

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solução injetável
Ovaleap 450 UI/0,75 ml solução injetável
Ovaleap 900 UI/1,5 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa*.

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solução injetável

Cada cartucho contém 300 UI (equivalente a 22 microgramas) de folitropina alfa em 0,5 ml de solução injetável.

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solução injetável

Cada cartucho contém 450 UI (equivalente a 33 microgramas) de folitropina alfa em 0,75 ml de solução injetável.

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solução injetável

Cada cartucho contém 900 UI (equivalente a 66 microgramas) de folitropina alfa em 1,5 ml de solução injetável.

*A folitropina alfa (hormona folículo-estimulante humana recombinante [r-hFSH] é produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO DHFR) por tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Ovaleap contém 0,02 mg por ml de cloreto de benzalcônio

Ovaleap contém 10,0 mg por ml de álcool benzílico

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução límpida incolor.

O pH da solução é 6,8 a 7,2.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafalopiana de gâmetas e transferência intrafalopiana de zigotos.

- Ovaleap em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH.

Em homens adultos

- Ovaleap é indicado na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com folitropina alfa deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios da fertilidade.

Posologia

As doses recomendadas de folitropina alfa são as utilizadas com a FSH urinária. A avaliação clínica de folitropina alfa indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos presentemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinária. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Ensaio clínico comparativos demonstraram que, em média, as doentes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com folitropina alfa em comparação com a FSH urinária. Assim sendo, considera-se apropriado administrar uma dose total mais baixa de folitropina alfa do que aquela geralmente usada para a FSH urinária, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida (ver secção 5.1).

Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

A folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros 7 dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente usado inicia-se com administrações diárias de 75 UI a 150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a doente não responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a doente deve ser submetida a avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5 000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de folitropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG (ver secção 4.4). O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior à do ciclo anterior.

Mulheres submetidas a estimulação ovárica para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização in vitro ou outras técnicas de RMA

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150 UI a 225 UI de folitropina alfa, com início no 2º ou 3º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das

concentrações séricas de estrogénios e/ou ecografia), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da doente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém-se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5 000 UI até 10 000 UI de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de folitropina alfa para a indução da maturação folicular final.

A sub-regulação com um agonista ou um antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tónicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com folitropina alfa é iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo-se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com um agonista, administram-se 150 UI a 225 UI de folitropina alfa nos primeiros 7 dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovárica.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém-se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

Mulheres com deficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH, o objetivo da terapêutica com folitropina alfa, em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH), é promover o desenvolvimento folicular seguido de maturação final após a administração de hCG. A folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Se a doente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa com 75 UI a 150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7 a 14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5 UI a 75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5 000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de folitropina alfa e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de reprodução medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrópica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior (ver secção 4.4).

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

A folitropina alfa deve ser administrada numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses. Se, após este período, o doente não tiver respondido, deve continuar-se com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para atingir a espermatogénese.

Populações especiais

População idosa

Não existe utilização relevante da folitropina alfa na população idosa. A segurança e eficácia de folitropina alfa em doentes idosos não foram estabelecidas.

Disfunção hepática ou renal

A segurança, eficácia e farmacocinética da folitropina alfa em doentes com disfunção hepática ou renal não foram estabelecidas.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população pediátrica.

Modo de administração

Ovaleap destina-se a via subcutânea. A primeira injeção deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração só deve ser efetuada por doentes que estão motivados, devidamente formados e que tenham acesso a aconselhamento especializado.

Como cartucho multidose destina-se a ser utilizado para várias injeções, devem ser dadas instruções claras aos doentes para evitar a utilização incorreta do medicamento.

O cartucho Ovaleap foi concebido para ser utilizado apenas em conjunto com a Ovaleap Pen que está disponível separadamente. Para instruções sobre a administração com a Ovaleap Pen, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa folitropina alfa, à FSH ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou quistos ováricos não relacionados com doença do ovário poliquístico e de origem desconhecida;
- hemorragias ginecológicas de origem desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Ovaleap não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

- insuficiência ovárica primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez;
- tumores fibróides do útero incompatíveis com a gravidez;
- insuficiência testicular primária.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado deve ser claramente registado na ficha clínica do doente.

