

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solución inyectable
Ovaleap 450 UI/0,75 ml solución inyectable
Ovaleap 900 UI/1,5 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalentes a 44 microgramos) de folitropina alfa*.

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solución inyectable

Cada cartucho contiene 300 UI (equivalentes a 22 microgramos) de folitropina alfa en 0,5 ml de solución inyectable.

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solución inyectable

Cada cartucho contiene 450 UI (equivalentes a 33 microgramos) de folitropina alfa en 0,75 ml de solución inyectable.

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solución inyectable

Cada cartucho contiene 900 UI (equivalentes a 66 microgramos) de folitropina alfa en 1,5 ml de solución inyectable.

*La folitropina alfa (hormona foliculoestimulante humana recombinante [r-hFSH]) se produce en células de ovario de hámster chino (CHO DHFR⁻) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Ovaleap contiene 0,02 mg por ml de cloruro de benzalconio.

Ovaleap contiene 10,0 mg por ml de alcohol bencílico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente, incolora.

El pH de la solución es de 6,8-7,2.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.

- Ovaleap, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.

En hombres adultos

- Ovaleap está indicado para estimular la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (hCG).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con folitropina alfa se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Posología

Las recomendaciones posológicas para la folitropina alfa son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de la folitropina alfa indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que, de media, los pacientes requieren una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con folitropina alfa que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de folitropina alfa que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada (ver sección 5.1).

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

La folitropina alfa se puede administrar mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

Una pauta utilizada de forma común comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento se debe adaptar a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde de forma adecuada después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo se debe interrumpir y la paciente se debe someter a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), ó de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24-48 horas después de la última inyección de folitropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede se practicar inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG (ver la sección 4.4). El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras TRA

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consiste en la administración de 150-225 UI de folitropina alfa por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (según los niveles séricos de

estrógenos y/o la ecografía) con la dosis ajustada en función de la respuesta de la paciente, habitualmente no más de 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días).

Al cabo de 24-48 horas de la última inyección de folitropina alfa, se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, para inducir la maduración folicular final.

En la actualidad, se realiza de forma frecuente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de folitropina alfa se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150-225 UI de folitropina alfa durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrofo), el objetivo del tratamiento con folitropina alfa asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. La folitropina alfa se debe administrar como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75-150 UI de FSH. El tratamiento se debe adaptar a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5-75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24-48 horas después de la última inyección de folitropina alfa y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar IIU.

Se puede considerar la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG. El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Hombres con hipogonadismo hipogonadotrofo

La folitropina alfa se debe administrar a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, se puede continuar el tratamiento combinado. La experiencia clínica actual indica que se puede requerir un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en la población de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de la folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

Ovaleap está indicado para uso por vía subcutánea. La primera inyección se debe realizar bajo supervisión médica directa. La autoadministración sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Dado que el cartucho multidosis está pensado para varias inyecciones, se deben proporcionar instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado del medicamento.

El cartucho Ovaleap está diseñado para uso exclusivo con la Ovaleap Pen, que se suministra por separado. Para consultar las instrucciones de la administración con la Ovaleap Pen, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

Ovaleap no se debe utilizar cuando no se puede obtener una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Insuficiencia ovárica primaria.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Insuficiencia testicular primaria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deben registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

General

La folitropina alfa es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves y solo se debe utilizar por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de la folitropina alfa requiere monitorizar la respuesta ovárica

mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre pacientes, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en hombres como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria se deben controlar estrechamente durante el tratamiento con folitropina alfa. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe valorar de forma adecuada el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, se debe descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien para practicar TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos se puede minimizar aplicando las dosis y pautas de administración de folitropina alfa recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a la folitropina alfa cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5-75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de la folitropina alfa/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con la folitropina alfa/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave se puede observar la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave se puede complicar con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o

> 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de folitropina alfa y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/ml y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad de 7 a 10 días después del tratamiento, aproximadamente. Por lo tanto, se debe seguir a las pacientes durante al menos 2 semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo e general reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como antecedentes familiares o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas se deben sopesar frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en hombres

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con folitropina alfa/hCG. La folitropina alfa no se debe usar cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de cloruro de benzalconio

Ovaleap contiene 0,02 mg por ml de cloruro de benzalconio.

Contenido de alcohol bencílico

Ovaleap contiene 10,0 mg por ml de alcohol bencílico.

El alcohol bencílico puede causar reacciones alérgicas.

