge foreslå at fortsætte med disse to lægemidler i mindst 18 måneder.

Hvordan gives injektionerne?

Dette lægemiddel gives som en injektion i vævet lige under huden (subkutan injektion) med Ovaleap Pen. Ovaleap Pen er et instrument (en "pen") til at give injektioner i vævet lige under huden.

Din læge kan foreslå, at du selv lærer at injicere dig med dette lægemiddel. Din læge eller sundhedspersonalet vil give dig anvisninger i hvordan det gøres, og du kan også finde anvisningerne i den separate brugsanvisning for pennen. Forsøg ikke at selvadministrere dette lægemiddel uden denne træning fra din læge eller sundhedspersonalet. Den allerførste injektion af dette lægemiddel bør kun gives, når der er en læge eller sundhedspersonale til stede.

Ovaleap injektionsvæske, opløsning i cylinderampuller er blevet udviklet til brug i Ovaleap Pen. Du skal følge de separate brugsanvisninger for Ovaleap Pen nøje. Brugsanvisningerne for pennen leveres sammen med Ovaleap Pen. En korrekt behandling af din sygdom kræver imidlertid nøje og konstant samarbejde med lægen.

Kasser brugte kanyler umiddelbart efter injektionen.

Hvis du har brugt for meget Ovaleap

Virkningen af en overdosering af Ovaleap er ukendt. Man kan dog antage, at ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) indtræder, hvilket beskrives i pkt. 4. under "Alvorlige bivirkninger hos kvinder". OHSS vil kun opstå, hvis hCG også indgives [se også pkt. 2 under "Ovarielt hyper-stimulationssyndrom (OHSS)"].

Hvis du har glemt at bruge Ovaleap

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Kontakt din læge så snart, du opdager, at du har glemt en dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Vigtige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger hos mænd og kvinder

- Allergiske reaktioner som hududslæt, kløende hævede hudområder og alvorlige allergiske reaktioner med svaghed, blodtryksfald, åndedrætsbesvær og hævelse af ansigtet er blevet rapporteret meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer). Hvis du mener, at du har denne type reaktion, skal du stoppe injektionen med Ovaleap og øjeblikkeligt søge lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger hos kvinder

- Smerter i nederste del af maven i kombination med kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarie hyper-stimulationssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på, at æggestokkene har overreageret på behandlingen, og at der har udviklet sig store cyster i æggestokkene [se også pkt. 2 under "Ovarie hyper-stimulationssyndrom (OHSS)". Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- OHSS kan blive alvorligt med tydeligt forstørrede æggestokke, nedsat urinproduktion, vægtøgning, åndedrætsbesvær og/eller mulig væskeophobning i maven eller brystkassen. Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Komplikationer fra OHSS, f.eks. rotation af en æggestok (ovarietorsion) eller blodpropper kan forekomme sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).
- Alvorlige komplikationer med blodpropper (tromboemboliske hændelser), nogle gange uafhængigt af OHSS, kan forekomme meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer). Det kan give bryst smerter, stakåndethed, slagtilfælde eller hjerteslag [se også pkt. 2 under "Blodstørkningsproblemer (tromboemboliske hændelser)".]

Hvis du bemærker en eller flere af de ovenstående bivirkninger, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen, som eventuelt vil bede dig om at holde op med at tage Ovaleap.

Andre bivirkninger hos kvinder

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation
- Hovedpine
- Væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Mavesmerter
- Oppustet mave
- Mavekramper
- Kvalme
- Opkastning
- Diarré

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- Din astma kan forværres.

Andre bivirkninger hos mænd

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Opsvulmen af blodårerne over og bag testiklerne (årebræk i pungen)
- Brystudvikling
- Akne
- Vægtøgning

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- Din astma kan forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og den ydre karton efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Før åbning og inden for produktets holdbarhed kan du fjerne lægemidlet fra køleskabet, uden at blive nedkølet igen, i op til 3 måneder. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Du skal kassere dette lægemiddel, hvis det ikke er brugt inden 3 måneder.

Efter åbning kan cylinderampullen i pennen opbevares i højst 28 dage. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Skriv datoen for første brug ned i patientens dagbog, som leveres sammen med Ovaleap Pen.

Sæt låget tilbage på Ovaleap Pen efter hver injektion for at beskytte cylinderampullen mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ovaleap indeholder:

- Aktivt stof: follitropin alfa.
Ovaleap 300 IE/0,5 ml: Hver cylinderampul indeholder 300 IE (svarende til 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml opløsning.
Ovaleap 450 IE/0,75 ml: Hver cylinderampul indeholder 450 IE (svarende til 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml opløsning.
Ovaleap 900 IE/1,5 ml: Hver cylinderampul indeholder 900 IE (svarende til 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,5 ml opløsning.
Hver ml opløsning indeholder 600 IE (svarende til 44 mikrogram) follitropin alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumhydroxid (2 M) (til justering af pH), mannitol, methionin, polysorbat 20, benzylalkohol, benzalkoniumchlorid, vand til injektionsvæsker.
Alle styrkerne anført ovenfor indeholder de andre indholdsstoffer.

Udseende og pakningsstørrelser

Ovaleap er en injektionsvæske, opløsning (injektion). Ovaleap er en klar og farveløs opløsning.

Ovaleap 300 IE/0,5 ml leveres i pakninger med 1 cylinderampul og 10 kanyler.
Ovaleap 450 IE/0,75 ml leveres i pakninger med 1 cylinderampul og 10 kanyler.
Ovaleap 900 IE/1,5 ml leveres i pakninger med 1 cylinderampul og 20 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Irland

Fremstiller

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Sverige

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.