

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning
Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning
Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa*.

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning

Varje cylinderampull, kassett, innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning

Varje cylinderampull, kassett, innehåller 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml injektionsvätska, lösning.

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvätska, lösning

Varje cylinderampull, kassett, innehåller 900 IE (motsvarande 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,5 ml injektionsvätska, lösning.

*Follitropin alfa (rekombinant humant follikelstimulerande hormon [r-hFSH]) framställs i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO DHFR⁻) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt

Ovaleap innehåller 0,02 mg per ml bensalkoniumklorid

Ovaleap innehåller 10,0 mg per ml bensylalkohol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,8 till 7,2.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till ägglare och zygotöverföring till ägglare.
- Ovalleap tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) är avsett för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist.

Hos vuxna män

- Ovuleap är indicerat för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med follitropin alfa bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Dosering

Klinisk bedömning av follitropin alfa visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll bör individualiseras för att optimera follikelutvecklingen och minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

Follitropin alfa kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

I registreringsstudierna började en vanlig dosregim med 75 till 150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjdes doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Startdosen kan justeras stegvis (a) mindre än 75 IE per dag om ett kraftigt ovariesvar i form av antal folliklar förväntas baserat på patientens kliniska profil (ålder, kroppsmasseindex, ovariereserv) eller (b) mer än 75 upp till maximalt 150 IE per dag kan övervägas om ett lågt ovariesvar förväntas. Patientens svar ska övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion.

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 225 IE FSH.

Om ovariesvaret enligt läkarens bedömning är för kraftigt, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Slutgiltig follikelmognad

När optimalt ovariesvar erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG, eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan ART

I registreringsstudierna var vanlig dosering för multipel follikelutveckling 150 till 225 IE follitropin alfa dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Om ett lågt ovariesvar förväntas kan startdosen justeras stegvis till högst 450 IE dagligen. Omvänt, om ett kraftigt ovariesvar förväntas, kan startdosen minskas till under 150 IE.

Patientens svar ska fortsatt övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts.

Follitropin alfa kan antingen ges ensamt, eller, för att förhindra för tidig luteinisering, i kombination med en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 450 IE FSH.

Slutgiltig follikelmognad

Då optimalt ovariesvar erhållits administreras en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG 24 till 48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen för att inducera follikelmognad.

Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med follitropin alfa i kombination med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH), av kvinnor med brist på LH och FSH, har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administrering av hCG. Follitropin alfa ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75 till 150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5 till 75 IE med 7 till 14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24 till 48 timmar efter de sista injektionerna av follitropin alfa och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln (se avsnitt 4.4).

Män med hypogonadotrop hypogonadism

Follitropin alfa ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen

fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskild population

Äldre population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den äldre populationen. Säkerhet och effekt för follitropin alfa för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för follitropin alfa för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för en pediatrik population.

Administreringssätt

Ovaleap är avsett för subkutan användning. Den första injektionen ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom flerdoscyylinderampull, kassett, är avsedd för flera injektioner, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av läkemedlet.

Ovaleap cylinderampull, kassett, är endast avsedd att användas med Ovaliap Pen, som tillhandahålls separat. För anvisningar om administrering med Ovaliap Pen, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen follitropin alfa, FSH eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tumörer i hypotalamus eller hypofysen.
- Ovariell förstoring eller ovariell cista som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung.
- Gynekologiska blödningar av okänt ursprung.
- Ovarie-, livmoder- eller bröstcancer.

Ovaleap får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamn och tillverkningsbeteckning för det administrerade läkemedlet dokumenteras tydligt i patientens journal.

Allmänt

Follitropin alfa är ett potent gonadotropiskt ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar, och bör endast användas av läkare som är helt förtrodda med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig hälso- och sjukvårdspersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av follitropin alfa till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas

svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med follitropin alfa. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd tyreoida- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen follitropin alfa och rekommendationer för administreringssätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för follitropin alfa större vid samtidig administrering av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5 till 75 IE med 7 till 14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan follitropin alfa/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med follitropin alfa/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könsteroiderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokoncentration, elektrolytrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringssyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar ung ålder, mager kroppsmassa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för follitropin alfa följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera

riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca 7 till 10 dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone 2 veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Milt eller måttligt OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalat OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret. Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för tromboemboliska händelser, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med follitropin alfa/hCG. Follitropin alfa ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Bensalkoniumkloridinhåll

Ovaleap innehåller 0,02 mg/ml bensalkoniumklorid

Bensylalkoholinhåll

Ovaleap innehåller 10,0 mg/ml bensylalkohol

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion samt till gravida eller ammande kvinnor p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Natriuminnehåll

Ovaleap innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med follitropin alfa samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av follitropin alfa som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med follitropin alfa-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ovaleap är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av follitropin alfa.