Los volúmenes altos se deben usar con precaución y solo en caso necesario, especialmente en sujetos con disfunción hepática o renal y en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Contenido de sodio

Ovaleap contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de folitropina alfa con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de folitropina alfa necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con folitropina alfa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Ovaleap durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección 5.3). En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de la folitropina alfa.

Lactancia

Ovaleap no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Ovaleap está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ovaleap sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en la zona de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en la zona de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En muy raras ocasiones se puede producir tromboembolismo (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por categorías de frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tratamiento en mujeres

Tabla 1: Reacciones adversas en mujeres

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Muy raras	Tromboembolismo (asociado o independiente del SHO)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy raras	Exacerbación o empeoramiento del asma
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Muy frecuentes	Quistes ováricos
	Frecuentes	SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)
	Poco frecuentes	SHO grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)
	Raras	Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuentes	Reacciones la zona de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón o irritación en la zona de inyección)

Tratamiento en hombres

Tabla 2: Reacciones adversas en hombres

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy raras	Exacerbación o empeoramiento del asma
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Acné
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Frecuentes	Ginecomastia, varicocele
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuentes	Reacciones en la zona de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en la zona de inyección)
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los efectos de una sobredosis de folitropina alfa son desconocidos; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.
Código ATC: G03GA05.

Ovaleap es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Efectos farmacodinámicos

En mujeres, el efecto más importante que se produce tras la administración parenteral de FSH es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento con folitropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit severo de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla 3 a continuación) y en inducción a la ovulación, la folitropina alfa se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las técnicas de reproducción asistida, la folitropina alfa, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla 3: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado que compara la eficacia y seguridad de la folitropina alfa con la FSH urinaria en TRA)

	Folitropina alfa (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en hombres

En hombres con déficit de FSH, la folitropina alfa administrada concomitantemente con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación, de alrededor de 1 día. En estado estacionario, el volumen de distribución es de 10 l y el aclaramiento total, de 0,6 l/h. La octava parte de la dosis de folitropina alfa administrada se excreta en la orina.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70 %. Tras la administración de dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3-4 días. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula de forma adecuada el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, a pesar de unos niveles indetectables de LH.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos periodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 5 UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la hormona Gonadotropina Menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que Ovaleap no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Hidróxido de sodio (2 M) (para ajuste del pH)
Manitol
Metionina
Polisorbato 20
Alcohol bencílico
Cloruro de benzalconio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez y condiciones de conservación tras la primera apertura

El cartucho en uso dentro de la pluma se puede conservar durante un periodo máximo de 28 días. No conservar a temperatura superior a 25°C. El paciente debe anotar la fecha del primer uso en el diario del paciente suministrado con la Ovaleap Pen.

La cápsula de cierre de la pluma se debe recolocar en la misma después de cada inyección para protegerla de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el cartucho en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede extraerse de la nevera, sin refrigerar de nuevo, hasta un máximo de 3 meses. No conservar a temperatura superior a 25°C. El medicamento debe desecharse si después de 3 meses no se ha utilizado.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solución inyectable

Cartucho (vidrio de tipo I) con un pistón de goma (goma de bromobutilo) y una cápsula de cierre (aluminio) con un septo (goma de bromobutilo), que contiene 0,5 ml de solución.
Agujas para inyección (acero inoxidable; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Tamaño de envase de 1 cartucho y 10 agujas para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solución inyectable

Cartucho (vidrio de tipo I) con un pistón de goma (goma de bromobutilo) y una cápsula de cierre (aluminio) con un septo (goma de bromobutilo), que contiene 0,75 ml de solución.

Agujas para inyección (acero inoxidable; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Tamaño de envase de 1 cartucho y 10 agujas para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solución inyectable

Cartucho (vidrio de tipo I) con un pistón de goma (goma de bromobutilo) y una cápsula de cierre (aluminio) con un septo (goma de bromobutilo), que contiene 1,5 ml de solución.

Agujas para inyección (acero inoxidable; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Tamaño de envase de 1 cartucho y 20 agujas para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La solución no se debe usar si contiene partículas o si la solución no es transparente.

Ovaleap está diseñado para uso exclusivo con la Ovaleap Pen.

Se deben seguir minuciosamente las instrucciones de uso de la pluma.

Cada cartucho se debe usar en un único paciente.

