

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile  
Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile  
Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa\*.

### Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile

Ogni cartuccia contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,5 mL di soluzione iniettabile.

### Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile

Ogni cartuccia contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,75 mL di soluzione iniettabile.

### Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile

Ogni cartuccia contiene 900 UI (equivalenti a 66 microgrammi) di follitropina alfa in 1,5 mL di soluzione iniettabile.

\*La follitropina alfa (ormone follicolostimolante ricombinante umano [*recombinant human follicle-stimulating hormone*, r-hFSH]) è prodotta da cellule ovariche di criceto cinese (CHO DHFR) con la tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ovaleap contiene 0,02 mg per mL di benzalconio cloruro  
Ovaleap contiene 10,0 mg per mL di alcool benzilico

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione limpida, incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,8 e 7,2.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- Ovaleap, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

#### Negli uomini adulti

- Ovaleap è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin*, hCG).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

La valutazione clinica di follitropina alfa indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento devono essere personalizzati per ottimizzare lo sviluppo follicolare e per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

#### Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con follitropina alfa può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato prevedeva iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che potevano essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o preferibilmente 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

#### Dose iniziale

La dose iniziale può essere adattata in modo graduale: (a) meno di 75 UI al giorno se in base al profilo clinico della paziente (età, indice di massa corporea, riserva ovarica) si prevede una risposta ovarica eccessiva in termini di numero di follicoli; oppure (b) più di 75 UI e fino a un massimo di 150 UI al giorno se si prevede una bassa risposta ovarica.

La risposta della paziente deve essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni.

#### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose giornaliera non deve superare 225 UI di FSH.

Se si ottiene una risposta ovarica eccessiva secondo la valutazione del medico, si deve interrompere il trattamento e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

#### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (*recombinant human choriogonadotropin* alfa, r-hCG) o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

#### *Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre ART*

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato nella superovulazione prevedeva la somministrazione di 150-225 UI di follitropina alfa al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

#### *Dose iniziale*

Se si prevede una bassa risposta ovarica, la dose iniziale può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno. Al contrario, se si prevede una risposta ovarica eccessiva, la dose iniziale può essere ridotta a meno di 150 UI.

La risposta della paziente deve continuare a essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni, fino a raggiungere un adeguato sviluppo follicolare.

La follitropina alfa può essere somministrata da sola o, per prevenire la luteinizzazione prematura, in associazione con un agonista o un antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

#### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose massima giornaliera non deve superare 450 UI di FSH.

#### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 UI fino a 10 000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione per indurre la maturazione follicolare finale.

#### *Donne con insufficienza di LH ed FSH severa*

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con follitropina alfa in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di hCG. Follitropina alfa deve essere somministrata con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorrea e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata

misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

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 follitropina alfa e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi 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).

#### Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

Follitropina alfa deve essere somministrata ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

#### Popolazioni particolari

##### Popolazione anziana

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di follitropina alfa nei pazienti anziani non sono state stabilite.

##### Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di follitropina alfa nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

##### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione pediatrica.

#### Modo di somministrazione

Ovaleap è per uso sottocutaneo. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la cartuccia multidose è destinata a più iniezioni, ai pazienti devono essere fornite istruzioni chiare per evitare l'uso scorretto del medicinale.

La cartuccia di Ovaleap è progettata per essere utilizzata esclusivamente con la Ovaleap Pen, che è venduta separatamente. Per le istruzioni sulla somministrazione con Ovaleap Pen, vedere il paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo follitropina alfa, all'FSH o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria;
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta;
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta;
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

Ovaleap non deve essere usato quando non può essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva;
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza;
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza;
- insufficienza testicolare primaria.

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

##### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella clinica del paziente.

