**ANEKS I**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

**1.** **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ovaleap 300 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

Ovaleap 450 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań

Ovaleap 900 j.m./1,5 ml roztwór do wstrzykiwań

**2.** **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. (co odpowiada 44 mikrogramom) folitropiny alfa\*.

Ovaleap 300 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

Każdy wkład zawiera 300 j.m. (co odpowiada 22 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Ovaleap 450 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań

Każdy wkład zawiera 450 j.m. (co odpowiada 33 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań.

Ovaleap 900 j.m./1,5 ml roztwór do wstrzykiwań

Każdy wkład zawiera 900 j.m. (co odpowiada 66 mikrogramom) folitropiny alfa w 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

\*Folitropina alfa (rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy [r‑hFSH]) jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO DHFR-).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ovaleap zawiera 0,02 mg na ml chlorku benzalkoniowego

Ovaleap zawiera 10,0 mg na ml alkoholu benzylowego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3.** **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,8‑7,2.

**4.** **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1** **Wskazania do stosowania**

U dorosłych kobiet

* Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
* Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra*‑*Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra*‑*Fallopian Transfer*).
* Produkt Ovaleap w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy <1,2 j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

* Produkt Ovaleap jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

**4.2** **Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie folitropiną alfa należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania folitropiny alfa są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena folitropiny alfa wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia folitropiną alfa w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą folitropiny alfa niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanej, nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

*Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)*

Folitropina alfa może być stosowana w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najlepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobowa zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu folitropiny alfa należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w poprzednim cyklu.

*Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych ART*

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. folitropiny alfa na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągany w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu folitropiny alfa podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r‑hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko down-regulation podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie folitropiny alfa rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą 150 j.m. do 225 j.m. folitropiny alfa jest podawane przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie.

Ogólne doświadczenie dotyczące IVF wskazuje, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

*Kobiety z brakiem jajeczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH*

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia folitropiną alfa w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG zostanie uwolniona komórka jajowa. Folitropina alfa powinna być podawana w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogenu, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. najlepiej co 7 lub co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu folitropiny alfa i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r‑hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciałka żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki FSH mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

*Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym*

Folitropinę alfa należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

*Specjalne grupy pacjentów*

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie folitropiny alfa u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności folitropiny alfa u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki folitropiny alfa u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie folitropiny alfa u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

*Sposób podawania*

Produkt Ovaleap przeznaczony jest do stosowania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ wkład wielodawkowy jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu leku.

Wkład Ovaleap jest przeznaczony do stosowania tylko w połączeniu ze wstrzykiwaczem Ovaleap Pen, który jest oddzielnie dostępny. Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza Ovaleap Pen, patrz punkt 6.6.

**4.3** **Przeciwwskazania**

* Nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
* Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej.
* Powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników.
* Krwotoki z dróg rodnych o nieznanej przyczynie.
* Rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu Ovaleap nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

* pierwotna niewydolność jajników;
* wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży;
* włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży;
* pierwotna niewydolność jąder.

**4.4** **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*Identyfikowalność*

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową i numer serii.

*Ogólne*

Folitropina alfa jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinna być stosowana przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania folitropiny alfa wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

*Porfiria*

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia folitropiną alfa. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

*Leczenie u kobiet*

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki folitropiny alfa, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na folitropinę alfa, jeżeli jest ona podawana z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych folitropiny alfa/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z folitropiny alfa/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

*Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)*

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, przesięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo- zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. >900 pg/ml lub >3 300 pmol/l w przypadku braku jajeczkowania; >3 000 pg/ml lub >11 000 pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. >3 pęcherzyki o średnicy ≥14 mm w przypadku braku jajeczkowania; ≥20 pęcherzyków o średnicy ≥12 mm w przypadku ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki folitropiny alfa i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cyklów stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące >5 500 pg/ml lub >20 200 pmol/l i (lub) łącznie ≥40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około 7 do 10 dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie.

