**BILAG I**

PRODUKTRESUMÉ

**1.** **LÆGEMIDLETS NAVN**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

**2.** **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

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

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning

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

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

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

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Ovaleap indeholder 0,02 mg pr. ml benzalkoniumchlorid

Ovaleap indeholder 10,0 mg pr. ml benzylalkohol

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3.** **LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs opløsning.

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

**4.** **KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1** **Terapeutiske indikationer**

Voksne kvinder

* Behandling af anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom) hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med clomifencitrat.
* Stimulation af multipel follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom *in vitro* befrugtning (IVF), ”gamete intra‑fallopian transfer” og ”zygote intra‑fallopian transfer”.
* Ovaleap sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning anbefales til stimulation af follikeludvikling hos kvinder med svær mangel af LH og FSH. Disse patienter er i kliniske studier blevet identificeret med et endogent LH–serumniveau på < 1,2 IE/l.

Voksne mænd

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

**4.2** **Dosering og administration**

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

Dosering

Dosisanbefalingerne for follitropin alfa er de samme som for FSH udvundet fra urin. Kliniske vurderinger af follitropin alfa tyder på, at de daglige doser, administrationsregimer og monitoreringsprocedurer bør være de samme som bruges i aktuel behandling med lægemidler, der indeholder FSH udvundet fra urin (u‑FSH). Det anbefales, at man holder fast ved den anbefalede startdosis, som er angivet nedenfor.

Sammenlignende kliniske studier har vist, at patienter gennemsnitligt har brug for en lavere kumulativ dosis og kortere behandlingsvarighed med follitropin alfa sammenlignet med u‑FSH. Derfor anses det for hensigtmæssigt at give en lavere total dosis af follitropin alfa end normalt anvendt ved u‑FSH, ikke kun med henblik på at optimere follikeludviklingen, men også for at minimere risikoen for uønsket ovariehyperstimulation (se pkt 5.1).

*Kvinder med anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom)*

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

En almindelig anvendt dosis starter med 75‑150 IE FSH dagligt. Dette kan øges fortrinsvist med37,5 IE eller med 75 IE med 7 dage eller fortrinsvist med 14 dages mellemrum hvis nødvendigt, for at opnå et tilstrækkeligt, men ikke for kraftigt respons. Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion. Den maksimale daglige dosis er normalt ikke større end 225 IE FSH. Hvis der ikke fremkommer et respons efter 4 ugers behandling, skal den cyklus opgives, og patienten skal gennemgå yderligere evaluering, hvorefter hun evt. kan påbegynde en behandling med en større startdosis end i den afbrudte cyklus.

Når et optimalt respons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram rekombinant humant choriongonadropin alfa (r‑hCG) eller 5.000 IE hCG og op til 10.000 IE hCG 24‑48 timer efter den sidste follitropin alfa‑injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) foretages.

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

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

En almindeligt anvendt dosering for superovulation omfatter administration af 150‑225 IE follitropin alfa pr. dag med start på dag 2 eller 3 af cyklus. Behandlingen fortsætter med en dosis tilpasset patientens respons, sædvanligvis ikke højere end 450 IE/dag, til tilstrækkelig follikeludvikling er opnået (vurderet ved kontrol af serumøstrogen og/eller ultralydsundersøgelse). Sædvanligvis opnås tilstrækkelig follikeludvikling i gennemsnit på den tiende behandlingsdag (interval 5‑20 dage).

En enkelt injektion på 250 mikrogram r‑hCG eller 5.000 IE og op til 10.000 IE hCG administreres 24‑48 timer efter sidste follitropin alfa‑injektion for at inducere follikulær modning.

Nedregulering med en gonadotropin‑releasing hormon‑(GnRH)‑agonist eller ‑antagonist er nu almindeligt anvendt for at suprimere den endogene LH‑stigning og for at kontrollere LH‑niveauerne. Der påbegyndes normalt med follitropin alfa ca. 2 uger efter starten af agonistbehandlingen, og der fortsættes med begge lægemidler til adækvat follikeludvikling er opnået. Man kan f.eks. efter to ugers behandling med en agonist, administrere 150‑225 IE follitropin alfa de 7 første dage. Derefter justeres dosis efter det ovarielle respons.