Los cartuchos vacíos no deben rellenarse. Los cartuchos Ovaleap no están diseñados para permitir la mezcla de ningún otro medicamento en el cartucho. Las agujas utilizadas se deben desechar inmediatamente tras la inyección.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solución inyectable

EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solución inyectable

EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solución inyectable

EU/1/13/871/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/septiembre/2013.

Fecha de la última renovación: 16/mayo/2018.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Alemania

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Alemania

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Países Bajos

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm,
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solución inyectable

folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cartucho contiene 300 UI (equivalentes a 22 microgramos) de folitropina alfa en 0,5 ml de solución. Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalentes a 44 microgramos) de folitropina alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidróxido de sodio (2 M) (para ajuste del pH), manitol, metionina, polisorbato 20, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 cartucho con 0,5 ml de solución y 10 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso exclusivo con la Ovaleap Pen.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

El cartucho en uso dentro de la pluma puede conservarse durante un periodo máximo de 28 días a temperatura no superior a 25°C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes de la apertura, puede conservarse a temperatura no superior a 25°C durante un máximo de 3 meses. Debe desecharse si no se ha utilizado en 3 meses.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/871/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ovaleap 300 UI/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solución inyectable

folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cartucho contiene 450 UI (equivalentes a 33 microgramos) de folitropina alfa en 0,75 ml de solución. Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalentes a 44 microgramos) de folitropina alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidróxido de sodio (2 M) (para ajuste del pH), manitol, metionina, polisorbato 20, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 cartucho con 0,75 ml de solución y 10 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso exclusivo con la Ovaleap Pen.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

El cartucho en uso dentro de la pluma puede conservarse durante un periodo máximo de 28 días a temperatura no superior a 25°C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes de la apertura, puede conservarse a temperatura no superior a 25°C durante un máximo de 3 meses. Debe desecharse si no se ha utilizado en 3 meses.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/871/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ovaleap 450 UI/0,75 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solución inyectable

folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cartucho contiene 900 UI (equivalentes a 66 microgramos) de folitropina alfa en 1,5 ml de solución. Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalentes a 44 microgramos) de folitropina alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidróxido de sodio (2 M) (para ajuste del pH), manitol, metionina, polisorbato 20, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 cartucho con 1,5 ml de solución y 20 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso exclusivo con la Ovaleap Pen.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

El cartucho en uso dentro de la pluma puede conservarse durante un periodo máximo de 28 días a temperatura no superior a 25°C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes de la apertura, puede conservarse a temperatura no superior a 25°C durante un máximo de 3 meses. Debe desecharse si no se ha utilizado en 3 meses.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/871/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ovaleap 900 UI/1,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARTUCHO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ovaleap 300 UI/0,5 ml inyección

folitropina alfa

SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARTUCHO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ovaleap 450 UI/0,75 ml inyección

folitropina alfa

SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,75 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARTUCHO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ovaleap 900 UI/1,5 ml inyección

folitropina alfa

SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solución inyectable
Ovaleap 450 UI/0,75 ml solución inyectable
Ovaleap 900 UI/1,5 ml solución inyectable

folitropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ovaleap y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ovaleap
3. Cómo usar Ovaleap
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ovaleap
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ovaleap y para qué se utiliza

Qué es Ovaleap

Este medicamento contiene el principio activo folitropina alfa, que es casi idéntica a una hormona natural producida por el organismo llamada "hormona foliculoestimulante" (FSH). La FSH es una gonadotropina, un tipo de hormona que juega un papel importante en la fertilidad y la reproducción humanas. En las mujeres, la FSH es necesaria para el crecimiento y desarrollo de las bolsas (folículos) ováricas que contienen los óvulos. En los hombres, la FSH es necesaria para la producción de esperma.

Para qué se utiliza Ovaleap

En mujeres adultas, Ovaleap se utiliza:

- para ayudar a la ovulación (liberación de un óvulo maduro del folículo) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada "citrate de clomifeno".
- para ayudar al desarrollo de los folículos en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la "fertilización *in vitro*", la "transferencia intratubárica de gametos" o la "transferencia intratubárica de cigotos".
- junto con otra sustancia llamada "lutropina alfa" (una versión de otra gonadotropina, la "hormona luteinizante" o LH), para ayudar a la ovulación en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades demasiado escasas de FSH y LH.