*Ciąża mnoga*

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

*Utrata ciąży*

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

*Ciąża pozamaciczna*

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

*Nowotwory układu rozrodczego*

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

*Wrodzone wady rozwojowe*

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

*Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

U kobiet z niedawno przebytą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

*Leczenie u mężczyzn*

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia folitropiną alfa/hCG nie jest skuteczna. Folitropiny alfa nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

*Zawartość* *chlorku benzalkoniowego*

Produkt Ovaleap zawiera 0,02 mg/ml chlorku benzalkoniowego

*Zawartość alkoholu benzylowego*

Produkt Ovaleap zawiera 10,0 mg na ml alkoholu benzylowego.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, jak również u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

*Zawartość sodu*

Produkt Ovaleap zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**4.5** **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie folitropiny alfa z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki folitropiny alfa potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia folitropiną alfa.

**4.6** **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

*Ciąża*

Brak wskazań do stosowania produktu Ovaleap w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/noworodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3). W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego folitropiny alfa.

*Karmienie piersią*

Produkt Ovaleap nie jest wskazany do stosowania podczas karmienia piersią.

*Płodność*

Produkt Ovaleap jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

**4.7** **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Produkt Ovaleap nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

**4.8** **Działania niepożądane**

*Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany OHSS, który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

*Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych*

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

*Leczenie u kobiet*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 1: Działania niepożądane u kobiet** | | |
| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Częstość występowania** | **Działanie niepożądane** |
| *Zaburzenia układu immunologicznego* | Bardzo rzadko | Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem |
| *Zaburzenia układu nerwowego* | Bardzo często | Ból głowy |
| *Zaburzenia naczyniowe* | Bardzo rzadko | Powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i niezwiązane z OHSS) |
| *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* | Bardzo rzadko | Zaostrzenie lub nasilenie astmy |
| *Zaburzenia żołądka i jelit* | Często | Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka |
| *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* | Bardzo często | Torbiele jajników |
| Często | Łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) |
| Niezbyt często | Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4) |
| Rzadko | Powikłanie ciężkiego OHSS |
| *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* | Bardzo często | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia) |

*Leczenie u mężczyzn*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 2: Działania niepożądane u mężczyzn** | | |
| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Częstość występowania** | **Działanie niepożądane** |
| *Zaburzenia układu immunologicznego* | Bardzo rzadko | Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem |
| *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* | Bardzo rzadko | Zaostrzenie lub nasilenie astmy |
| *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* | Często | Trądzik |
| *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* | Często | Ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego |
| *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* | Bardzo często | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia) |
| *Badania diagnostyczne* | Często | Zwiększenie masy ciała |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9** **Przedawkowanie**

Nie jest znany wpływ przedawkowania folitropiny alfa. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

**5.** **WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

**5.1.** **Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Ovaleap jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacjesą dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków<http://www.ema.europa.eu>.

*Działanie farmakodynamiczne*

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajeczkowania celem leczenia folitropiną alfa jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

*Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet*

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi <1,2 j.m./l (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r‑hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela 3 poniżej) oraz w indukcji owulacji folitropina alfa była bardziej skuteczna od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita folitropiny alfa podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 3: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania folitropiny alfa z FSH uzyskiwanym z moczu, w technikach wspomaganego rozrodu)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | folitropina alfa  (n = 130) | FSH z moczu  (n = 116) |
| Liczba pobranych komórek jajowych | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Liczba wymaganych dni stymulacji FSH | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampułek zawierających 75 j.m. FSH) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Konieczność zwiększenia dawki (%) | 56,2 | 85,3 |

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie znamienne (p<0,05) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

*Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn*

Podawanie folitropiny alfa w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

**5.2** **Właściwości farmakokinetyczne**

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu z moczem.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3‑krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3‑4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieoznaczalnego stężenia LH.

**5.3** **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt leczniczy Ovaleap jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

**6.** **DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1** **Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Sodu wodorotlenek (2 M) (do ustalenia pH)

Mannitol

Metionina

Polisorbat 20

Alkohol benzylowy

Benzalkoniowy chlorek

Woda do wstrzykiwań

**6.2** **Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

**6.3** **Okres ważności**

3 lata.

Okres ważności i warunki przechowywania po pierwszym otwarciu

Wkład używany we wstrzykiwaczu może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni.Nie przechowywać w temperaturze powyżej25 °C.Pacjent powinien napisać w dzienniczku pacjenta, dostarczonym ze wstrzykiwaczem Ovaleap Pen, datę pierwszego użycia.

Nasadkę wstrzykiwacza należy nakładać z powrotem na wstrzykiwacz po każdym wstrzyknięciu w celu ochrony przed światłem.