Erfaringen med IVF viser at frekvensen for vellykket behandling sædvanligvis er stabil under de fire første forsøg og derefter gradvist aftager.

*Anovulatoriske kvinder grundet svær mangel af LH og FSH*

Hos kvinder med mangel på LH og FSH (hypogonadotrop hypogonadisme), er formålet med follitropin alfa‑behandling i forbindelse med lutropin alfa at udvikle en enkelt Graafsk follikel fra hvilken en oocyt kan frigives efter administration af hCG. Follitropin alfa skal gives som en daglig injektion sammen med lutropin alfa. Da disse patienter er amenorréiske og har lav endogen østrogen sekretion, kan behandling påbegyndes når som helst.

Anbefalet dosering begynder med 75 IE lutropin alfa dagligt sammen med 75‑150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og østrogenrespons.

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

Når optimalt respons er opnået, gives en enkelt injektion af 250 mikrogram r‑hCG eller 5.000 IE og op til 10.000 IE hCG, 24‑48 timer efter sidste follitropin alfa og lutropin alfa injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan IUI foretages.

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

Hvis et for kraftigt ovarielt respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG‑injektionen seponeres. Behandling bør genoptages i den næste cyklus med en lavere dosis FSH end i den forrige cyklus.

*Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme*

Follitropin alfa skal gives, samtidig med hCG, i doser på 150 IE 3 gange ugentligt i minimum 4 måneder. Hvis patienten efter denne periode ikke har responderet, kan kombinationsbehandling fortsættes; nuværende klinisk erfaring indikerer, at behandling i mindst 18 måneder kan være nødvendigt for at fremme spermatogenesen.

*Særlig population*

Ældre

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

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

*Administration*

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

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

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

**4.3** **Kontraindikationer**

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

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

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

**4.4** **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Sporbarhed*

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

*Generelt*

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

Behandling med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrigt sundhedspersonale og kræver desuden adgang til særligt monitoreringsudstyr. Sikker og effektiv brug af follitropin alfa hos kvinder, kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig måling af serumestradiol. Der kan forekomme en vis grad af variation i respons på FSH‑administration patienter imellem. Hos visse patienter ses dårligt respons på FSH og hos andre overeksponeret respons. Den laveste dosis i relation til behandlingsårsagen skal bruges til både mænd og kvinder.

*Porfyri*

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

*Behandling af kvinder*

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

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

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

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

*Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)*

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

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

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

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer polycystisk ovariesyndrom, højt absolut eller hurtigt stigende serumestradiol (f.eks. > 900 picog/ml eller > 3.300 picomol/l i anovulation; > 3.000 picog/ml eller > 11.000 picomol/l i ART) og et stort antal ovariefollikler under udvikling (f.eks. > 3 follikler på ≥ 14 mm i diameter i anovulation; ≥ 20 follikler på ≥ 12 mm i diameter i ART).

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

Der er evidens, som antyder, at hCG spiller en vigtig rolle i udløsning af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og længerevarende, hvis graviditet opstår. Hvis der opstår tegn på hyperstimulation af ovariet, f.eks. serumestradiolniveau på > 5.500 picog/ml eller > 20.200 picomol/l og/eller ≥ 40 follikler i alt, bør hCG seponeres og patienten tilrådes at afstå fra coitus eller bruge en sikker præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Det sker oftest efter hormonbehandlingen er seponeret, og når sit maksimum ca. 7 til 10 dage efter behandling. Derfor skal patienten følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

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

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

*Flerfoldsgraviditet*

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

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

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

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

*Abort*

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

*Ekstrauterin graviditet*

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

*Reproduktionssystemstumorer*

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

*Medfødte misdannelser*

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

*Tromboemboliske hændelser*

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

*Behandling af mænd*

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

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

*Benzalkoniumchlorid-indhold*

Ovaleap indeholder 0,02 mg/ml benzalkoniumchlorid

*Benzylalkohol-indhold*

Ovaleap indeholder 10,0 mg pr. ml benzylalkohol

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

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

*Natriumindhold*

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

**4.5** **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

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

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

*Amning*

Ovaleap er ikke indiceret til ammende kvinder.