Amning

Ovaleap är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Ovaleap är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ovaleap har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om milt eller måttligt OHSS har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna anges under frekvensrubriker med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Behandling av kvinnor

Tabell 1: Biverkningar hos kvinnor

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Mycket sällsynta	Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärll</i>	Mycket sällsynta	Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS (se avsnitt 4.4)).
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Mycket sällsynta	Förvärring av astma
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga:	Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Mycket vanliga	Ovariella cystor
	Vanliga	Milt eller måttligt OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)
	Mindre vanliga	Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Komplikationer av uttalat OHSS
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Tabell 2: Biverkningar hos män

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Mycket sällsynta	Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mycket sällsynta	Förvärring av astma
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga:	Akne
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Vanliga	Gynekomasti, varikocel
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)
<i>Undersökningar</i>	Vanliga	Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av follitropin alfa är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Ovaleap tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohipofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var < 1,2 IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell 3 nedan) och vid ovulationsinduktion, var follitropin alfa mer potent än urinextraherat FSH vilket utlästes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden.

Vid ART har follitropin alfa vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell 3: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet för follitropin alfa med urinextraherat FSH vid ART)

	follitropin alfa (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de två grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av follitropin alfa samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9 till 11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24 till 59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state nivå uppnås inom 3 till 4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom Ovaleap inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat
Natriumhydroxid (2 M) (för pH-justering)
Mannitol
Metionin
Polysorbat 20
Bensylalkohol
Bensalkoniumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet och förvaringsanvisningar efter öppnande

Cylinderampullen, kassetten, kan under användning i pennan förvaras i maximalt 28 dagar. Förvaras vid högst 25 °C. Patienten bör anteckna första användningsdatum i den patientdagbok som medföljer Ovaleap Pen.

Pennans lock måste sättas tillbaka på pennan efter varje injektion. Ljuskänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen, kassetten, i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan läkemedlet tas ut från kylskåpet och förvaras i 3 månader utan att förvaras i kylskåp igen. Förvaras vid högst 25 °C. Läkemedlet måste kasseras om det inte har använts inom 3 månader.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning

Cylinderampull, kassett, (typ I-glas) med en gummikolv (brombutylgummi) och ett krymplock (aluminium) med ett membran (brombutylgummi) innehållande 0,5 ml lösning.
Injektionsnålar (rostfritt stål: 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Förpackningsstorlekar med 1 cylinderampull, kassett, och 10 injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning

Cylinderampull, kassett, (typ I-glas) med en gummikolv (brombutylgummi) och ett krymplock (aluminium) med ett membran (brombutylgummi) innehållande 0,75 ml lösning.
Injektionsnålar (rostfritt stål: 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Förpackningsstorlekar med 1 cylinderampull, kassett, och 10 injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvätska, lösning

Cylinderampull, kassett, (typ I-glas) med en gummikolv (brombutylgummi) och ett krymplock (aluminium) med ett membran (brombutylgummi) innehållande 1,5 ml lösning.
Injektionsnålar (rostfritt stål: 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Förpackningsstorlekar med 1 cylinderampull, kassett, och 20 injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Lösningen får inte användas om den innehåller partiklar eller om lösningen inte är klar.

Ovaleap är endast avsett att användas med Ovaleap Pen. Bruksanvisningen till pennan måste följas noga.

Varje cylinderampull, kassett, får endast användas till en patient.

Tomma cylinderampuller, kassetter, får inte fyllas på. Ovaleap cylinderampuller, kassetter, är inte konstruerade så att något annat läkemedel kan blandas i cylinderampullerna, kassetterna.
Kassera omedelbart alla nålar efter injektion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning

EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning
EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvätska, lösning
EU/1/13/871/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 september 2013.