Gerais

A folitropina alfa é uma substância gonadotrópica potente capaz de causar reações adversas ligeiras a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotropinas requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz da folitropina alfa requer uma monitorização ecográfica regular da resposta ovárica, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um

certo grau de variabilidade na resposta individual à FSH, podendo ocorrer em algumas doentes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

Porfiria

Os doentes com porfiria ou história familiar de porfiria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com folitropina alfa. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a interrupção do tratamento.

Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas a estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de RMA, pode ocorrer um aumento do volume ovárico ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada e ao esquema de administração de folitropina alfa, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, a folitropina alfa demonstrou aumentar a sensibilidade ovárica quando administrado com lutropina alfa. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7 a 14 dias com incrementos de 37,5 UI a 75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de folitropina alfa/LH *versus* a gonadotropina menopáusic humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com folitropina alfa/LH é similar à que foi obtida com a hMG.

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovárica controlada. É observada com maior frequência em mulheres com síndrome do ovário poliquístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovárica não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovárico, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais, e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem idade jovem, massa corporal magra, síndrome do ovário poliquístico, doses mais elevadas de gonadotropinas exógenas, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente e episódios anteriores de OHSS um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento e um grande número de ovócitos obtidos em ciclos de reprodução medicamente assistida (RMA).

A adesão à dose e regime de administração recomendados de folitropina alfa pode minimizar o risco de hiperestimulação ovárica (ver secções 4.2 e 4.8). Recomenda-se que seja efetuada a monitorização dos ciclos de estimulação por ecografia e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, tais como um nível do estradiol sérico $> 5\ 500$ pg/ml ou $> 20\ 200$ pmol/l e/ou ≥ 40 folículos no total, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de 7 a 10 após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos 2 semanas após a administração de hCG.

Na RMA, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS ligeira ou moderada resolve-se espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda-se que o tratamento com gonadotropinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, e que a doente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas a indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a conceção natural. A maioria das conceções múltiplas é de gémeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da resposta ovárica.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de RMA, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da doente.

As doentes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

Perda de gravidez

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em doentes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de RMA do que após conceção natural.

Gravidez ectópica

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por conceção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após RMA é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

Neoplasias do sistema reprodutor

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, quer benignas quer malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Malformações congénitas

A prevalência de malformações congénitas após técnicas de RMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às conceções espontâneas. Pensa-se que tal facto possa ser originado pelas diferenças

nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

Acontecimentos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotropinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser realçado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos.

Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógena são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem ao tratamento com folitropina alfa/hCG. A folitropina alfa não deve ser utilizada em situações nas quais não é possível obter uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda-se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Teor em cloreto de benzalcónio

Ovaleap contém 0,02 mg/ml de cloreto de benzalcónio

Teor em álcool benzílico

Ovaleap contém 10,0 mg por ml de álcool benzílico

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Grandes volumes devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com compromisso hepático e renal, bem como em mulheres grávidas ou a amamentar, devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Teor em sódio

Ovaleap contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de folitropina alfa com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potenciar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de folitropina alfa necessária para provocar uma resposta ovárica adequada. Não foram relatadas outras interações clinicamente significativas durante a terapêutica com folitropina alfa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há indicação para a utilização de Ovaleap durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em gravidezes expostas (menos de 300 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com folitropina alfa.

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3).

Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico da folitropina alfa.

Amamentação

Ovaleap não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

Ovaleap é indicado para utilização em casos de infertilidade (ver secção 4.1).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ovaleap sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, quistos ováricos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).

A OHSS foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é pouco frequente (ver secção 4.4).