*Fertilitet*

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

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

**4.8** **Bivirkninger**

*Oversigt over sikkerhedsprofil*

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

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

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

*Liste over bivirkninger i tabelform*

Bivirkningerne er klassificeret efter hyppighed ved brug af den følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter alvorlighedsgrad. De mest alvorlige bivirkninger er anført først.

*Behandling af kvinder*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 1: Bivirkninger hos kvinder** | | |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* | Meget sjælden | Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock |
| *Nervesystemet* | Meget almindelig | Hovedpine |
| *Vaskulære sygdomme* | Meget sjælden | Tromboemboli, (både i forbindelse med og uden samtidigt OHSS |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Meget sjælden | Eksacerbationer eller forværring af astma |
| *Mave-tarm-kanalen* | Almindelig | Abdominalsmerter, oppustet abdomen, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diarré |
| *Det reproduktive system og mammae* | Meget almindelig | Ovariecyster |
| Almindelig | Let eller moderat OHSS (inklusive associeret symptomatologi) |
| Ikke almindelig | Svær OHSS (inklusive associeret symptomatologi) (se pkt. 4.4) |
| Sjælden | Komplikationer ved svær OHSS |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Meget almindelig | Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet) |

*Behandling af mænd*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 2: Bivirkninger hos mænd** | | |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* | Meget sjælden | Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Meget sjælden | Eksacerbationer eller forværring af astma |
| *Hud og subkutane væv* | Almindelig | Akne |
| *Det reproduktive system og mammae* | Almindelig | Gynaecomastia, varicocele |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Meget almindelig | Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet) |
| *Undersøgelser* | Almindelig | Vægtøgning |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9** **Overdosering**

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

**5.** **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1** **Farmakodynamiske egenskaber**

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

Ovaleap er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

*Farmakodynamisk virkning*

Hos kvinder er den vigtigste virkning af parenteralt administreret FSH udviklingen af modne Graafske follikler. Hos kvinder med anovulation er formålet med follitropin alfa‑behandling at udvikle en enkelt moden Graafsk follikel, hvorfra oocyten frigøres efter administration af hCG.

*Klinisk virkning og sikkerhed hos kvinder*

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

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

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

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

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

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

*Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd*

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

**5.2** **Farmakokinetiske egenskaber**

Efter intravenøs administration fordeles follitropin alfa til ekstracellulærvæsken med en initial halveringstid på ca. 2 timer og elimineres med en terminal halveringstid på ca. 1 døgn. Steady state‑fordelingsrummet og den totale clearance er henholdsvis 10 liter og 0,6 liter/time. En ottendedel af en follitropin alfa‑dosis udskilles i urinen.

Efter subkutan anvendelse er den absolutte biotilgængelighed ca. 70 %. Efter gentagen administration akkumuleres follitropin alfa 3 gange og steady state opnås indenfor 3‑4 dage. Hos kvinder, hvis endogene gonadotropin sekretion er undertrykt, har det ikke desto mindre vist sig, at follitropin alfa effektivt stimulerer follikeludviklingen og steroidgenesen, på trods af umålelige LH‑værdier.

**5.3** **Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

**6.** **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1** **Hjælpestoffer**

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat

Natriumhydroxid (2 M) (til pH‑justering)

Mannitol

Methionin

Polysorbat 20

Benzylalkohol

Benzalkoniumchlorid

Vand til injektionsvæsker

**6.2** **Uforligeligheder**

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

**6.3** **Opbevaringstid**

3 år.

Opbevaringstid og opbevaringsbetingelser efter anbrud

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

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

**6.4** **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C‑8 °C).

Må ikke nedfryses.