##### Informazioni generali

Follitropina alfa è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e deve essere usata solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno in termini di tempo da parte del medico, e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di follitropina alfa prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

##### Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con follitropina alfa. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

##### Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di follitropina alfa raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica a follitropina alfa quando veniva somministrata in associazione a lutropina 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 e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra follitropina alfa/LH e gonadotropina umana menopausale (*human menopausal gonadotropin*, hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con follitropina alfa/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

#### *Sindrome da iperstimolazione ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)*

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi severi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, guadagno ponderale, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emoconcentrazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici, idrotorace o insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, la sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di follitropina alfa può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno 2 settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS severa si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

#### *Gravidanza multipla*

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

#### *Interruzione della gravidanza*

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

#### *Gravidanze ectopiche*

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

#### *Neoplasie del sistema 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 terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

#### *Malformazioni congenite*

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

#### *Eventi tromboembolici*

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa 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 e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

#### *Trattamento negli uomini*

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con follitropina alfa/ hCG. Follitropina alfa non deve essere utilizzata quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### *Contenuto in benalconio cloruro*

Ovaleap contiene 0,02 mg/mL di benalconio cloruro

#### *Contenuto in alcool benzilico*

Ovaleap contiene 10,0 mg per mL di alcool benzilico

L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale nonché nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento, a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).



#### Contenuto in sodio

Ovaleap 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**

La co-somministrazione di follitropina alfa con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre la co-somministrazione di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di follitropina alfa necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri farmaci durante la terapia con follitropina alfa.

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

#### Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Ovaleap durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di follitropina alfa.

#### Allattamento

Ovaleap non è indicato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Ovaleap è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

Una OHSS lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS severa non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza, secondo le seguenti convenzioni: 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 ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

## Trattamento nelle donne

**Tabella 1: Reazioni avverse nella donna**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Molto raro	Tromboembolia (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Molto raro	Esacerbazione o peggioramento dell'asma
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Molto comune	Cisti ovariche
	Comune	OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)
	Non comune	OHSS severa (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Complicanze della OHSS severa
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

## Trattamento negli uomini

**Tabella 2: Reazioni avverse nell'uomo**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Molto raro	Esacerbazione o peggioramento dell'asma
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Acne
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Comune	Ginecomastia, varicocele
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)
<i>Esami diagnostici</i>	Comune	Guadagno ponderale

#### 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 stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a follitropina alfa, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Ovaleap è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

#### Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

Negli studi clinici le pazienti con severa insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella 3 in basso) e nell'induzione dell'ovulazione, follitropina alfa è risultata più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di follitropina alfa a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve, ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella 3: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di follitropina alfa e del FSH urinario nelle ART)

	follitropina alfa (n=130)	FSH urinario (n=116)
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati ( $p < 0,05$ ).

#### Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

Negli uomini con deficit di FSH, follitropina alfa, somministrato in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

#### Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa 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 tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/kg/die) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che Ovaleap non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio diidrogeno fosfato diidrato  
Sodio idrossido (2 M) (per la regolazione del pH)  
Mannitolo  
Metionina  
Polisorbato 20  
Alcool benzilico  
Benzalconio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### Periodo di validità e condizioni di conservazione dopo la prima apertura

La cartuccia inclusa nella penna può essere conservata per un massimo di 28 giorni. Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Il paziente deve trascrivere nel diario del paziente fornito con Ovaleap Pen la data del primo utilizzo.

Il cappuccio deve essere reinserito sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi. Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Il medicinale deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile

Cartuccia (vetro tipo I) con stantuffo in gomma (gomma bromobutilica) e capsula di chiusura modellata (alluminio) con setto (gomma bromobutilica), contenente 0,5 mL di soluzione.  
Aghi per iniezione (acciaio inossidabile; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Confezione da 1 cartuccia e 10 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile

Cartuccia (vetro tipo I) con stantuffo in gomma (gomma bromobutilica) e capsula di chiusura modellata (alluminio) con setto (gomma bromobutilica), contenente 0,75 mL di soluzione.  
Aghi per iniezione (acciaio inossidabile; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Confezione da 1 cartuccia e 10 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile

Cartuccia (vetro tipo I) con stantuffo in gomma (gomma bromobutilica) e capsula di chiusura modellata (alluminio) con setto (gomma bromobutilica), contenente 1,5 mL di soluzione.

