

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Ovaleap 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Ovaleap 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med oppløsning inneholder 600 IE (som tilsvarer 44 mikrogram) follitropin alfa*.

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver sylinderrampulle inneholder 300 IE (som tilsvarer 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver sylinderrampulle inneholder 450 IE (som tilsvarer 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver sylinderrampulle inneholder 900 IE (som tilsvarer 66 mikrogram) follitropin alfa i 0,1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

*Follitropin alfa (rekombinant humant follikkelstimulerende hormon [r-hFSH] produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO DHFR⁻) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Ovaleap inneholder 0,02 mg per ml med benzalkoniumklorid

Ovaleap inneholder 10,0 mg per ml med benzylalkohol

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,8 til 7,2.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hos voksne kvinner

- Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Stimulering av multipl follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
- Ovalleap i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er indisert for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel.

Hos voksne menn

- Ovuleap kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med follitropin alfa bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsforstyrrelser.

Dosering

Klinisk vurdering av follitropin alfa viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være personlig tilpasset for å optimalisere follikulær utvikling og for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)

Follitropin alfa kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

I registreringsstudiene ble et vanlig behandlingsregime med 75 til 150 IE FSH daglig brukt og økte om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Startdosen kan justeres trinnvis (a) lavere enn 75 IE per dag hvis det forventes en overdreven ovarierespons i form av antall follikler basert på pasientens kliniske profil (alder, kroppsmasseindeks, ovariereserve); eller (b) høyere enn 75 opp til maksimalt 150 IE per dag kan vurderes hvis det forventes en lav ovarierespons.

Pasientens respons bør overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og -antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør den daglige dosen ikke overstige 225 IE FSH..

Dersom en for sterk ovarierespons oppnås i henhold til legens vurdering, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE-10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter siste injeksjon med follitropin alfa. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon.

Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multipl follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning (ART)

I registreringsstudiene omfattet et vanlig behandlingsregime for superovulering tilførsel av 150 til 225 IE follitropin alfa daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Hvis det forventes lav ovarierespons, kan startdosen justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere. Omvendt, hvis en overdreven ovarierespons forventes, kan startdosen reduseres til under 150 IE.

Pasientens respons bør fortsette å overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon inntil tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd.

Follitropin alfa kan gis enten alene eller, for å forhindre prematur luteinisering, i kombinasjon med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør daglig dose ikke overstige 450 IE FSH.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter den siste follitropin alfa injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Kvinner med alvorlig LH- og FSH-mangel

Hos kvinner som mangler LH og FSH, er hensikten med behandling med follitropin alfa i forbindelse med luteiniserende hormon (LH), å fremme follikulær utvikling etterfulgt av endelig modning etter administrasjon av hCG. Follitropin alfa bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Hvis pasienten har amenoré og lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75 til 150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5–75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter siste follitropin alfa og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Intrauterin inseminasjon eller annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning kan utføres basert på legens vurdering av det kliniske tilfellet som et alternativ.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake. Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før (se pkt. 4.4).

Menn med hypogonadotrop hypogonadisme

Follitropin alfa bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesiell populasjon

Eldre populasjon

Det er ikke relevant å bruke follitropin alfa i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av follitropin alfa hos eldre pasienter har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av follitropin alfa hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon har ikke blitt fastslått.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke follitropin alfa i den pедиатriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Ovaleap er ment for subkutan bruk. Den første injeksjonen bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

Da multidose sylinderrampullen skal brukes til flere injeksjoner, må pasienten gis tydelige instruksjoner for å unngå feilaktig bruk av legemidlet.

Ovaleap sylinderrampullen er laget for bruk kun sammen med Ovaliap Pen, som selges separat. For instruksjoner vedrørende administrering med Ovaliap Pen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet follitropin alfa, FSH eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tumor i hypothalamus eller hypofysen
- Ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke er relatert til polycystisk ovarialsyndrom og er av ukjent opprinnelse
- Gynekologisk blødning av ukjent årsak
- Ovarial-, livmor- eller brystkreft

Ovaleap er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

- Primær ovarialsvikt,
- Misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet,
- Fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet,
- Primær testikulær insuffisiens.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal merkenavnet og produksjonsnummeret til det administrerte legemidlet tydelig angis i pasientfilen.