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

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

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

Cylinderampul (type I glas), med et gummistempel (brombutylgummi) og et beskyttelseslåg (aluminium) med et septum (brombutylgummi), som indeholder 0,5 ml opløsning.  
Kanyler (rustfrit stål; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Pakningsstørrelse med 1 cylinderampul og 10 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning

Cylinderampul (type I glas), med et gummistempel (brombutylgummi) og et beskyttelseslåg (aluminium) med et septum (brombutylgummi), som indeholder 0,75 ml opløsning.  
Kanyler (rustfrit stål; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Pakningsstørrelse med 1 cylinderampul og 10 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

Cylinderampul (type I glas), med et gummistempel (brombutylgummi) og et beskyttelseslåg (aluminium) med et septum (brombutylgummi), som indeholder 1,5 ml opløsning.  
Kanyler (rustfrit stål; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Pakningsstørrelse med 1 cylinderampul og 20 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

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

Hver cylinderampul må kun anvendes af en enkelt patient.

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

Kasser brugte kanyler umiddelbart efter injektionen.

**7.** **INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**8.** **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning

EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

EU/1/13/871/003

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. september 2013.

Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2018.

**10.** **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**BILAG II**

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

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

**C.** **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**D.** **betingelser eller begrænsninger MED HENSYN TIL sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet**

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

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

D‑89079 Ulm

Tyskland

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

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

D‑89079 Ulm

Tyskland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

Swensweg 5

NL‑2031 GA Haarlem

Holland

Merckle GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm,

Tyskland

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

* **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR’er)**

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

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

* **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1.** **LÆGEMIDLETS NAVN**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning

follitropin alfa

**2.** **ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3.** **LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4.** **LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 cylinderampul med 0,5 ml opløsning og 10 kanyler

**5.** **ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må kun anvendes sammen med Ovaleap Pen.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7.** **EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8.** **UDLØBSDATO**

EXP

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

**9.** **SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

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

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

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

**11.** **NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**12.** **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/871/001

**13.** **FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14.** **GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15.** **INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16.** **INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1.** **LÆGEMIDLETS NAVN**

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning

follitropin alfa

**2.** **ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3.** **LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4.** **LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 cylinderampul med 0,75 ml opløsning og 10 kanyler

**5.** **ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må kun anvendes sammen med Ovaleap Pen.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7.** **EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8.** **UDLØBSDATO**

EXP

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

**9.** **SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

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

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

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

**11.** **NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**12.** **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/871/002

**13.** **FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14.** **GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15.** **INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16.** **INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ovaleap 450 IE/0,75 ml

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1.** **LÆGEMIDLETS NAVN**

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning

follitropin alfa

**2.** **ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3.** **LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4.** **LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 cylinderampul med 1,5 ml opløsning og 20 kanyler

**5.** **ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må kun anvendes sammen med Ovaleap Pen.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7.** **EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8.** **UDLØBSDATO**

EXP

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

**9.** **SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

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

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

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

**11.** **NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**12.** **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/871/003

**13.** **FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14.** **GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15.** **INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16.** **INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ovaleap 900 IE/1,5 ml

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**CYLINDERAMPUL**

**1.** **LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektion

follitropin alfa

s.c.

**2.** **ADMINISTRATIONSMETODE**

**3.** **UDLØBSDATO**

EXP

**4.** **BATCHNUMMER**

Batch

**5.** **INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

0,5 ml

**6.** **ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**CYLINDERAMPUL**

**1.** **LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektion

follitropin alfa

s.c.

**2.** **ADMINISTRATIONSMETODE**

**3.** **UDLØBSDATO**

EXP

**4.** **BATCHNUMMER**

Batch

**5.** **INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

0,75 ml

**6.** **ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**CYLINDERAMPUL**

**1.** **LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektion

follitropin alfa

s.c.