**6.4** **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C ‑ 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można wyjąć z lodówki, bez konieczności ponownego umieszczania w lodówce, przez okres do 3 miesięcy. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Produkt leczniczy musi być usunięty, jeśli nie został zużyty po 3 miesiącach.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

**6.5** **Rodzaj i zawartość opakowania**

Ovaleap 300 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

Wkład (szkło typu I) z tłokiem gumowym (guma bromobutylowa) i karbowanym wieczkiem (aluminium) z korkiem (guma bromobutylowa), zawierający 0,5 ml roztworu.

Igły iniekcyjne (stal nierdzewna; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½ cala).

Opakowanie zawierające 1 wkład i 10 igieł iniekcyjnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Ovaleap 450 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań

Wkład (szkło typu I) z tłokiem gumowym (guma bromobutylowa) i karbowanym wieczkiem (aluminium) z korkiem (guma bromobutylowa), zawierający 0,75 ml roztworu.

Igły iniekcyjne (stal nierdzewna; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½ cala).

Opakowanie zawierające 1 wkład i 10 igieł iniekcyjnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Ovaleap 900 j.m./1,5 ml roztwór do wstrzykiwań

Wkład (szkło typu I) z tłokiem gumowym (guma bromobutylowa) i karbowanym wieczkiem (aluminium) z korkiem (guma bromobutylowa), zawierający 1,5 ml roztworu.

Igły iniekcyjne (stal nierdzewna; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½ cala).

Opakowanie zawierające 1 wkład i 20 igieł iniekcyjnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6** **Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Nie wolno stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Produkt Ovaleap jest przeznaczony do stosowania tylko w połączeniu ze wstrzykiwaczem Ovaleap Pen.Należy uważnie przestrzegać instrukcji obsługi wstrzykiwacza.

Każdy wkład wolno używać tylko u jednego pacjenta.

Nie wolno ponownie napełniać pustych wkładów. Wkłady z produktem Ovaleap są tak zaprojektowane, że nie jest możliwe mieszanie jakichkolwiek innych produktów leczniczych we wkładach. Wszystkie użyte igły należy usunąć niezwłocznie po wykonaniu wstrzyknięcia.

**7.** **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irlandia

**8.** **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ovaleap 300 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań

EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 j.m./1,5 ml roztwór do wstrzykiwań

EU/1/13/871/003

**9.** **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2013.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2018.

**10.** **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEKS II**

**A.** **WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B.** **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C.** **INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D.** **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

D-89079 Ulm

Niemcy

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

D-89079 Ulm

Niemcy

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

Swensweg 5

NL-2031 GA Haarlem

Holandia

Merckle GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm,

Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

* **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

* **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

* na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
* w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1.** **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ovaleap 300 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

folitropina alfa

**2.** **ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każdy wkład zawiera 300 j.m. (co odpowiada 22 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,5 ml roztworu. Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. (co odpowiada 44 mikrogramom) folitropiny alfa.

**3.** **WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan dwuwodny, sodu wodorotlenek (2 M) (do ustalenia pH), mannitol, metionina, polisorbat 20, alkohol benzylowy, benzalkoniowy chlorek, woda do wstrzykiwań.

**4.** **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

1 wkład z 0,5 ml roztworu i 10 igieł iniekcyjnych

**5.** **SPOSÓB I DROGA(DROGI) PODANIA**

Do stosowania tylko ze wstrzykiwaczem Ovaleap Pen.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

**6.** **OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7.** **INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8.** **TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Wkład używany we wstrzykiwaczu może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni w temperaturze do 25 °C.

**9.** **WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed otwarciem można przechowywać w temperaturze do 25 °C przez okres do 3 miesięcy. Musi być usunięty, jeśli nie został zużyty po 3 miesiącach.

**10.** **SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11.** **NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irlandia

**12.** **NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/871/001

**13.** **NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14.** **OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15.** **INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16.** **INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ovaleap 300 j.m./0,5 ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1.** **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ovaleap 450 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań

folitropina alfa

**2.** **ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każdy wkład zawiera 450 j.m. (co odpowiada 33 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,75 ml roztworu. Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. (co odpowiada 44 mikrogramom) folitropiny alfa.

**3.** **WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan dwuwodny, sodu wodorotlenek (2 M) (do ustalenia pH), mannitol, metionina, polisorbat 20, alkohol benzylowy, benzalkoniowy chlorek, woda do wstrzykiwań.