Datum för den senaste förnyelsen: 16 maj 2018.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Sverige

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje cylinderampull, kassett, innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml vätska. Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfatdihydrat, natriumhydroxid (2 M) (för pH-justering), mannitol, metionin, polysorbat 20, bensylalkohol, bensalkoniumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 cylinderampull, kassett, med 0,5 ml lösning och 10 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för användning med Ovaleap Pen.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Cylinderampullen, kassetten, kan under användning i pennan förvaras i maximalt 28 dagar vid högst 25 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen, kassetten, i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kan förvaras före öppnande vid högst 25 °C i upp till 3 månader. Måste kasseras om det inte har använts inom 3 månader.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/871/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje cylinderampull, kassett, innehåller 450 IE (motsvarande 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml vätska. Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfatdihydrat, natriumhydroxid (2 M) (för pH-justering), mannitol, metionin, polysorbat 20, bensylalkohol, bensalkoniumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 cylinderampull, kassett, med 0,75 ml lösning och 10 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för användning med Ovaleap Pen.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Cylinderampullen, kassetten, kan under användning i pennan förvaras i maximalt 28 dagar vid högst 25 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen, kassetten, i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kan förvaras före öppnande vid högst 25 °C i upp till 3 månader. Måste kasseras om det inte har använts inom 3 månader.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/871/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ovaleap 450 IE/0,75 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje cylinderampull, kassett, innehåller 900 IE (motsvarande 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,5 ml vätska. Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfatdihydrat, natriumhydroxid (2 M) (för pH-justering), mannitol, metionin, polysorbat 20, bensylalkohol, bensalkoniumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 cylinderampull, kassett, med 1,5 ml lösning och 20 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för användning med Ovaleap Pen.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Cylinderampullen, kassetten, kan under användning i pennan förvaras i maximalt 28 dagar vid högst 25 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen, kassetten, i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kan förvaras före öppnande vid högst 25 °C upp till 3 månader. Måste kasseras om det inte har använts inom 3 månader.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/871/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ovaleap 900 IE/1,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
CYLINDERAMPULL, KASSETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektion

follitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR CYLINDERAMPULL, KASSETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektion

follitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,75 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
CYLINDERAMPULL, KASSETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektion

follitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning
Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning
Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ovaleap är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ovaleap
3. Hur du använder Ovaleap
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ovaleap ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ovaleap är och vad det används för

Vad Ovaleap är

Detta läkemedel innehåller den aktiva substansen follitropin alfa som är nästan identisk med ett naturligt hormon som kallas "follikelstimulerande hormon" (FSH). FSH är en gonadotropin, ett slags hormon som spelar en viktig roll i human fortplantning och fertilitet. Hos kvinnor behövs FSH för att äggblåsorna (folliklarna) i äggstockarna som innehåller äggceller ska växa och utvecklas. Hos män behövs FSH för produktionen av sperma.

Vad Ovaleap används för

Hos vuxna kvinnor används Ovaleap:

- för att främja ägglossning (frisättning av en mogen äggcell från follikeln) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte har svarat på behandling med ett läkemedel som kallas "klomifencitrat".
- för att främja utveckling av folliklar hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom "in vitro-fertilisering", "gametöverföring till äggledare" eller "zygotöverföring till äggledare".
- i kombination med ett läkemedel som kallas "lutropin alfa" (en version av en annan gonadotropin, "luteiniserande hormon" eller LH) för att främja ägglossning hos kvinnor vars kropp producerar för lite FSH och LH.

Hos vuxna män används Ovaleap:

- i kombination med ett läkemedel som kallas "humant koriongonadotropin" (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låga nivåer av vissa hormoner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ovaleap

Använd inte Ovaleap:

- om du är allergisk mot follitropin alfa, follikelstimulerande hormon (FSH) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (delar av hjärnan).
- om du är **kvinna** med:
 - stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
 - oförklarlig vaginal blödning
 - cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
 - något tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium), fibroida tumörer i livmodern eller missbildade fortplantningsorgan.
- om du är **man** med:
 - testikelsvikt som inte går att behandla.

Använd inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Ovaleap.

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri. Detta är ett tillstånd som kan överföras från föräldrar till barn och som innebär att du har en oförmåga att bryta ned porfyriener (organiska föreningar).

Tala omedelbart om för din läkare om:

- din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
- om du får ont i mage, armar eller ben.

Om du upplever ovanstående symtom kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor.