Aghi per iniezione (acciaio inossidabile; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Confezione da 1 cartuccia e 20 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

La soluzione non deve essere usata se contiene particelle o se la soluzione non è limpida.

La cartuccia di Ovaleap è progettata per essere utilizzata esclusivamente insieme a Ovaleap Pen. È necessario seguire attentamente le istruzioni per l'uso della penna.

Ogni cartuccia deve essere usata esclusivamente da un singolo paziente.

Le cartucce vuote non devono essere nuovamente riempite. Le cartucce di Ovaleap non sono progettate per consentire di miscelarvi altri medicinali. Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irlanda

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

Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile

EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile

EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile

EU/1/13/871/003

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

Data della prima autorizzazione: 27 settembre 2013.

Data del rinnovo più recente: 16 maggio 2018.

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

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORI RESPONSABILI 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 PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Teva Biotech GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Germania

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Germania

Rechon Life Science AB  
Soldattorpsvägen 5  
216 13 Limhamn  
Svezia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**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 per i 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 per i 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**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile

follitropina alfa

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

Ogni cartuccia contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,5 mL di soluzione. Ogni mL della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio diidrogeno fosfato diidrato, sodio idrossido (2 M) (per la regolazione del pH), mannitolo, metionina, polisorbato 20, alcool benzilico, benzalconio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 cartuccia con 0,5 mL di soluzione e 10 aghi per iniezione

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Da usare esclusivamente con Ovaleap Pen.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

#### **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**

Scad.

La cartuccia inclusa nella penna può essere conservata per un massimo di 28 giorni a temperatura non superiore a 25 °C.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale può essere conservato prima dell'apertura a temperatura non superiore a 25 °C per un periodo massimo di 3 mesi. Se non è stato utilizzato entro 3 mesi, il medicinale deve essere gettato.

**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**

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irlanda

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

EU/1/13/871/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO**

<b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b>
------------------------------------

Ovaleap 300 UI/0,5 mL

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC:

SN:

NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile

follitropina alfa

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

Ogni cartuccia contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,75 mL di soluzione. Ogni mL della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio diidrogeno fosfato diidrato, sodio idrossido (2 M) (per la regolazione del pH), mannitolo, metionina, polisorbato 20, alcool benzilico, benzalconio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 cartuccia con 0,75 mL di soluzione e 10 aghi per iniezione

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Da usare esclusivamente con Ovaleap Pen.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usare nel modo seguente:

Uso sottocutaneo

#### **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**

Scad.

La cartuccia inclusa nella penna può essere conservata per un massimo di 28 giorni a temperatura non superiore a 25 °C.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale può essere conservato prima dell'apertura a temperatura non superiore a 25 °C per un periodo massimo di 3 mesi. Se non è stato utilizzato entro 3 mesi, il medicinale deve essere gettato.

**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**

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irlanda

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

EU/1/13/871/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

<b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b>
------------------------------------

Ovaleap 450 UI/0,75 mL

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC:

SN:

NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile

follitropina alfa

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

Ogni cartuccia contiene 900 UI (equivalenti a 66 microgrammi) di follitropina alfa in 1,5 mL di soluzione. Ogni mL della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio diidrogeno fosfato diidrato, sodio idrossido (2 M) (per la regolazione del pH), mannitolo, metionina, polisorbato 20, alcool benzilico, benzalconio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 cartuccia con 1,5 mL di soluzione e 20 aghi per iniezione

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Da usare esclusivamente con Ovaleap Pen.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usare nel modo seguente:

Uso sottocutaneo

#### **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**

Scad.

La cartuccia inclusa nella penna può essere conservata per un massimo di 28 giorni a temperatura non superiore a 25 °C.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale può essere conservato prima dell'apertura a temperatura non superiore a 25 °C per un periodo massimo di 3 mesi. Se non è stato utilizzato entro 3 mesi, il medicinale deve essere gettato.