En hombres adultos, Ovaleap se utiliza:

- en combinación con una sustancia llamada "gonadotropina coriónica humana" (hCG), para ayudar a producir esperma en hombres que son estériles debido a concentraciones bajas de ciertas hormonas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ovaleap

No use Ovaleap:

- si es alérgico a la folitropina alfa, la hormona foliculoestimulante (FSH) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (partes del cerebro).
- si usted es una **mujer** con:
 - ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
 - hemorragia vaginal inexplicada.
 - cáncer de ovario, de útero o de mama.
 - alguna afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz), tumores fibroides del útero o una malformación de los órganos reproductivos.
- si usted es un **hombre** con:
 - insuficiencia testicular que no se puede tratar.

No use este medicamento si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad debe evaluar su fertilidad y la de su pareja antes de iniciar el tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o algún miembro de su familia padece porfiria. Esta es una afección que se puede transmitir de padres a hijos, que consiste en una incapacidad para degradar las porfirinas (compuestos orgánicos).

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, en especial en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

Si presenta estos síntomas, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño.

Informe inmediatamente a su médico si:

- presenta dolor en la parte baja del abdomen (barriga),
- aumenta de peso rápidamente,
- presenta náuseas o vómitos,
- presenta dificultad para respirar.

Si presenta estos síntomas, su médico podría indicarle que interrumpa el uso de este medicamento (ver también la sección 4, bajo el epígrafe "Efectos adversos graves en mujeres").

Si no ovula y se siguen la dosis y los tiempos de administración recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con Ovaleap rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento. Es posible que le aconsejen que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa este medicamento, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño (es decir, "embarazo múltiple", habitualmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción

natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de este medicamento a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Embarazo ectópico

Si se somete a técnicas de reproducción asistida y presenta lesiones en las trompas de Falopio, la probabilidad de tener un embarazo fuera del útero (embarazo ectópico) es mayor que en el promedio de las mujeres.

Anomalías congénitas

Un bebé concebido con técnicas de reproducción asistida puede presentar un riesgo ligeramente mayor de anomalías congénitas que si hubiera sido concebido de manera natural. Esto se podría asociar a los embarazos múltiples o a las características de los padres como, por ejemplo, la edad materna o las características del esperma.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido alguna vez coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, informe a su médico. Usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con Ovaleap.

Hombres con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es hombre, unos niveles demasiado altos de FSH natural en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, este medicamento no suele ser eficaz en estos casos. Si su médico decide intentar el tratamiento con Ovaleap, es posible que su médico lo controle pidiéndole que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Ovaleap

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Si usa Ovaleap con otros medicamentos que ayudan a la ovulación como, por ejemplo, gonadotropina coriónica humana (hCG) o citrato de clomifeno, la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
- Si usa Ovaleap al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la "hormona liberadora de gonadotropinas" (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de Ovaleap para producir folículos.

Embarazo y lactancia

No debe usar este medicamento si está embarazada o durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento no afecta a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Ovaleap contiene sodio, cloruro de benzalconio y alcohol bencílico

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento también contiene 0,02 mg por ml de cloruro de benzalconio y 10,0 mg por ml de alcohol bencílico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene enfermedades de hígado o riñón y si está embarazada o en periodo de lactancia. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

3. Cómo usar Ovaleap

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se administra en forma de inyección en el tejido que se encuentra justo por debajo de la piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero le indicará cómo se inyecta el medicamento. Si se autoadministra este medicamento, lea y siga de manera detenida las "Instrucciones de uso" de la pluma.

Cuál es la dosis recomendada

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI).

Mujeres

Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación

- Este medicamento se administra generalmente todos los días.
- Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando este medicamento en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
- La dosis inicial habitual de este medicamento es de 75 a 150 UI cada día.
- Su dosis de este medicamento se puede aumentar cada 7 ó 14 días en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
- La dosis máxima diaria de este medicamento no suele ser mayor de 225 UI.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará hCG o "hCG recombinante" (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN). La inyección única será de 250 microgramos de r-hCG ó de 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de Ovaleap. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. De manera alternativa, se puede realizar una inseminación intrauterina introduciendo el esperma en la cavidad uterina.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo de tratamiento con Ovaleap debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de este medicamento que la anterior.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver también la sección 2, bajo el epígrafe "Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)"). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de Ovaleap más baja que la del ciclo previo.

Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida

- La dosis inicial habitual de este medicamento es de 150 a 225 UI cada día, desde el 2º o 3er día de su ciclo menstrual.
- La dosis se puede aumentar, dependiendo de su respuesta. La dosis diaria máxima es de 450 UI.
- El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Esto requiere normalmente unos 10 días, pero puede variar entre 5 y 20 días. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.