**4.** **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

1 wkład z 0,75 ml roztworu i 10 igieł iniekcyjnych

**5.** **SPOSÓB I DROGA(DROGI) PODANIA**

Do stosowania tylko ze wstrzykiwaczem Ovaleap Pen.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

**6.** **OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7.** **INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8.** **TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Wkład używany we wstrzykiwaczu może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni w temperaturze do 25 °C.

**9.** **WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed otwarciem można przechowywać w temperaturze do 25 °C przez okres do 3 miesięcy. Musi być usunięty, jeśli nie został zużyty po 3 miesiącach.

**10.** **SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11.** **NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irlandia

**12.** **NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/871/002

**13.** **NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14.** **OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15.** **INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16.** **INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ovaleap 450 j.m./0,75 ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1.** **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ovaleap 900 j.m./1,5 ml roztwór do wstrzykiwań

folitropina alfa

**2.** **ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każdy wkład zawiera 900 j.m. (co odpowiada 66 mikrogramom) folitropiny alfa w 1,5 ml roztworu. Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. (co odpowiada 44 mikrogramom) folitropiny alfa.

**3.** **WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan dwuwodny, sodu wodorotlenek (2 M) (do ustalenia pH), mannitol, metionina, polisorbat 20, alkohol benzylowy, benzalkoniowy chlorek, woda do wstrzykiwań.

**4.** **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

1 wkład z 1,5 ml roztworu i 20 igieł iniekcyjnych

**5.** **SPOSÓB I DROGA(DROGI) PODANIA**

Do stosowania tylko ze wstrzykiwaczem Ovaleap Pen.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

**6.** **OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7.** **INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8.** **TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Wkład używany we wstrzykiwaczu może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni w temperaturze do 25 °C.

**9.** **WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed otwarciem można przechowywać w temperaturze do 25 °C przez okres do 3 miesięcy. Musi być usunięty, jeśli nie został zużyty po 3 miesiącach.

**10.** **SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11.** **NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irlandia

**12.** **NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/871/003

**13.** **NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14.** **OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15.** **INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16.** **INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ovaleap 900 j.m./1,5 ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**WKŁAD**

**1.** **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(DROGI) PODANIA**

Ovaleap 300 j.m./0,5 ml płyn do wstrzykiwań

folitropina alfa

sc.

**2.** **SPOSÓB PODAWANIA**

**3.** **TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4.** **NUMER SERII**

Lot

**5.** **ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

0,5 ml

**6.** **INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**WKŁAD**

**1.** **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(DROGI) PODANIA**

Ovaleap 450 j.m./0,75 ml płyn do wstrzykiwań

folitropina alfa

sc.

**2.** **SPOSÓB PODAWANIA**

**3.** **TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4.** **NUMER SERII**

Lot

**5.** **ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

0,75 ml

**6.** **INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**WKŁAD**

**1.** **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(DROGI) PODANIA**

Ovaleap 900 j.m./1,5 ml płyn do wstrzykiwań

folitropina alfa

sc.

**2.** **SPOSÓB PODAWANIA**

**3.** **TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4.** **NUMER SERII**

Lot

**5.** **ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

1,5 ml

**6.** **INNE**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Ovaleap 300 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań**

**Ovaleap 450 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań**

**Ovaleap 900 j.m./1,5 ml roztwór do wstrzykiwań**

folitropina alfa

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

1. Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
2. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
3. Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
4. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Ovaleap i w jakim celu się go stosuje

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ovaleap

3. Jak stosować lek Ovaleap

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Ovaleap

6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1.** **Co to jest lek Ovaleap i w jakim celu się go stosuje**

**Co to jest lek Ovaleap**

Lek ten zawiera substancję czynną folitropina alfa, która jest prawie identyczna jak naturalny hormon wytwarzany przez organizm pacjentki, zwany „hormon folikulotropowy” (FSH). FSH jest gonadotropiną, czyli rodzajem hormonu odgrywającym ważną rolę w płodności i procesach rozrodczych u ludzi. U kobiet FSH jest potrzebny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach, które zawierają komórki jajowe. U mężczyzn FSH jest potrzebny do wytwarzania nasienia.