A tromboembolia pode ocorrer muito raramente (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tratamento em mulheres

Tabela 1: Reações adversas em mulheres

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Muito raros	Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações e choque anafiláticos.
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Muito frequentes	Cefaleias
<i>Vasculopatias</i>	Muito raros	Tromboembolia (tanto em associação como separado de OHSS)
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Muito raros	Exacerbação ou agravamento da asma.
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia.
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Muito frequentes	Quistos ovários.
	<u>Frequentes</u>	<u>OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada).</u>
	Pouco frequentes	OHSS grave (incluindo sintomatologia associada) (ver secção 4.4).
	Raros	Complicação de OHSS grave.
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	<i>Muito frequentes</i>	<i>Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).</i>

Tratamento em homens

Tabela 2: Reações adversas em homens

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Muito raros	Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações e choque anafiláticos.
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Muito raros	Exacerbação ou agravamento da asma.
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Acne
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Frequentes	Ginecomastia, varicocele.
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Muito frequentes	Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Frequentes	Aumento de peso

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Desconhecem-se os efeitos de uma sobredosagem com folitropina alfa, no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores dos sistemas genitais, gonadotropinas, código ATC: GO3GA05.

Ovaleap é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

A hormona foliculo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) são secretadas pela hipófise anterior em resposta à GnRH e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. A FSH estimula o desenvolvimento de folículos ovários, enquanto que a ação da LH está envolvida no desenvolvimento folicular, na esteroidogénese e na maturação.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de inibina e de estradiol (E2) aumentam após a administração de r-hFSH, com uma indução subsequente do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis de inibina sérica é rápido e pode ser observado logo no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto que os níveis de E2 demoram mais tempo, só se observando um aumento a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar cerca de 4 a 5 dias após a administração diária da dose de r-hFSH e, conforme a resposta da doente, o efeito máximo é atingido cerca de 10 dias após o início da administração de r-hFSH.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as doentes com deficiência grave de FSH e de LH, foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve ter-se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes.

Em ensaios clínicos que compararam a r-hFSH (folitropina alfa) e a FSH urinária na RMA (ver tabela 3 abaixo) e na indução da ovulação, a folitropina alfa foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na RMA, a folitropina alfa numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de ovócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Tabela 3: Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatorizado em grupos paralelos comparando a eficácia e segurança da folitropina alfa com a FSH urinária na RMA)

	folitropina alfa (n = 130)	FSH urinária (n = 116)
Número de ovócitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8

Dias necessários de estimulação FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessidade de aumentar a dose (%)	56,2	85,3

As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$) para todos os critérios listados.

Eficácia e segurança clínicas no homem

Em homens com insuficiência em FSH, folitropina alfa administrada concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogênese.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existe qualquer interação farmacocinética entre a folitropina alfa e a lutropina alfa quando administradas simultaneamente.

Distribuição

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no estado estacionário (“steady state”) situa-se no intervalo de 9 a 11 l.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 66% e a semivida terminal aparente situa-se no intervalo de 24 a 59 horas. Foi demonstrada proporcionalidade da dose até 900 UI após administração subcutânea. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 l/h e cerca de 12% da dose de folitropina alfa é excretada na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose simples e repetida e de genotoxicidade, para além dos já mencionados noutras secções deste RCM.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas (≥ 5 UI/kg/dia), a folitropina alfa provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogénica, e distocia similar à observada com a gonadotropina menopáusica urinária (hMG). Contudo, como Ovaleap não é indicado na gravidez, estes dados têm uma limitada relevância clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato de sódio di-hidrogenado di-hidratado
Hidróxido de sódio (2 M) (para ajuste do pH)
Manitol
Metionina
Polissorbato 20

Álcool benzílico
Cloreto de benzalcónio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Prazo de validade e condições de conservação do medicamento após primeira abertura

O cartucho em uso na caneta pode ser conservado durante um máximo de 28 dias. Não conservar acima de 25°C. O doente deve escrever a data da primeira utilização no diário do doente fornecido com a Ovaleap Pen.