**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**

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irlanda

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

EU/1/13/871/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

<b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b>
------------------------------------

Ovaleap 900 UI/1,5 mL

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC:

SN:

NN:

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

**CARTUCCIA**

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

Ovaleap 300 UI/0,5 mL preparazione iniettabile

follitropina alfa

s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 mL

**6. ALTRO**

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

**CARTUCCIA**

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

Ovaleap 450 UI/0,75 mL preparazione iniettabile

follitropina alfa

s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,75 mL

**6. ALTRO**

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

**CARTUCCIA**

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

Ovaleap 900 UI/1,5 mL preparazione iniettabile

follitropina alfa

s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,5 mL

**6. ALTRO**



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

**Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile**  
**Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile**  
**Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile**

follitropina alfa

**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, al farmacista o all'infermiere.
- 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, al farmacista o all'infermiere.

### **Contenuto di questo foglio**

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

#### **1. Cos'è Ovaleap e a cosa serve**

##### **Cos'è Ovaleap**

Questo medicinale contiene il principio attivo follitropina alfa, che è quasi identico a un ormone naturale prodotto dal corpo e chiamato "ormone follicolostimolante" (FSH). L'FSH è una gonadotropina, un tipo di ormone che svolge un ruolo importante nella fertilità e nella riproduzione umana. Nelle donne, l'FSH è necessario per la crescita e lo sviluppo dei follicoli nell'ovaio che contengono le cellule uovo. Negli uomini, l'FSH è necessario per la produzione dello sperma.

##### **A cosa serve Ovaleap**

###### Nelle donne adulte, Ovaleap viene utilizzato

- per favorire l'ovulazione (il rilascio di una cellula uovo matura dal follicolo) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato "clomifene citrato".
- per favorire lo sviluppo di follicoli nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare l'instaurarsi della gravidanza), come la "fecondazione *in vitro*", il "trasferimento intratubarico di gameti" o il "trasferimento intratubarico di zigoti".
- insieme a un medicinale chiamato "lutropina alfa" (una versione di un'altra gonadotropina, "ormone luteinizzante" o LH) per favorire l'ovulazione nelle donne il cui organismo produce una quantità insufficiente di gonadotropine FSH e LH.

###### Negli uomini adulti, Ovaleap viene utilizzato

- insieme a un medicinale chiamato "gonadotropina corionica umana" (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Ovaleap

### Non usi Ovaleap

- se è allergico alla follitropina alfa, all'ormone follicolo-stimolante (FSH) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è affetto da un tumore dell'ipotalamo o dell'ipofisi (parti del cervello).
- se è una **donna**
  - con ovaie grandi o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta.
  - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta.
  - con cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella.
  - con una qualsiasi patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l'insufficienza ovarica (menopausa precoce), tumori fibroidi dell'utero o malformazioni dell'apparato riproduttivo.
- se è un **uomo**
  - con insufficienza testicolare che non può essere trattata.

Non usi questo medicinale se soffri di una di queste condizioni. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale.

### Avvertenze e precauzioni

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Ovaleap.

#### Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria. Si tratta di una patologia che può essere trasmessa dai genitori ai figli e che comporta l'incapacità a degradare le porfirine (composti organici).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

Se dovesse presentare i sintomi di cui sopra, il medico potrebbe raccomandarle di interrompere il trattamento.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni.

Si rivolga immediatamente al medico se dovesse:

- avvertire dolore alla parte bassa dell'addome (ventre),
- aumentare rapidamente di peso,
- presentare nausea o vomito,
- avere difficoltà a respirare.

Se dovesse presentare i sintomi di cui sopra, il medico potrebbe chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere anche paragrafo 4, "Effetti indesiderati gravi nella donna").

Se non ovula e se la posologia e i tempi raccomandati sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile. Il trattamento con Ovaleap solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento. Le potrebbe essere raccomandato di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno 4 giorni.

#### Gravidanza multipla

Durante l'uso di questo medicinale, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla (in genere due gemelli) rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può causare complicanze mediche per lei per i suoi figli. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di questo medicinale nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

#### Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

#### Gravidanza ectopica

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita e se ha le tube danneggiate, il rischio di una gravidanza all'esterno dell'utero (gravidanza ectopica) è maggiore che nelle altre donne.