Tala omedelbart om för din läkare om:

- du får ont i nedre delen av buken (magen)
- du snabbt ökar i vikt
- du mår illa eller kräks
- du får svårt att andas.

Om du upplever ovanstående symtom kan din läkare uppmana dig att sluta använda det här läkemedlet (se även avsnitt 4 under "Allvarliga biverkningar hos kvinnor").

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och det rekommenderade doseringstillfället följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. Ovaleap-behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel. Du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst 4 dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder detta läkemedel finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn (d.v.s. "flerbördsgraviditet", vanligtvis tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av detta läkemedel vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

Du löper större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan när du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg.

Utomkvedshavandeskap

Du löper större risk att utveckla en graviditet utanför livmodern (utomkvedshavandeskap) än den genomsnittliga kvinnan när du genomgår assisterad befruktning och om dina äggledare är skadade.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter assisterad befruktning kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta kan vara relaterat till multipla graviditeter eller till egenskaper hos föräldrarna såsom moderns ålder och spermiekvalitet.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du någonsin har haft blodproppar i benen eller lungorna, hjärtattack eller stroke eller om din familj har haft något av detta, ska du informera läkaren. Du kan löpa större risk att drabbas av dessa problem eller att de förvärras vid behandling med Ovaleap.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man, kan för mycket naturligt FSH i blodet vara ett tecken på skadade testiklar. Detta läkemedel är vanligen inte effektivt vid detta problem. Om läkaren beslutar att du ska pröva behandling med Ovaleap, kan han eller hon kontrollera effekten genom att be dig att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Ovaleap

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

- Om du använder Ovaleap tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning såsom humant koriongonadotropin (hCG) eller klomifencitrat, kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
- Om du använder Ovaleap samtidigt som en agonist eller antagonist till "gonadotropinfrisättande hormon" (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av Ovaleap för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Du ska inte använda detta läkemedel om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel påverkar inte din förmåga att köra eller använda maskiner.

Ovaleap innehåller natrium, bensalkoniumklorid och bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller också bensalkoniumklorid 0,02 mg/ml och bensylalkohol 10,0 mg/ml. Om du har nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion och om du är gravid eller ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis).

3. Hur du använder Ovaleap

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Detta läkemedel ges som en injektion i vävnaden alldeles under huden (subkutan injektion). Läkaren eller sjuksköterskan kommer att visa dig hur du ska injicera läkemedlet. Om du ger läkemedlet till dig själv, läs igenom och följ noggrant bruksanvisningen för pennan.

Rekommenderad dos

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE).

Kvinnor

Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer

- Detta läkemedel ges vanligtvis varje dag.
- Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd detta läkemedel inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
- Startdosen av detta läkemedel är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis.
- Den dagliga dosen av detta läkemedel ska inte överstiga 225 IE.
- När du fått önskat svar, kommer du att få hCG eller ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik). Engångsinjektionen kommer att bestå av 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 till 10 000 IE hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av Ovaleap. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering ske genom att sperma förs in i livmodern.

Om din läkare inte kan se önskat svar ska fortsättningen av den behandlingscykeln med Ovaleap utvärderas och hanteras enligt vanlig klinisk praxis.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG [se avsnitt 2 under ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)”]. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av Ovaleap än tidigare.

Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning

- Startdosen av detta läkemedel är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis till högst 450 IE dagligen.
- Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
- När dina ägg är färdiga, kommer du att få hCG eller r-hCG. Engångsinjektionen kommer att bestå av 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE till 10 000 IE hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av Ovaleap. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

Om du har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH- och LH-hormoner

- Vanlig startdos av Ovaleap är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE lutropin alfa.
- Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till 5 veckor.
- Dosen av Ovaleap kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
- När du fått önskat svar, kommer du att få hCG eller r-hCG. Engångsinjektionen kommer att bestå av 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE till 10 000 IE hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av Ovaleap och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi utföras baserat på läkarens bedömning.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av detta läkemedel än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med Ovaleap och du får inte något hCG [se avsnitt 2 under "Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"]. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av Ovaleap än tidigare.

Män

- Vanlig dos av detta läkemedel är 150 IE tillsammans med hCG.
- Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
- Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Hur ges injektionerna?

Detta läkemedel ges som en injektion i vävnaden precis under huden (subkutan injektion) med Ovaleap Pen. Ovaleap Pen är en produkt (en "penna") som används för att ge injektioner i vävnaden alldeles under huden.