A tampa da caneta deve ser novamente colocada na caneta após cada injeção para proteger da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser removido do frigorífico durante um máximo de 3 meses, sem ser novamente colocado no frigorífico. Não conservar acima de 25°C. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solução injetável

Cartucho (vidro tipo I) com um êmbolo de borracha (borracha de bromobutilo) e uma cápsula de fecho (alumínio) embutida com um septo (borracha de bromobutilo), contendo 0,5 ml de solução.

Agulhas para injeção (aço inoxidável: 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½ polegada).

Apresentação de 1 cartucho e 10 agulhas de injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solução injetável

Cartucho (vidro tipo I) com um êmbolo de borracha (borracha de bromobutilo) e uma cápsula de fecho (alumínio) embutida com um septo (borracha de bromobutilo), contendo 0,75 ml de solução.

Agulhas para injeção (aço inoxidável: 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½ polegada).

Apresentação de 1 cartucho e 10 agulhas de injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solução injetável

Cartucho (vidro tipo I) com um êmbolo de borracha (borracha de bromobutilo) e uma cápsula de fecho (alumínio) embutida com um septo (borracha de bromobutilo), contendo 1,5 ml de solução.

Agulhas para injeção (aço inoxidável: 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½ polegada).

Apresentação de 1 cartucho e 20 agulhas de injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

A solução não deve ser utilizada se contiver partículas ou se não estiver límpida.

Ovaleap foi concebido para ser utilizado apenas em conjunto com a Ovaleap Pen. As instruções de utilização da caneta devem ser seguidas cuidadosamente.

Cada cartucho deve ser utilizado apenas por um único doente.

Os cartuchos vazios não devem ser novamente cheios. Os cartuchos de Ovaleap não foram concebidos para permitir a mistura de outros medicamentos no cartucho. Elimine as agulhas usadas imediatamente após a injeção.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solução injetável
EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solução injetável
EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solução injetável
EU/1/13/871/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 setembro 2013.

Data da última renovação: 16 maio 2018.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Alemanha

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Suécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil

benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solução injetável

folitropina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cartucho contém 300 UI (equivalente a 22 microgramas) de folitropina alfa em 0,5 ml de solução. Cada ml de solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio di-hidrogenado di-hidratado, hidróxido de sódio (2 M) (para ajuste do pH), manitol, metionina, polissorbato 20, álcool benzílico, cloreto de benzalcônio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 cartucho com 0,5 ml de solução e 10 agulhas de injeção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização apenas com a Ovaleap Pen.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

O cartucho em uso na caneta pode ser conservado durante um máximo de 28 dias a uma temperatura inferior a 25 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Pode ser conservado antes da abertura a uma temperatura inferior a 25 °C até 3 meses. Deve ser eliminado se não tiver sido utilizado após 3 meses.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/871/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ovaleap 300 UI/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solução injetável

folitropina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cartucho contém 450 UI (equivalente a 33 microgramas) de folitropina alfa em 0,75 ml de solução. Cada ml de solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio di-hidrogenado di-hidratado, hidróxido de sódio (2 M) (para ajuste do pH), manitol, metionina, polissorbato 20, álcool benzílico, cloreto de benzalcônio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 cartucho com 0,75 ml de solução e 10 agulhas de injeção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização apenas com a Ovaleap Pen.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

O cartucho em uso na caneta pode ser conservado durante um máximo de 28 dias a uma temperatura inferior a 25 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Pode ser conservado antes da abertura a uma temperatura inferior a 25 °C até 3 meses. Deve ser eliminado se não tiver sido utilizado após 3 meses.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/871/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ovaleap 450 UI/0,75 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solução injetável

folitropina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cartucho contém 900 UI (equivalente a 66 microgramas) de folitropina alfa em 1,5 ml de solução. Cada ml de solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa por ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio di-hidrogenado di-hidratado, hidróxido de sódio (2 M) (para ajuste do pH), manitol, metionina, polissorbato 20, álcool benzílico, cloreto de benzalcônio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 cartucho com 1,5 ml de solução e 20 agulhas de injeção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização apenas com a Ovaleap Pen.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