**W jakim celu stosuje się lek Ovaleap**

U dorosłych kobiet lek Ovaleap stosuje się:

* w celu pomocy w jajeczkowaniu (uwolnieniu dojrzałej komórki jajowej z pęcherzyka) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym „cytrynianem klomifenu”;
* w celu wywołania wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak „zapłodnienie pozaustrojowe”, „dojajowodowe podanie gamet” lub „dojajowodowe podanie zygoty”;
* w skojarzeniu z lekiem zwanym „lutropina alfa” (wersja innej gonadotropiny, „hormon luteinizujący” lub LH) w celu pomocy w jajeczkowaniu u kobiet z brakiem jajeczkowania spowodowanym zbyt małym wytwarzaniem FSH i LH przez ich organizm.

U dorosłych mężczyzn lek Ovaleap stosuje się:

* w skojarzeniu z lekiem zwanym „ludzka gonadotropina łożyskowa” (hCG) w celu pomocy produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są niepłodni z powodu małego stężenia pewnych hormonów.

**2.** **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ovaleap**

**Kiedy nie stosować leku Ovaleap:**

* jeśli pacjent ma uczulenie na folitropinę alfa, hormon folikulotropowy (FSH) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
* jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (części mózgu).
* u ***kobiet***:
* jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie.
* jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie.
* jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi.
* jeśli istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza), włókniako-mięśniaki macicy lub wada rozwojowa narządów płciowych.
* u ***mężczyzn***:
* jeśli występuje niewydolność jąder, której nie można leczyć.

Leku tego nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena płodności pacjenta/pacjentki i partnera przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności.

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia. Jest to choroba, która może być przekazywana dziedzicznie przez rodziców dzieciom i która oznacza niezdolność rozkładania porfiryn (związków organicznych).

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli:

* u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
* wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia powyższych objawów lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper*‑*Stimulation Syndrome*, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. Wówczas dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

* jeśli u pacjentki wystąpi ból w dolnej części brzucha,
* jeśli u pacjentki wystąpi szybki przyrost masy ciała,
* jeśli u pacjentki występują nudności i wymioty,
* jeśli pacjentka ma trudności z oddychaniem.

W przypadku wystąpienia powyższych objawów lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia (patrz również punkt 4 „Poważne działania niepożądane u kobiet”).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i czas podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem Ovaleap rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę kosmówkową hCG). Lekarz prowadzący powinien powstrzymać się od podania hCG w tym cyklu leczenia w przypadkach rozwijającego się OHSS. Może zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej 4 dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania tego leku występuje zwiększone ryzyko zajścia w ciążę mnogą (w większościprzypadków bliźniaczą) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki tego leku i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Ciąża pozamaciczna

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych i w przypadku uszkodzonych jajowodów u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo ciąży pozamacicznej niż przeciętnie u kobiet.

Wady wrodzone

Częstość występowania wad wrodzonych po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Może się to wiązać z ciążami mnogimi lub z cechami osobniczymi rodziców, takimi jak wiek matki i charakterystyka nasienia.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, należy poinformować o tym lekarza. Może to podwyższyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem Ovaleap.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie naturalnego FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek ten jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach. Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem Ovaleap, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

**Dzieci i młodzież**

Lek ten nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku młodszym niż 18 lat.

**Lek Ovaleap a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

* Jeśli pacjentka stosuje lek Ovaleap razem z innymi lekami stymulującymi jajeczkowanie, takimi jak ludzka gonadotropina łożyskowa (hCG) lub cytrynian klomifenu, to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
* Jeśli pacjentka stosuje lek Ovaleap równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te zmniejszają stężenie hormonów płciowych i wstrzymują jajeczkowanie), może być konieczna wyższa dawka leku Ovaleap w celu wytwarzania pęcherzyków.

**Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy stosować tego leku u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek ten nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

**Lek Ovaleap zawiera sód, chlorek benzalkoniowy i alkohol benzylowy**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten lek zawiera również 0,02 mg na ml chlorku benzalkoniowego oraz 10,0 mg na ml alkoholu benzylowego. Pacjenci z chorobami wątroby lub nerek oraz pacjentki w ciąży lub karmiące piersią, powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

**3.** **Jak stosować lek Ovaleap**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek ten jest podawany w postaci wstrzyknięcia do tkanki tuż pod skórą (wstrzyknięcie podskórne).Lekarz lub pielęgniarka zademonstruje, jak wstrzykiwać lek. Jeśli pacjent przyjmuje lek samodzielnie, należy uważnie przeczytać instrukcję obsługi wstrzykiwacza i postępować według zawartych w niej wskazówek.