Generelt

Follitropin alfa er et potent gonadotrop middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og annet helsepersonell, samt at aktuelt monitoreringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av follitropin alfa hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med follitropin alfa. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypotyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med follitropin alfa og ved nøye monitorering reduseres forekomsten av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovarieell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når follitropin alfa administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5 til 75 IE.

Direkte sammenligning av follitropin alfa/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med follitropin alfa/LH er lik den som oppnås med hMG.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, pleurahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan av alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievridding eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer ung alder, slank kroppsmasse, polycystisk ovarialsyndrom, høyere doser av eksogene gonadotropiner, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer og tidligere episoder med OHSS, et stort antall utviklende follikler og et stort antall oocytter hentet fra sykluser med assistert befruktningsteknologi (ART).

Fastholdelse til anbefalt follitropin alfa dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det

forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent 7 til 10 dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst 2 uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Multipel graviditet

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multipel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multipel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multipel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

Spontanabort

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

Tromboembolisme

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risiko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på follitropin alfa/hCG-terapi. Follitropin alfa skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Benzalkoniumklorid-innhold

Ovaleap inneholder 0,02 mg/ml benzalkoniumklorid

Benzylalkohol-innhold

Ovaleap inneholder 10,0 mg per ml benylalkohol

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon, og hos kvinner som er gravide eller ammer, på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

Natriuminnhold

Ovaleap inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av follitropin alfa med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH-agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av follitropin alfa for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med follitropin alfa.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ovaleap er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer ikke potensial for verken misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av follitropin alfa.

Amming

Ovaleap er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Ovaleap er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ovaleap har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat OHSS har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er rangert etter frekvens ved bruk av følgende definisjoner:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Behandling hos kvinner

Tabell 1: Bivirkninger hos kvinner

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Svært sjeldne	Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svært vanlige	Hodepine
<i>Karsykdommer</i>	Svært sjeldne	Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Svært sjeldne	Eksaserbasjon eller forverring av astma
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige	Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Svært vanlige	Ovarialcyster
	Vanlige	Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)
	Mindre vanlige	Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)
	Sjeldne	Komplikasjon av alvorlig OHSS
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

Tabell 2: Bivirkninger hos menn

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Svært sjeldne	Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Svært sjeldne	Eksaserbasjon eller forverring av astma
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Vanlige	Akne
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Vanlige	Gynekomasti, varikoceler

<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)
<i>Undersøkelser</i>	Vanlige	Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med follitropin alfa er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønns hormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05

Ovaleap er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) utskilles fra hypofysens forlapp som en respons på GnRH, og spiller en komplementær rolle i follikkelutvikling og eggøsning. FSH stimulerer utviklingen av ovariefollikler, mens virkningen av LH er involvert i follikkelutvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamiske effekter

Inhibin- og østradiol (E2)-nivåer økes etter administrasjon av r-hFSH med etterfølgende induksjon av follikkelutvikling. Serumnivå av inhibin øker raskt og kan observeres så tidlig som på den tredje dagen med r-hFSH-administrasjon, mens E2-nivåene tar lenger tid, og en økning observeres ikke før fra fjerde dag av behandlingen. Totalt follikkelvolum begynner å øke etter 4 til 5 dager med daglig r-hFSH-dosering og, avhengig av pasientens respons, når maksimal effekt etter ca. 10 dager fra starten av r-hFSH-administrasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvinger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå < 1,2 IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH-målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r-hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell 3 nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var follitropin alfa mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved ART resulterte behandling med follitropin alfa i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell 3: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av follitropin alfa og urinderivert FSH ved ART)

	follitropin alfa (n = 130)	urinderivert-FSH (n = 116)
Antall uthentede oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antall dager hvor FSH-stimulering var nødvendig	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov for å øke dosen (%)	56,2	85,3

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant ($p < 0,05$) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med follitropin alfa og hCG i minst 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetisk interaksjon mellom follitropin alfa og lutropin alfa ved samtidig administrering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på 14 til 17 timer. Steady-state distribusjonsvolumet er i området 9 til 1 l.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet 66 %, og den tilsynelatende terminale halveringstiden er i området 24 til 59 timer. Doseproporsjonaliteten etter subkutan administrasjon ble vist opptil 900 IE. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3 til 4 dager.