**2.** **ADMINISTRATIONSMETODE**

**3.** **UDLØBSDATO**

EXP

**4.** **BATCHNUMMER**

Batch

**5.** **INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1,5 ml

**6.** **ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

**Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Ovaleap 300 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning**

**Ovaleap 450 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning**

**Ovaleap 900 IE/1,5 ml injektionsvæske, opløsning**

follitropin alfa

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk/).

**Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse

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

3. Sådan skal du bruge Ovaleap

4. Bivirkninger

5. Opbevaring

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1.** **Virkning og anvendelse**

**Virkning**

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

**Anvendelse**

Hos voksne kvinder bruges Ovaleap:

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

Hos voksne mænd bruges Ovaleap:

* sammen med en anden medicin, som kaldes ”humant choriongonadotropin” (hCG), til at hjælpe med at producere sæd hos mænd, som er ufrugtbare på grund af lave niveauer af visse hormoner.

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

**Brug ikke Ovaleap:**

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

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

**Advarsler og forsigtighedsregler**

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

Porfyri

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

Fortæl det straks til lægen:

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

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

Ovarielt hyper‑stimulationssyndrom (OHSS)

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

Fortæl det straks til lægen hvis:

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

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

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

Flerfoldsgraviditet

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

Spontan abort

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

Ektopisk graviditet

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

Medfødte skader

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

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

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

Mænd med for meget FSH i blodet

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

**Børn og unge**

Dette lægemiddel er ikke indiceret til børn og unge under 18 år.

**Brug af anden medicin sammen med Ovaleap**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

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

**Graviditet og amning**

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

**Trafik‑ og arbejdssikkerhed**

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

**Ovaleap indeholder natrium, benzalkoniumchlorid og benzylalkohol**

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

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

**3.** **Sådan skal du bruge Ovaleap**

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

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

**Anbefalet dosis**

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

Kvinder

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

* Dette lægemiddel gives normalt dagligt.
* Hvis du har uregelmæssig menstruation, skal du starte med at bruge dette lægemiddel inden for de første 7 dage af din menstruationscyklus. Hvis du ikke har menstruation, kan du starte med at tage medicinen på en dag, som passer dig.
* Den sædvanlige startdosis af dette lægemiddel er 75 til 150 IE hver dag.
* Din dosis af dette lægemiddel kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE, indtil du opnår den ønskede virkning.
* Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel er sædvanligvis ikke højere end 225 IE.
* Når du opnår den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion på 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA‑teknik), eller 5.000 til 10.000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste Ovaleap‑injektion. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG‑injektionen og dagen efter. Alternativt kan intrauterin insemination foretages ved at opsætte sæden i underlivet.

Hvis din læge ikke kan se den ønskede virkning efter 4 uger, bør denne behandlingscyklus med Ovaleap stoppes. I den efterfølgende behandlingscyklus vil din læge give dig en højere startdosis af dette lægemiddel end før.

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

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

* Den sædvanlige startdosis af dette lægemiddel er 150‑225 IE hver dag, fra dag 2 eller 3 i din menstruationsscyklus.
* Dosis kan øges, afhængigt af den virkning, du opnår. Den maksimale daglige dosis er 450 IE.
* Behandlingen fortsættes, indtil dine æg har udviklet sig til et ønsket punkt. Dette tager sædvanligvis ca. 10 dage, men kan tage fra 5 og op til 20 dage. Din læge vil bruge blodprøver og/eller et ultralydsapparat til at kontrollere, hvornår dette punkt er nået.t
* Når dine æg er klar, vil du få hCG eller r‑hCG. Den enkelte injektion vil være 250 mikrogram r‑hCG eller 5.000 til 10.000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste Ovaleap‑injektion. Dette gør æggene klar til udtagning.

I andre tilfælde vil din læge eventuelt først stoppe din ægløsning ved hjælp af et gonadotropin‑frigivende hormon (GnRH)‑agonist eller ‑antagonist. Dernæst startes Ovaleap ca. 2 uger efter start af agonistbehandling. Ovaleap og GnRH‑agonister gives dernæst begge, indtil dine follikler udvikler sig som ønsket.