#### Difetti alla nascita

I bambini concepiti con le tecniche di riproduzione assistita possono avere un rischio leggermente aumentato di difetti alla nascita rispetto a quelli concepiti in modo naturale. Ciò può essere legato a gravidanze multiple o a caratteristiche dei genitori, come l'età della madre e le proprietà dello sperma.

#### Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, informi il medico. Potrebbe aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con Ovaleap.

#### Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH naturale nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, questo medicinale non fa effetto. Se il medico decide di tentare un trattamento con Ovaleap, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per monitorare la terapia.

#### **Bambini e adolescenti**

L'uso di questo medicinale non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

#### **Altri medicinali e Ovaleap**

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

- Se usa Ovaleap con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione, come gonadotropina corionica umana (hCG) o clomifene citrato, questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa Ovaleap contemporaneamente a un agonista o antagonista del "ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di Ovaleap per produrre follicoli.

#### **Gravidanza e allattamento**

Non deve usare questo medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo medicinale non altera la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

#### **Ovaleap contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene anche 0,02 mg per mL di benzalconio cloruro e 10,0 mg per mL di alcool benzilico.

### 3. Come usare Ovaleap

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

Questo medicinale viene somministrato come iniezione nel tessuto situato direttamente sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Il medico o l'infermiere le mostrerà come iniettare il medicinale. Se si inietta il medicinale da sola, legga e segua attentamente le "Istruzioni per l'uso" della penna.

#### Quale è la dose raccomandata

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI).

#### Donne

##### Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti

- Questo medicinale viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare questo medicinale entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale di questo medicinale è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale.
- La dose giornaliera di questo medicinale non deve superare le 225 UI.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata hCG o "hCG ricombinante" (r-hCG, un'hCG prodotta in laboratorio con una particolare tecnica di DNA). L'iniezione singola sarà di 250 microgrammi di r-hCG o 5.000-10.000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Ovaleap. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina, con deposizione dello sperma nella cavità dell'utero.

Se il medico non osserva la risposta desiderata, la prosecuzione di quel ciclo di trattamento con Ovaleap deve essere valutata e gestita secondo la pratica clinica standard.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrata l'hCG [vedere anche paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"]. Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di Ovaleap.

##### Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita

- La dose iniziale di questo medicinale è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno.
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà somministrata hCG o r-hCG. La singola iniezione sarà di 250 microgrammi di r-hCG o di 5.000-10.000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Ovaleap. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

##### Se le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH

- La dose iniziale abituale di Ovaleap è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di 5 settimane.
- La dose di Ovaleap può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata hCG o r-HCG. La singola iniezione sarà di 250 microgrammi di r-HCG o di 5.000-10.000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Ovaleap e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata

un'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il medico non osserva la risposta desiderata dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di questo medicinale.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con Ovaleap e rinunciare alla somministrazione di hCG [vedere anche paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica – (OHSS)"]. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose di Ovaleap più bassa.

#### Uomini

- La dose abituale di questo medicinale è di 150 UI insieme all'hCG.
- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi.

#### **Come vengono praticate le iniezioni?**

Questo medicinale è somministrato tramite iniezione nel tessuto che si trova direttamente sotto la pelle (iniezione sottocutanea) usando Ovaleap Pen. Ovaleap Pen è un dispositivo (una "penna") usato per praticare iniezioni nel tessuto situato direttamente sotto la pelle.

Il medico potrebbe suggerirle di imparare a iniettarsi da solo il medicinale. Il medico o l'infermiere le daranno istruzioni su come fare e potrà anche trovare indicazioni nelle istruzioni fornite separatamente per l'uso della penna. Non tenti di autosomministrarsi questo medicinale senza aver seguito una formazione con il medico o l'infermiere. La prima iniezione di questo medicinale deve essere praticata solo in presenza di un medico o di un infermiere.

La soluzione iniettabile in cartucce Ovaleap è stata progettata per l'uso con Ovaleap Pen. Deve seguire attentamente le istruzioni fornite separatamente per l'uso di Ovaleap Pen. Le istruzioni per l'uso della penna sono fornite insieme a Ovaleap Pen. Un trattamento adeguato della sua patologia, comunque, richiede una cooperazione stretta e costante con il medico.