Eliminasjon

Total clearance er 0,6 l/t og omkring 12 % av dosen med follitropin alfa utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥ 5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin

(hMG). Siden Ovaleap er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Natriumhydroksid (2 M) (for justering av pH)
Mannitol
Metionin
Polysorbat 20
Benzylalkohol
Benzalkoniumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet og oppbevaringsbetingelser etter anbrudd

Sylinderampullen som står i pennen kan oppbevares i maksimalt 28 dager. Oppbevares ved høyst 25 °C. Pasienten skal skrive ned første bruksdato i pasientdagboken som leveres sammen med Ovaleap Pen.

Pennens lokk må settes på igjen etter hver injeksjon for å beskytte den mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar sylinderampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen, kan legemidlet fjernes fra kjøleskapet, uten å kjøles ned igjen, i opptil 3 måneder. Oppbevares ved høyst 25 °C. Legemidlet må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen 3 måneder.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Sylinderampulle (glass type I) med gummistempel (bromobutylgummi), en falsehette (aluminium) med skillevegg (bromobutylgummi), som inneholder 0,5 ml oppløsning.
Kanyler (rustfritt stål; 0,33 mm x 12 mm, 29 G½").

Pakningsstørrelser med 1 sylinderampulle og 10 injeksjonskanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Sylinderampulle (glass type I) med gummistempel (bromobutylgummi), en falsehette (aluminium) med skillevegg (bromobutylgummi), som inneholder 0,75 ml oppløsning.
Kanyler (rustfritt stål; 0,33 mm x 12 mm, 29 G½").

Pakningsstørrelser med 1 sylinderampulle og 10 injeksjonskanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Sylinderampulle (glass type I) med gummistempel (bromobutylgummi), en falsehette (aluminium) med skillevegg (bromobutylgummi), som inneholder 1,5 ml oppløsning.
Kanyler (rustfritt stål; 0,33 mm x 12 mm, 29 G½").

Pakningsstørrelser med 1 sylinderampulle og 20 injeksjonskanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Oppløsningen må ikke brukes dersom den inneholder partikler eller dersom oppløsningen er uklar.

Ovaleap er kun konstruert for bruk sammen med Ovalcap Pen. Bruksanvisningen til pennen må følges nøye.

Hver sylinderampulle må kun brukes av en enkelt pasient.

Tomme sylinderampuller må ikke etterfylles. Ovalcap sylinderampuller er ikke konstruerte for blanding av andre legemidler. Kast brukte kanyler umiddelbart etter injisering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/13/871/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. september 2013.

Dato for siste fornyelse: 16. mai 2018.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKERE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Sverige

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK
AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sylinderrampulle inneholder 300 IE (som tilsvarer 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver ml med oppløsning inneholder 600 IE (som tilsvarer 44 mikrogram) follitropin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumhydroksid (2 M) (for justering av pH), mannitol, metionin, polysorbat 20, benzylalkohol, benzalkoniumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 sylinderrampulle med 0,5 ml oppløsning og 10 injeksjonskanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun for bruk sammen med Ovaleap Pen.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Sylinderampullen som står i pennen kan oppbevares i maksimum 28 dager ved høyst 25 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar sylinderampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares før anbrudd ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder. Må kastes etterpå hvis det ikke har vært brukt innen 3 måneder.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/871/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sylinderrampulle inneholder 450 IE (som tilsvarer 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver ml med oppløsning inneholder 600 IE (som tilsvarer 44 mikrogram) follitropin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumhydroksid (2 M) (for justering av pH), mannitol, metionin, polysorbat 20, benzylalkohol, benzalkoniumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 sylinderrampulle med 0,75 ml oppløsning og 10 injeksjonskanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun for bruk sammen med Ovaleap Pen.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Sylinderampullen som står i pennen kan oppbevares i maksimalt 28 dager ved høyst 25 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar sylinderampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares før anbrudd ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder. Må kastes etterpå hvis det ikke har vært brukt innen 3 måneder.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/871/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ovaleap 450 IE/0,75 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sylinderrampulle inneholder 900 IE (som tilsvarer 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver ml med oppløsning inneholder 600 IE (som tilsvarer 44 mikrogram) follitropin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumhydroksid (2 M) (for justering av pH), mannitol, metionin, polysorbat 20, benzylalkohol, benzalkoniumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 sylinderrampulle med 1,5 ml oppløsning og 20 injeksjonskanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun for bruk sammen med Ovaleap Pen.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Sylinderampullen som står i pennen kan oppbevares i maksimalt 28 dager ved høyst 25 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses.