Hvis du ikke har ægløsning og ikke får menstruationer, og du er blevet diagnosticeret med meget lave niveauer af FSH‑ og LH‑hormoner

* Den sædvanlige startdosis af Ovaleap er 75‑150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
* Du skal tage disse to lægemidler hver dag i op til 5 uger.
* Din Ovaleap‑dosis kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE, indtil du får den ønskede virkning.
* Når du får den ønskede virkning, vil du få hCG eller r‑hCG. Den enkelte injektion vil være 250 mikrogram r‑hCG eller 5.000 til 10.000 IE hCG, 24 til 48 timer efter de sidste injektioner med Ovaleap og lutropin alfa. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG‑injektionen og dagen efter. Alternativt kan intrauterin insemination foretages ved at opsætte sæden i underlivet.

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

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

Mænd

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

**Hvordan gives injektionerne?**

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

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

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

Kasser brugte kanyler umiddelbart efter injektionen.

**Hvis du har brugt for meget Ovaleap**

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

**Hvis du har glemt at bruge Ovaleap**

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

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

**4.** **Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Vigtige bivirkninger**

Alvorlige bivirkninger hos mænd og kvinder

* Allergiske reaktioner som hududslæt, kløende hævede hudområder og alvorlige allergiske reaktioner med svaghed, blodtryksfald, åndedrætsbesvær og hævelse af ansigtet er blevet rapporteret meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer). Hvis du mener, at du har denne type reaktion, skal du stoppe injektionen med Ovaleap og øjeblikkeligt søge lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger hos kvinder

* Smerter i nederste del af maven i kombination med kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarielt hyper‑stimulationssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på, at æggestokkene har overreageret på behandlingen, og at der har udviklet sig store cyster i æggestokkene [se også pkt. 2 under ”Ovarielt hyper‑stimulationssyndrom (OHSS)”]. Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
* OHSS kan blive alvorligt med tydeligt forstørrede æggestokke, nedsat urinproduktion, vægtøgning, åndedrætsbesvær og/eller mulig væskeophobning i maven eller brystkassen. Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
* Komplikationer fra OHSS, f.eks. rotation af en æggestok (ovarietorsion) eller blodpropper kan forekomme sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
* Alvorlige komplikationer med blodpropper (tromboemboliske hændelser), nogle gange uafhængigt af OHSS, kan forekomme meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer). Det kan give brystsmerter, stakåndethed, slagtilfælde eller hjerteslag [se også pkt. 2 under ”Blodstørkningsproblemer (tromboemboliske hændelser)”].

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

**Andre bivirkninger hos kvinder**

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

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

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

* Mavesmerter
* Oppustet mave
* Mavekramper
* Kvalme
* Opkastning
* Diarré

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

* Din astma kan forværres.

**Andre bivirkninger hos mænd**

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

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

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

* Opsvulmen af blodårerne over og bag testiklerne (årebrok i pungen)
* Brystudvikling
* Akne
* Vægtøgning

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

* Din astma kan forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5.** **Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Opbevares i køleskab (2 °C‑8 °C).

Må ikke nedfryses.

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

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

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

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

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

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

**6.** **Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**Ovaleap indeholder:**

1. Aktivt stof: follitropin alfa.  
   Ovaleap 300 IE/0,5 ml: Hver cylinderampul indeholder 300 IE (svarende til 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,5 ml opløsning.  
   Ovaleap 450 IE/0,75 ml: Hver cylinderampul indeholder 450 IE (svarende til 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml opløsning.  
   Ovaleap 900 IE/1,5 ml: Hver cylinderampul indeholder 900 IE (svarende til 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,5 ml opløsning.

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

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

Alle styrkerne anført ovenfor indeholder de andre indholdsstoffer.

**Udseende og pakningsstørrelser**

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**Fremstiller**

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

89079 Ulm

Tyskland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

Merckle GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm,

Tyskland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret** {**måned ÅÅÅÅ**}**.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: [[http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)](http://www.emea.europa.eu/).