O cartucho em uso na caneta pode ser conservado durante um máximo de 28 dias a uma temperatura inferior a 25 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Pode ser conservado antes da abertura a uma temperatura inferior a 25 °C até 3 meses. Deve ser eliminado se não tiver sido utilizado após 3 meses.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/871/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ovaleap 900 UI/1,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

CARTUCHO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solução injetável

folitropina alfa

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

CARTUCHO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solução injetável

folitropina alfa

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,75 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

CARTUCHO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solução injetável

folitropina alfa

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solução injetável
Ovaleap 450 UI/0,75 ml solução injetável
Ovaleap 900 UI/1,5 ml solução injetável

folitropina alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O que contém este folheto:

1. O que é Ovaleap e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ovaleap
3. Como utilizar Ovaleap
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ovaleap
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ovaleap e para que é utilizado

O que é Ovaleap

Este medicamento contém a substância ativa folitropina alfa, que é quase idêntica a uma hormona natural produzida pelo seu organismo chamada hormona folículo-estimulante” (FSH). A FSH é uma gonadotropina, um tipo de hormona que desempenha um papel importante na fertilidade e reprodução humanas. Em mulheres, a FSH é necessária para o crescimento e desenvolvimento dos sacos (folículos) nos ovários que contêm os óvulos. Nos homens, a FSH é necessária para a produção de espermatozoides.

Para que é utilizado Ovaleap

Em mulheres adultas, Ovaleap é utilizado:

- para ajudar a ovulação (libertação de um óvulo maduro do folículo) em mulheres que não conseguem ovular e que não responderam ao tratamento com um medicamento chamado “citrate de clomifeno”.
- para ajudar os folículos a desenvolverem-se em mulheres que vão ser submetidas a procedimentos de reprodução medicamente assistida (procedimentos que a podem ajudar a engravidar), tais como a “fertilização *in vitro*”, “transferência intrafalopiana de gâmetas” ou “transferência intrafalopiana de zigotos”.
- juntamente com outro medicamento chamado “lutropina alfa” (uma versão de outra gonadotropina, a “hormona luteinizante” ou LH) para ajudar a ovulação em mulheres cujo organismo produz uma quantidade demasiado pequena FSH e LH.

Em homens adultos, Ovaleap é utilizado:

- juntamente com um medicamento denominado “gonadotrofina coriônica humana” (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a níveis baixos de certas hormonas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ovaleap

Não utilize Ovaleap:

- se tem alergia à folitropina alfa, à hormona folículo-estimulante (FSH) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um tumor no hipotálamo ou na hipófise (partes do cérebro).
- se é uma **mulher** com:
 - ovários grandes ou com sacos com fluidos nos ovários (quistos ováricos) de origem desconhecida.
 - uma hemorragia vaginal não explicada.
 - cancro dos ovários, do útero ou da mama.
 - qualquer condição que geralmente torna impossível uma gravidez normal, como insuficiência dos ovários (menopausa precoce), fibromas no útero ou malformação dos órgãos reprodutores.
- se é um **homem** com:
 - insuficiência testicular que não pode ser curada.

Não utilize este medicamento se qualquer uma das situações acima se lhe aplicar. Se tiver dúvidas fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Antes do tratamento ser iniciado, a sua fertilidade e a do(a) seu(sua) parceiro(a) ou parceira deve ser avaliada por um médico com experiência no tratamento de doenças da fertilidade.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Ovaleap.

Porfíria

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se tem ou qualquer um dos seus familiares tem porfíria. Esta é uma doença que pode passar de pais para filhos, a qual implica ter uma incapacidade para decompor as porfirinas (compostos orgânicos).

Informe imediatamente o seu médico se:

- a sua pele ficar mais frágil e formar bolhas com facilidade, especialmente a pele que foi exposta frequentemente ao sol, e/ou
- tem dores de estômago, braços ou pernas.

Se tiver qualquer um dos sintomas acima mencionados, o seu médico pode aconselhar que suspenda o tratamento.

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

Se é uma mulher, este medicamento aumenta o risco de desenvolver a OHSS. Esta ocorre quando os seus folículos se desenvolvem excessivamente e formam quistos grandes.