Oppbevar sylinderampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares før anbrudd ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder. Må kastes etterpå hvis det ikke har vært brukt innen 3 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/871/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ovaleap 900 IE/1,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

SYLINDERAMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

SYLINDERAMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

s.c

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,75 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

SYLINDERAMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ovaleap 900 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Ovaleap 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Ovaleap 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

folitropin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ovaleap er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ovaleap
3. Hvordan du bruker Ovaleap
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ovaleap
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ovaleap er og hva det brukes mot

Hva Ovaleap er

Dette legemidlet inneholder det aktive virkestoffet "folitropin alfa", som er nesten identisk med et naturlig hormon produsert i kroppen som kalles "follikkelstimulerende hormon" (FSH). FSH er et gonadotropin, en type hormon som spiller en viktig rolle for fertilitet og reproduksjon. Hos kvinner trengs FSH til vekst og utvikling av sekkene (folliklene) i eggstokkene som inneholder eggceller. Hos menn trengs FSH til produksjon av sperm.

Hva Ovaleap brukes mot

Hos voksne kvinner brukes Ovaleap:

- for å bidra med egglosning (løsning av modne egg fra follikkelen) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med et legemiddel kalt klomifensitrat.
- for å bidra med å utvikle follikler hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som "in vitro-fertilisering", "gamet-intrafallopisk transfer" eller "zygot-intrafallopisk transfer".
- i kombinasjon med et legemiddel som kalles "lutropin alfa" (en annen versjon av gonadotropin, "luteiniserende hormon" eller LH) for å bidra med egglosning hos kvinner som har en kropp som produserer svært lite FSH og LH.

Hos voksne menn brukes Ovaleap:

- i kombinasjon med et legemiddel som kalles "humant koriongonadotropin" (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

2. Hva du må vite før du bruker Ovaleap

Bruk ikke Ovaleap:

- dersom du er allergisk overfor follitropin alfa, follikkelstimulerende hormon (FSH) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (finnes i hjernen).
- hvis du er **kvinne** med:
 - store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
 - vaginal blødning av ukjent årsak.
 - eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
 - enhver lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), fibroide tumorer i livmoren eller misformede reproduksjonsorganer.
- hvis du er **mann** med:
 - testikkelsvikt som ikke kan behandles.

Ikke bruk dette legemidlet hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandlingen startes bør din og din partners fertilitet evalueres av en lege med erfaring innen behandling av fertilitetsforstyrrelser.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Ovaleap.

Porfyri

Informér legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri. Dette er en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn, som medfører at du har manglende evne til å bryte ned porfyriner (organiske sammensetninger).

Informér legen din med en gang dersom:

- huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
- du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

Dersom du opplever ovenstående symptomer kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster.

Informér legen din umiddelbart dersom:

- du får smerter i nedre del av buken (magen),
- du har rask vektøkning,
- du føler deg syk og kaster opp,
- du får problemer med å puste.

Dersom du får noen av disse symptomene vil legen din kanskje be deg om å slutte å bruke dette legemidlet (se også pkt. 4 under “Alvorlige bivirkninger hos kvinner”).

Dersom du ikke får egglosning og hvis anbefalt dosering og tidspunkt følges, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med Ovaleap fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår. Du kan bli bedt om å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multipel graviditet

Når du bruker dette legemidlet har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn (dvs. "multipel graviditet", som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multipel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose med dette legemidlet til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Du har større risiko for spontanabort enn andre kvinner når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg.

Ektopisk graviditet

Du har større risiko for graviditet utenfor livmoren (ektopisk graviditet) enn andre kvinner når du gjennomgår assistert befruktning og dersom du har skade på egglederne.