**Jaka jest zalecana dawka**

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajeczkowanie i ma nieregularne miesiączki lub nie miesiączkuje wcale

* Lek ten jest zwykle podawany codziennie.
* Jeśli pacjentka ma nieregularne miesiączki, stosowanie tego leku należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w którymkolwiek dogodnym dniu.
* Zazwyczaj stosowana dawka początkowa tego leku wynosi 75 j.m. do 150 j.m. na dobę
* Dawka tego leku może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
* Maksymalna dawka dobowa tego leku zwykle nie jest większa niż 225 j.m.
* Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma hCG lub rekombinowaną hCG (r‑hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA). Pojedyncze wstrzyknięcie będzie zawierało 250 mikrogramów r‑hCG lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku Ovaleap. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny.Alternatywnie można przeprowadzić zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanej odpowiedzi po 4 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem Ovaleap. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową tego leku niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem Ovaleap należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG [patrz również punkt 2, Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper*‑*Stimulation Syndrome*, OHSS)]. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku Ovaleap niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu

* Zazwyczaj stosowana dawka początkowa tego leku wynosi 150 j.m. do 225 j.m. na dobę, od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego.
* Dawka może być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Maksymalna dawka dobowa wynosi 450 j.m.
* Leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. Trwa to zazwyczaj około 10 dni, lecz może to trwać również 5 do 20 dni. W celu sprawdzenia, kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne.
* Gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma hCG lub r‑hCG. Pojedyncze wstrzyknięcie będzie zawierało 250 mikrogramów r‑hCG lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku Ovaleap. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

W innych przypadkach lekarz może najpierw wstrzymać jajeczkowanie u pacjentki stosując agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Następnie lek Ovaleap jest podawany około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Ovaleap oraz agonista GnRH są podawane aż do osiągnięcia odpowiedniego rozwoju pęcherzyków.

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, nie miesiączkuje i stwierdzono u niej bardzo małe stężenie hormonów FSH i LH

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku Ovaleap wynosi 75 j.m. do 150 j.m. razem z 75 j.m. lutropiny alfa.

* Pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni.
* Dawka leku Ovaleap może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
* Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma hCG lub r‑hCG. Pojedyncze wstrzyknięcie będzie zawierało 250 mikrogramów r‑hCG lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku Ovaleap i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową tego leku niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem Ovaleap należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG [patrz również punkt 2, Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian HyperStimulation Syndrome*, OHSS)]. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku Ovaleap niż poprzednio.

Mężczyźni

* Zazwyczaj stosowana dawka tego leku wynosi 150 j.m. razem z hCG.
* Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
* Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować, by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

**W jaki sposób wykonywane są wstrzyknięcia**

Lek ten jest podawany poprzez wstrzyknięcie do tkanki tuż pod skórą (wstrzyknięcie podskórne) przy użyciu wstrzykiwacza Ovaleap Pen. Wstrzykiwacz Ovaleap Pen jest przyrządem („wstrzykiwacz”) stosowanym do podawania wstrzyknięć do tkanki tuż pod skórą.

Lekarz może polecić, aby pacjent nauczył się samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia tego leku. Lekarz lub pielęgniarka udzielą pacjentowi instrukcji, w jaki sposób to robić. Instrukcje można również znaleźć w odrębnej instrukcji obsługi wstrzykiwacza. Nie wolno podejmować próby samodzielnego podania tego leku bez przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę. Pierwsze wstrzyknięcie tego leku powinno być podane wyłącznie w obecności lekarza lub pielęgniarki.

Lek Ovaleap w postaci roztworu do wstrzykiwań we wkładach jest przeznaczony do stosowania we wstrzykiwaczu Ovaleap Pen. Należy dokładnie przestrzegać odrębnej instrukcji obsługi wstrzykiwacza Ovaleap Pen. Instrukcja obsługi wstrzykiwacza będzie dostarczona razem ze wstrzykiwaczem Ovaleap Pen. Właściwe leczenie choroby pacjenta wymaga jednak ścisłej i stałej współpracy z lekarzem.

Wszystkie użyte igły należy usunąć niezwłocznie po wykonaniu wstrzyknięcia.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ovaleap**

Nie są znane skutki przedawkowania leku Ovaleap. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper*‑*Stimulation Syndrome*, OHSS), który został opisany w punkcie 4 „Poważne działania niepożądane u kobiet”. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG [patrz również punkt 2, Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper*‑*Stimulation Syndrome*, OHSS)].