Informe imediatamente o seu médico se:

- tiver uma dor na parte inferior do abdómen (barriga),
- aumentar rapidamente de peso,
- sentir enjoos ou tiver vômitos,
- se tem dificuldade em respirar.

Se tiver qualquer um dos sintomas acima mencionados, o seu médico pode pedir-lhe para parar de utilizar este medicamento (ver também a secção 4 em “Efeitos secundários graves em mulheres”).

Se não estiver a ovular, e se forem seguidas a dose e a altura da administração recomendadas, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com Ovaleap causa raramente uma OHSS grave, a menos que seja dado o medicamento que é utilizado para a maturação final dos folículos (que contém gonadotrofina coriônica humana, hCG). Se desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG neste ciclo do tratamento. Pode dizer-lhe para não ter relações sexuais ou para utilizar um método contraceptivo de barreira durante pelo menos 4 dias.

Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar este medicamento corre um risco mais elevado de ficar grávida de mais de uma criança (isto é, “gravidez múltipla”, normalmente gémeos) do que se tivesse concebido naturalmente. A gravidez múltipla pode causar complicações médicas tanto para si como para os bebés. Pode diminuir o risco de gravidez múltipla utilizando a dose correta de este medicamento na altura devida. Quando é submetida a uma técnica de reprodução assistida, o risco de ter uma gravidez múltipla está relacionado com a idade, qualidade e número de óvulos fertilizados ou de embriões que são colocados dentro de si.

Aborto espontâneo

Quando é submetida a uma técnica de reprodução assistida ou a estimulação dos seus ovários para produzir óvulos, tem mais probabilidades de ter um aborto espontâneo do que a mulher normal.

Gravidez ectópica

Quando é submetida a uma técnica de reprodução assistida e se tiver uma lesão das trompas de Falópio, tem mais probabilidades de ter uma gravidez fora do útero (gravidez ectópica) do que a mulher normal.

Defeitos congénitos

Quando um bebé é concebido por uma técnica de reprodução medicamente assistida, pode ter um risco ligeiramente mais elevado de defeitos congénitos do que após uma conceção natural. Isto pode estar relacionado com gravidezes múltiplas ou características parentais tais como idade da mãe e características dos espermatozoides.

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Se alguma vez teve ou teve coágulos sanguíneos na perna ou pulmão ou teve um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral, ou se a sua família os teve, informe o seu médico. Pode correr um maior risco de que estes problemas ocorram ou piorem com o tratamento com Ovaleap.

Homens com demasiada FSH no sangue

Se é um homem com demasiada FSH natural no sangue, pode ser um sinal de lesão dos testículos. Este medicamento geralmente não atua se tiver este problema. Se o seu médico decidir tentar o tratamento com Ovaleap, podem monitorizar o tratamento pedindo-lhe que forneça esperma para análise 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Ovaleap

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

- Se utilizar Ovaleap com outros medicamentos que ajudam a ovulação, como a gonadotropina coriónica humana (hCG) ou o citrato de clomifeno, poderá aumentar a resposta dos seus folículos.
- Se utilizar Ovaleap ao mesmo tempo que um agonista ou um antagonista da “hormona libertadora de gonadotropinas” (GnRH) (estes medicamentos diminuem os níveis das suas hormonas sexuais e impedem que tenha ovulações), pode ter necessidade de uma dose mais elevada de Ovaleap para produzir folículos.

Gravidez e amamentação

Não utilize este medicamento se estiver grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento não afeta a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Ovaleap contém sódio, cloreto de benzalcónio e álcool benzílico

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento também contém 0,02 mg por ml de cloreto de benzalcónio e 10,0 mg por ml de álcool benzílico. Consulte o seu médico ou farmacêutico se tiver uma doença de fígado ou rins, e se estiver grávida ou a amamentar. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos secundários (“acidose metabólica”).

3. Como utilizar Ovaleap

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Este medicamento é dado por injeção no tecido que fica imediatamente por baixo da pele (injeção subcutânea). O seu médico ou enfermeiro dir-lhe-á como injetar o medicamento. Se administrar este medicamento a si próprio, leia com atenção e siga a secção “Instruções de utilização” da caneta.