Elimini gli aghi usati immediatamente dopo l'iniezione.

#### **Se usa più Ovaleap di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di Ovaleap; tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4, "Effetti indesiderati gravi nella donna". Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrata anche hCG [vedere anche paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"].

#### **Se dimentica di usare Ovaleap**

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

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

## **4. Possibili effetti indesiderati**

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

#### **Effetti indesiderati importanti**

##### Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne

- Molto raramente (possono interessare fino a 1 persona su 10.000) sono state riportate reazioni allergiche quali eruzione cutanea, aree di pelle rilevata e pruriginosa e reazioni allergiche gravi con debolezza, riduzione della pressione sanguigna, difficoltà respiratorie e gonfiore del viso. Se pensa di avere una reazione di questo tipo, interrompa le iniezioni di Ovaleap e si rivolga immediatamente al medico.

#### Effetti indesiderati gravi nelle donne

- I dolori al basso ventre in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche [vedere anche paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)”. Questo effetto indesiderato è comune (può interessare fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell’addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può interessare fino a 1 persona su 100).
- Raramente (possono interessare fino a 1 persona su 1 000) possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue.
- Molto raramente (possono interessare fino a 1 persona su 10 000) si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS. Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto [vedere anche paragrafo 2 “Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)”].

Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di Ovaleap.

#### **Altri effetti indesiderati nelle donne**

##### Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione
- Mal di testa
- Sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche)

##### Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Dolore addominale
- Meteorismo
- Crampi addominali
- Nausea
- Vomito
- Diarrea

##### Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10 000):

- L’asma può peggiorare

#### **Altri effetti indesiderati negli uomini**

##### Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

##### Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria
- Acne
- Aumento di peso

##### Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10 000)

- L’asma può peggiorare.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. 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 Ovaleap**

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'imballaggio esterno dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Non congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, si può togliere il medicinale dal frigorifero, senza refrigerarlo nuovamente, per un massimo di 3 mesi. Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Gettare il medicinale se non è stato usato entro 3 mesi.

Una volta aperta, la cartuccia inclusa nella penna può essere conservata per un massimo di 28 giorni. Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Trascrivere la data del primo utilizzo nel diario del paziente, che sarà fornito insieme a Ovaleap Pen.

Rimetta il cappuccio su Ovaleap Pen dopo ogni iniezione per proteggere la cartuccia dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che non è limpido o che contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Ovaleap**

- Il principio attivo è follitropina alfa.  
Ovaleap 300 UI/0,5 mL: ogni cartuccia contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,5 mL di soluzione.  
Ovaleap 450 UI/0,75 mL: ogni cartuccia contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,75 mL di soluzione.  
Ovaleap 900 UI/1,5 mL: ogni cartuccia contiene 900 UI (equivalenti a 66 microgrammi) di follitropina alfa in 1,5 mL di soluzione.  
Ogni mL della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa.
- Gli altri componenti sono sodio diidrogeno fosfato diidrato, sodio idrossido (2 M) (per la regolazione del pH), mannitolo, metionina, polisorbato 20, alcool benzilico, benzalconio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.  
Tutti i dosaggi sopra elencati contengono gli altri componenti.

### **Descrizione dell'aspetto di Ovaleap e contenuto della confezione**

Ovaleap è una soluzione iniettabile (preparazione iniettabile). Ovaleap è una soluzione limpida e incolore.

Ovaleap 300 UI/0,5 mL è disponibile in confezioni contenenti 1 cartuccia e 10 aghi per iniezione.

Ovaleap 450 UI/0,75 mL è disponibile in confezioni contenenti 1 cartuccia e 10 aghi per iniezione.

Ovaleap 900 UI/1,5 mL è disponibile in confezioni contenenti 1 cartuccia e 20 aghi per iniezione.



È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House  
Park Lane, Spencer Dock  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irlanda

**Produttore**

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Germania

Rechon Life Science AB  
Soldattorpsvägen 5  
216 13 Limhamn  
Svezia

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {mese AAAA}.**

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