Fosterskader

Når barnet blir unnfanget ved assistert befruktning, kan spedbarnet ha en litt høyere risiko for fosterskader enn etter naturlig unnfangelse. Dette kan være relatert til flere graviditeter eller til foreldrenes særpreg som mors alder og sædkvalitet.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du noen gang har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forkommet hos noen i familien din, må du informere legen din om dette. Du kan ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med Ovaleap-behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet naturlig FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. Dette legemidlet har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller. For å kontrollere Ovaleap-behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Ovaleap

Rådfør deg med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Dersom du bruker Ovaleap i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggøsning f.eks. humant koriongonadotropin (hCG) eller klomifensitrat, kan dette øke responsen i folliklene dine.
- Dersom du bruker Ovaleap i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggøsning), kan det være du trenger en høyere dose med Ovaleap for å produsere follikler.

Graviditet og amming

Du bør ikke ta dette legemidlet hvis du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet påvirker ikke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ovaleap inneholder natrium, benzalkoniumklorid og benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder også 0,02 mg per ml benzalkoniumklorid og 10,0 mg per ml benzylalkohol. Snakk med lege eller apotek for råd dersom du har lever- eller nyresykdom og dersom du er gravid eller ammer. Dette da store mengder benzylalkohol kan hobe seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

3. Hvordan du bruker Ovaleap

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dette legemidlet gis som en injeksjon i vevet rett under huden (subkutan injeksjon). Legen eller sykepleieren din vil vise deg hvordan du skal injisere legemidlet. Dersom du bruker dette legemidlet på deg selv må du lese nøye igjennom og følge «Bruksanvisningen» for pennen.

Den anbefalte dosen er

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE).

Kvinner

Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon

- Dette legemidlet gis vanligvis hver dag.
- Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke dette legemidlet innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
- Startdosen av dette legemidlet er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis.
- Den daglige dosen av dette legemidlet skal ikke være høyere enn 225 IE.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt hCG eller "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk). Den enkle injeksjonen vil være på 250 mikrogram eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste Ovaleap-injeksjon. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering utføres ved å plassere spermien i livmoren.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons bør fortsettelsen av behandlingssyklusen med Ovaleap evalueres og administreres i henhold til standard klinisk praksis.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG [se også pkt. 2 under "Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)"]. For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med Ovaleap enn før.

Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning

- Startdosen av dette legemidlet er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere.
- Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.
- Når eggene dine er klare vil du bli gitt hCG eller r-hCG. Hver enkelt injeksjon vil være på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste Ovaleap-injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

Dersom du har fått påvist svært lave nivåer av FSH- og LH-hormoner

- Den vanlige startdosen med Ovaleap er 75 til 150 IE i kombinasjon med 75 IE lutropin alfa.
- Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i minst 5 uker.
- Ovaleap-dosen kan økes hver 7. eller 14. dag med 37,5 til 75 IE, til du oppnår ønsket respons.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt hCG eller r-hCG. Den enkle injeksjonen vil være på 250 mikrogram eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter de siste injeksjonene med Ovaleap og lutropin alfa. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen stanses. For påfølgende syklus vil legen din gi deg en høyere startdose med dette legemidlet enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med Ovaleap stanses og du vil ikke gis hCG [se pkt. 2 under «Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)»]. For påfølgende syklus vil legen gi deg en lavere startdose med Ovaleap enn før.

Menn

- Vanlig dose med dette legemidlet er 150 IE sammen med hCG.
- Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
- Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

Hvordan injeksjonene gis?

Dette legemidlet gis som en injeksjon i vevet under huden (subkutan injeksjon) ved bruk av Ovaleap Pen. Ovaleap Pen er et instrument (en «penn») som brukes til å sette injeksjoner inn i vevet rett under huden (subkutan injeksjon).

Legen din vil kanskje foreslå at du lærer deg hvordan du injiserer dette legemidlet selv. Legen din eller en sykepleier vil gi deg instruksjoner om hvordan dette gjøres, og du kan også finne instruksjoner i bruksanvisningen som medfølger pennen. Du må ikke prøve å injisere dette legemidlet på egen hånd uten å ha fått denne opplæringen fra legen din eller en sykepleier. Den første injeksjonen med dette legemidlet bør kun injiseres i nærvær av lege eller sykepleier.

Ovaleap injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampuller er utviklet for bruk sammen med Ovaleap Pen. Du må følge bruksanvisningen som medfølger Ovaleap Pen nøye. Bruksanvisningen til pennen leveres sammen med Ovaleap Pen. Riktig behandling av sykdommen din krever imidlertid tett og konstant samarbeid mellom deg og legen din.

Brukte kanyler skal kastes umiddelbart etter injeksjon.