Qual é a dose recomendada

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI).

Mulheres

Se não estiver a ovular e não tiver períodos menstruais ou tiver períodos irregulares

- Este medicamento é habitualmente administrado todos os dias.
- Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar este medicamento nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.
- A dose inicial habitual deste medicamento é de 75 a 150 UI por dia.
- A sua dose deste medicamento pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- A dose diária máxima deste medicamento normalmente não é superior a 225 UI.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada hCG ou “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN). A injeção única será de 250 microgramas de r-hCG ou de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de Ovaleap. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação intrauterina através da colocação de esperma na cavidade uterina

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada decorridas 4 semanas, o ciclo de tratamento com Ovaleap deve ser interrompido. No ciclo de tratamento seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial deste medicamento mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG [ver também a secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”]. No ciclo de tratamento seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose de Ovaleap mais baixa do que a anterior.

Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de reprodução assistida

- A dose inicial habitual deste medicamento é de 150 a 225 UI por dia, a partir do 2.º ou 3.º dia do seu ciclo menstrual.
- A dose pode ser aumentada, dependendo da sua resposta. A dose diária máxima é de 450 UI.

- O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. Normalmente demora cerca de 10 dias, mas pode demorar um período entre 5 e 20 dias. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
- Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser-lhe-á administrada hCG ou r-hCG. A injeção única será de 250 microgramas de r-hCG ou de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de Ovaleap. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a colheita seja efetuada.

Noutros casos, o seu médico pode parar primeiro as suas ovulações utilizando um agonista ou um antagonista da hormona libertadora de gonadotropinas (GnRH). Em seguida, Ovaleap é iniciado aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista. Ovaleap e o agonista da GnRH são ambos administrados até que os seus folículos se tenham desenvolvido de acordo com o desejado.

Se tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH

- A dose inicial habitual de Ovaleap é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
- Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer 5 semanas.
- A sua dose de Ovaleap pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada hCG ou r-hCG. A injeção única será de 250 microgramas de r-hCG ou de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as suas últimas injeções de Ovaleap e de lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação intrauterina ou outro procedimento de reprodução medicamente assistida com base no critério do seu médico.

Se o seu médico não conseguir observar uma resposta decorridas 5 semanas, o ciclo de tratamento deve ser interrompido. No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial deste medicamento mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento com Ovaleap será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG [ver também a secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”]. No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose de Ovaleap mais baixa do que a anterior.

Homens

- A dose habitual deste medicamento é de 150 UI juntamente com hCG.
- Utilizará estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.
- Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

Como são administradas as injeções?

Este medicamento é administrado por injeção no tecido que fica imediatamente por baixo da pele (injeção subcutânea) utilizando a Ovaleap Pen. A Ovaleap Pen é um dispositivo (uma “caneta”) para administração de injeções no tecido que fica imediatamente por baixo da pele.

O seu médico pode sugerir que aprenda a administrar a si próprio as injeções com este medicamento. O seu médico ou enfermeiro dar-lhe-ão instruções sobre como o deve fazer e pode também encontrar as instruções nas instruções separadas para utilização da caneta. Não tente administrar este medicamento a si próprio sem receber primeiro esta formação dada pelo seu médico ou enfermeiro. A primeira injeção deste medicamento que administrar a si próprio deve ser administrada apenas na presença de um médico ou enfermeiro.

A solução injetável de Ovaleap acondicionada em cartuchos foi desenvolvida para utilização na Ovaleap Pen. Deve seguir atentamente as instruções separadas para utilização da Ovaleap Pen. As instruções para utilização da caneta serão fornecidas juntamente com a Ovaleap Pen. Contudo, o tratamento correto da sua doença necessita de cooperação constante e frequente com o seu médico.

Elimine as agulhas usadas imediatamente após a injeção.