**Pominięcie zastosowania leku Ovaleap**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

**4.** **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Ważne działania niepożądane**

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

* Reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórna, obrzmiałe, swędzące miejsca na skórze i ciężkie reakcje alergiczne z osłabieniem, spadkiem ciśnienia krwi, trudnościami z oddychaniem i obrzękiem twarzy były zgłaszane bardzo rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 osób). Jeśli pacjent podejrzewa wystąpienie takiej reakcji, należy przerwać wstrzyknięcie leku Ovaleap i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

Poważne działania niepożądane u kobiet

* Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) i mogą wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika [patrz również punkt 2, Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper*‑*Stimulation Syndrome*, OHSS)]. To działania niepożądane jest częste (może wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób).
* OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działania niepożądane jest niezbyt częste (może wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób).
* Rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób) zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręt jajników lub zakrzepy krwi.
* Bardzo rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 osób) mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), czasami niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca [patrz również punkt 2 „Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)”].

W przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek z powyżej wymienionych działań niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, który może zalecić przerwanie stosowania leku Ovaleap.

**Inne działania niepożądane u kobiet**

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

* miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie
* ból głowy
* torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika)

Często (mogą wystąpić u mniej niż u 1 na 10 osób)

* ból brzucha
* wzdęcie brzucha
* skurcze brzucha
* nudności
* wymioty
* biegunka

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 osób)

* astma może ulec pogorszeniu.

**Inne działania niepożądane u mężczyzn**

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

* miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często (mogą wystąpić u mniej niż u 1 na 10 osób)

* opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego)
* powiększenie sutków
* trądzik
* zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 osób)

* astma może ulec pogorszeniu.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5.** **Jak przechowywać lek Ovaleap**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C ‑ 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed otwarciem i z zachowaniem okresu ważności lek można wyjąć z lodówki i przechowywać bez ponownego zamrażania przez okres do 3 miesięcy. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Lek ten musi być usunięty, jeśli nie został zużyty po 3 miesiącach.

Po otwarciu wkład używany we wstrzykiwaczu może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni. Nie przechowywać w temperaturze do 25 °C. Należy napisać datę pierwszego użycia w dzienniczku pacjenta, który będzie dostarczony razem ze wstrzykiwaczem Ovaleap Pen.

Nasadkę wstrzykiwacza Ovaleap Pen należy nakładać z powrotem na wstrzykiwacz po każdym wstrzyknięciu w celu ochrony wkładu przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się w nim zmętnienie i wytrącone cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**6.** **Zawartość opakowania i inne informacje**

**Co zawiera lek Ovaleap**

1. Substancją czynną leku jest folitropina alfa.  
   Ovaleap 300 j.m./0,5 ml: Każdy wkład zawiera 300 j.m. (co odpowiada 22 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,5 ml roztworu.  
   Ovaleap 450 j.m./0,75 ml: Każdy wkład zawiera 450 j.m. (co odpowiada 33 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,75 ml roztworu.  
   Ovaleap 900 j.m./1,5 ml: Każdy wkład zawiera 900 j.m. (co odpowiada 66 mikrogramom) folitropiny alfa w 1,5 ml roztworu.

Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. (co odpowiada 44 mikrogramom) folitropiny alfa.

1. Pozostałe składniki to: sodu wodorofosforan dwuwodny, sodu wodorotlenek (2 M) (do ustalenia pH), mannitol, metionina, polisorbat 20, alkohol benzylowy, benzalkoniowy chlorek i woda do wstrzykiwań.

Wszystkie moce wymienione powyżej zawierają pozostałe składniki.

**Jak wygląda lek Ovaleap i co zawiera opakowanie**

Ovaleap jest to roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań). Ovaleap to przejrzysty i bezbarwny roztwór.

Lek Ovaleap 300 j.m./0,5 ml jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 wkład i 10 igieł iniekcyjnych.  
Lek Ovaleap 450 j.m./0,75 ml jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 wkład i 10 igieł iniekcyjnych.  
Lek Ovaleap 900 j.m./1,5 ml jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 wkład i 20 igieł iniekcyjnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irlandia

**Wytwórca**

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

89079 Ulm

Niemcy

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandia

Merckle GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm,

Niemcy

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:{miesiąc RRRR}.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.