Läkaren kan föreslå att du lär dig hur du själv ska injicera detta läkemedel. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att informera dig om hur du gör detta och du hittar också anvisningar i den separata bruksanvisningen till pennan. Försök inte att ge dig själv läkemedlet utan att ha fått undervisning av läkaren eller sjuksköterskan. Den allra första injektionen av detta läkemedel ska endast ges i närvaro av en läkare eller sjuksköterska.

Ovaleap injektionsvätska, lösning, i cylinderampuller, kassetter, är avsedda att användas med Ovaleap Pen. Du måste följa den separata bruksanvisningen till Ovaleap Pen noga. Bruksanvisningen till pennan medföljer Ovaleap Pen. Behandlingen av ditt tillstånd kräver emellertid nära och kontinuerligt samarbete med läkaren.

Kassera omedelbart alla nålar efter injektion.

Om du har använt för stor mängd av Ovaleap

Effekterna av att använda för mycket Ovaleap är okända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4 under "Allvarliga biverkningar hos kvinnor". OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats [se även avsnitt 2 under "Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"]

Om du har glömt att använda Ovaleap

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du inser att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Viktiga biverkningar

Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor

- Allergiska reaktioner som hudutslag, upphöjda, kliande hudområden och allvarliga allergiska reaktioner med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter och svullnad i ansiktet har

rapporterats i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare). Om du tror att du har fått en sådan reaktion, måste du omedelbart avbryta injektionen med Ovaleap och uppsöka läkare.

Allvarliga biverkningar hos kvinnor

- Smärta i nedre delen av magen tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats [se även avsnitt 2 under ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)”]. Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
- OHSS kan bli uttalat med tydligt förstörade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
- Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).
- Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser), ibland oberoende av OHSS, kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare). Detta kan orsaka smärtor i bröstorg, andfäddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2 under ”Tromboemboliska händelser”).

Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kan be dig att sluta använda Ovaleap.

Andra biverkningar hos kvinnor

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation)
- Huvudvärk
- Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Magont
- Väderspänning
- Kramper i buken
- Illamående
- Kräkningar
- Diarré

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Din astma kan förvärras.

Andra biverkningar hos män

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocel)
- Utveckling av bröst
- Akne
- Viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Din astma kan förvärras.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ovaleap ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP eller på ytterkartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Cylinderampullen, kassetten, förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden kan du ta ut detta läkemedel ur kylskåpet och förvara det i upp till 3 månader utan att ställa in det i kylskåp igen. Förvaras vid högst 25 °C. Du måste kasta läkemedlet om det inte har använts inom 3 månader.

Efter öppnande kan cylinderampullen, kassetten, under användning i pennan förvaras i maximalt 28 dagar. Förvaras vid högst 25 °C. Anteckna första användningsdatum i patientdagboken som medföljer Ovaleap Pen.

Sätt tillbaka locket på Ovaleap Pen efter varje injektion för att skydda cylinderampullen, kassetten, från ljus.

Använd inte detta läkemedel om du märker att det är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är follitropin alfa.
Ovaleap 300 IE/0,5 ml: Varje cylinderampull, kassett, innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml lösning.
Ovaleap 450 IE/0,75 ml: Varje cylinderampull, kassett, innehåller 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml lösning.
Ovaleap 900 IE/1,5 ml: Varje cylinderampull, kassett, innehåller 900 IE (motsvarande 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,5 ml lösning.
Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa.
- Övriga innehållsämnen är dinatriumvätefosfatdihydrat, natriumhydroxid (2 M) (för pH-justering), mannitol, metionin, polysorbat 20, bensylalkohol, bensalkoniumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Alla styrkor som anges ovan innehåller övriga innehållsämnen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ovaleap är en injektionsvätska, lösning (injektion). Ovaleap är en klar och färglös lösning.

Ovaleap 300 IE/0,5 ml finns i förpackningar innehållande 1 cylinderampull, kassett, och 10 injektionsnålar.

Ovaleap 450 IEU/0,75 ml finns i förpackningar innehållande 1 cylinderampull, kassett, och 10 injektionsnålar.

Ovaleap 900 IE/1,5 ml finns i förpackningar innehållande 1 cylinderampull, kassett, och 20 injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Sverige

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.