Dersom du tar for mye av Ovaleap

Effekten av å bruke for mye av Ovaleap er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under pkt. 4 under “Alvorlige bivirkninger hos kvinner”. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG [se også pkt. 2 under “Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)”].

Dersom du har glemt å ta Ovaleap

Du må ikke bruke en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du oppdager at du har glemt en dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Viktige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner

- Allergiske reaksjoner som utslett, kløende hevelser i huden og alvorlige allergiske reaksjoner med slapphet, blodtrykksfall, pustevansker og hevelser i ansiktet er svært sjeldent rapportert (kan påvirke opp til 1 av 10 000 brukere). Dersom du tror du har denne typen reaksjon, må du stoppe Ovaleap-injeksjonen og umiddelbart søke medisinsk hjelp.

Alvorlige bivirkninger hos kvinner

- Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet [se også pkt. 2 "under "Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)"]. Dette er en vanlig bivirkning (kan påvirke opp til 1 av 10 brukere).
- OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan påvirke opp til 1 av 100 brukere).
- Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan påvirke opp til 1 av 1 000 brukere).
- I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan påvirke opp til 1 av 10 000 brukere). Dette kan forårsake brystmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt [se også pkt. 2 under "Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)"].

Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke Ovaleap.

Andre bivirkninger hos kvinner

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 brukere)

- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon
- Hodepine
- Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (eggstokkcyster)

Vanlige (kan påvirke opp til 1 av 10 brukere)

- Magesmerter
- Oppblåst mage
- Magekramper
- Kvalme
- Oppkast
- Diaré

Svært sjeldne (kan påvirke opp til 1 av 10 000 brukere)

- Astmaen din kan bli verre.

Andre bivirkninger hos menn

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 brukere)

- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan påvirke opp til 1 av 10 brukere)

- Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrokk)
- Utvikling av bryster
- Akne
- Vektøkning

Svært sjeldne (kan påvirke opp til 1 av 10 000 brukere)

- Astmaen din kan bli verre.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ovaleap

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP og på den ytre esken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen referer seg til den siste datoen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar sylinderrampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Før anbrudd og innen holdbarhetsdatoen, kan legemidlet fjernes fra kjøleskapet uten å kjøles ned igjen, i opp til 3 måneder. Oppbevares ved høyst 25 °C. Du må kaste legemidlet dersom det ikke er blitt brukt innen 3 måneder.

Etter anbrudd kan sylinderrampullen som brukes i pennen oppbevares i maksimalt 28 dager. Oppbevares ved høyst 25 °C. Skriv ned dato for første bruk i pasientdagboken som leveres med Ovaleap Pen.

Sett pennens lokk på igjen etter hver injeksjon for å beskytte sylinderrampullen mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis væsken er uklar eller den inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ovaleap

- Virkestoff er follitropin alfa.
Ovaleap 300 IE/0,5 ml: Hver sylinderrampulle inneholder 300 IE (som tilsvarer 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml oppløsning.
Ovaleap 450 IE/0,75 ml: Hver sylinderrampulle inneholder 450 IE (som tilsvarer 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml oppløsning.
Ovaleap 900 IE/1,5 ml: Hver sylinderrampulle inneholder 900 IE (som tilsvarer 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,5 ml oppløsning.
Hver ml med oppløsning inneholder 600 IE (som tilsvarer 44 mikrogram) follitropin alfa.
- Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumhydroksid (2 M) (for justering av pH), mannitol, metioinin, polysorbat 20, benzylalkohol, benzalkoniumklorid og vann til injeksjonsvæsker.
Alle styrkene angitt ovenfor inneholder de andre innholdstoffene.

Hvordan Ovaleap ser ut og innholdet i pakningen

Ovaleap er oppløsning for injeksjon (injeksjon). Ovaleap er en klar og fargeløs oppløsning.

Ovaleap 300 IE/0,5 ml leveres i pakker med 1 sylinderrampulle og 10 injeksjonskanyler.

Ovaleap 450 IE/0,75 ml leveres i pakker med 1 sylinderrampulle og 10 injeksjonskanyler.

Ovaleap 900 IE/1,5 ml leveres i pakker med 1 sylinderrampulle og 20 injeksjonskanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock

Dublin 1
D01 YE64
Irland

Tilvirker

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Sverige

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.