Se utilizar mais Ovaleap do que deveria

Desconhece-se quais são os efeitos de se utilizar uma dose excessiva de Ovaleap. No entanto, é de prever a ocorrência da Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS), que é descrita na secção 4 em “Efeitos secundários graves em mulheres”. Contudo, a OHSS só ocorrerá se também for administrada hCG [ver também a secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”].

Caso se tenha esquecido de utilizar Ovaleap

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Informe o seu médico logo que verificar que se esqueceu de uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários importantes

Efeitos secundários graves em homens e mulheres

- Foram notificadas muito raramente reações alérgicas como, por exemplo, erupção na pele, áreas empoladas na pele com comichão e reações alérgicas graves com fraqueza, quebra da tensão arterial, dificuldade em respirar e inchaço da face (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas). Se pensa que está a ter este tipo de reação, deve parar a injeção de Ovaleap e consultar imediatamente um médico.

Efeitos secundários graves em mulheres

- Dor na região inferior do estômago juntamente com náuseas ou vômitos podem ser os sintomas da Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários [ver também a secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”]. Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- A OHSS pode tornar-se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas).
- Podem observar-se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos), por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco [ver também a secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)”].

Se detetar quaisquer dos efeitos secundários acima mencionados deve contactar imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar de utilizar Ovaleap.

Outros efeitos secundários em mulheres

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Reações locais no local de injeção, como dor, vermelhidão, nódos negros, inchaço e/ou irritação.
- Dores de cabeça

- Sacos com fluidos nos ovários (quistos ováricos)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Dor de estômago
- Distensão abdominal
- Cólicas abdominais
- Enjoo
- Vômitos
- Diarreia

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- A sua asma pode piorar.

Outros efeitos secundários em homens

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Reações locais no local de injeção, como dor, vermelhidão, nódulos negros, inchaço e/ou irritação.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Inchaço das veias acima e por trás dos testículos (varicocele)
- Desenvolvimento dos seios
- Acne
- Aumento de peso

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- A sua asma pode piorar.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ovaleap

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, pode retirar este medicamento do frigorífico, sem o voltar a refrigerar, durante um máximo de 3 meses. Não conservar acima de 25°C. Deve eliminar este medicamento se não tiver sido utilizado após 3 meses.

Uma vez aberto, o cartucho em uso na caneta pode ser conservado durante um máximo de 28 dias a uma temperatura inferior a 25°C. Escreva a data da primeira utilização no diário do doente que foi fornecido com a Ovaleap Pen.

Volte a colocar a tampa na Ovaleap Pen após cada injeção para proteger o cartucho da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo ou que contém partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ovaleap

- A substância ativa é a folitropina alfa.
Ovaleap 300 UI/0,5 ml: Cada cartucho contém 300 UI (equivalente a 22 microgramas) de folitropina alfa em 0,5 ml de solução.
Ovaleap 450 UI/0,75 ml: Cada cartucho contém 450 UI (equivalente a 33microgramas) de folitropina alfa em 0,75 ml de solução.
Ovaleap 900 UI/1,5 ml: Cada cartucho contém 900 UI (equivalente a 66 microgramas) de folitropina alfa em 1,5 ml de solução.
Cada ml de solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa.
- Os outros componentes são fosfato de sódio di-hidrogenado di-hidratado, hidróxido de sódio (2 M) (para ajuste do pH), manitol, metionina, polissorbato 20, álcool benzílico, cloreto de benzalcónio e água para preparações injetáveis.
Todas as dosagens acima indicadas, contêm os outros componentes.

Qual o aspeto de Ovaleap e conteúdo da embalagem

Ovaleap é uma solução injetável (injeção). Ovaleap é uma solução límpida e incolor.

Ovaleap 300 UI/0,5 ml está disponível em embalagens contendo 1 cartucho e 10 agulhas de injeção.
Ovaleap 450 UI/0,75 ml está disponível em embalagens contendo 1 cartucho e 10 agulhas de injeção.
Ovaleap 900 UI/1,5 ml está disponível em embalagens contendo 1 cartucho e 20 agulhas de injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Suécia

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.