- Cuando los óvulos estén listos, se le administrará hCG o r-hCG. La inyección única será de 250 microgramos de r-hCG ó de 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de Ovaleap. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

En otros casos, su médico puede interrumpir primero la ovulación, mediante el uso de un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). En tales casos, la administración de Ovaleap se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado.

Si no está ovulando, no tiene menstruación y se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH

- La dosis inicial habitual de Ovaleap es de 75 a 150 UI junto con 75 UI de lutropina alfa.
- Usará estos dos medicamentos cada día durante un máximo de 5 semanas.
- La dosis de Ovaleap se puede aumentar cada 7 ó 14 días en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará hCG o r-hCG. La inyección única será de 250 microgramos de r-hCG ó de 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de las últimas inyecciones de Ovaleap y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar una inseminación intrauterina introduciendo el esperma en la cavidad uterina.

Si su médico no observa una respuesta después de 5 semanas de tratamiento, ese ciclo de tratamiento se debe interrumpir. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de este medicamento que la anterior.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento con Ovaleap y no le administrarán hCG (ver también la sección 2, bajo el epígrafe "Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)"). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de Ovaleap más baja que la del ciclo previo.

Hombres

- La dosis habitual de este medicamento es de 150 UI junto con hCG.
- Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
- Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

¿Cómo se administran las inyecciones?

Este medicamento se administra en forma de inyección en el tejido que se encuentra justo por debajo de la piel (inyección subcutánea) utilizando la Ovaleap Pen. La Ovaleap Pen es un dispositivo (una "pluma") utilizado para la administración de inyecciones en el tejido que se encuentra justo por debajo de la piel.

Su médico puede sugerirle que aprenda a inyectarse usted mismo este medicamento. Su médico o enfermero le darán instrucciones sobre cómo hacerlo y también puede encontrarlas en las instrucciones de uso por separado de la pluma. No intente autoadministrarse este medicamento si no ha recibido esta formación por parte de su médico o enfermero. La primera inyección de este medicamento se debe administrar siempre en presencia de un médico o enfermero.

Ovaleap solución inyectable en cartuchos se ha diseñado para uso en la Ovaleap Pen. Debe seguir minuciosamente las instrucciones de uso por separado de la Ovaleap Pen. Las instrucciones de uso de la pluma se facilitarán junto con la Ovaleap Pen. No obstante, el adecuado tratamiento de su afección requiere una constante y estrecha colaboración con su médico.

Deseche las agujas utilizadas inmediatamente después de la inyección.

Si usa más Ovaleap del que debe

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de Ovaleap. Sin embargo, se puede esperar que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica, que se describe en la sección 4 bajo el

epígrafe "Efectos adversos graves en mujeres". Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver también la sección 2, bajo el epígrafe "Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)").

Si olvidó usar Ovaleap

No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos importantes

Efectos adversos graves en hombres y en mujeres

- Se han notificado casos muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas) de reacciones alérgicas como erupción cutánea, zonas de piel elevadas y pruriginosas y reacciones alérgicas graves con debilidad, caída de la presión arterial, dificultad para respirar e hinchazón de la cara. Si cree que está sufriendo este tipo de reacción, debe interrumpir la inyección de Ovaleap y buscar ayuda médica inmediatamente.

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor de estómago, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver también la sección 2, en "Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)"). Este efecto adverso es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- El síndrome de hiperestimulación ovárica se puede agravar con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- En casos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), también se pueden producir complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) pueden producirse algunas veces complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también la sección 2, en "Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)").

Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien puede pedirle que interrumpa el tratamiento con Ovaleap.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Reacciones locales en la zona de inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación
- Dolor de cabeza
- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Dolor de estómago

- Flatulencias abdominales
- Retortijones abdominales
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en hombres

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Reacciones locales en la zona de inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele)
- Desarrollo de mamas
- Acné
- Aumento de peso

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- El asma puede empeorar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ovaleap

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el embalaje exterior después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el cartucho en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, puede extraer este medicamento de la nevera, sin refrigerar de nuevo, hasta un máximo de 3 meses. No conservar a temperatura superior a 25°C. Debe desechar este medicamento si no se ha utilizado en 3 meses.

Una vez abierto, el cartucho en uso dentro de la pluma puede conservarse durante un periodo máximo de 28 días. No conservar a temperatura superior a 25°C. Anote la fecha del primer uso en el diario del paciente, que se facilitará con la Ovaleap Pen.

Coloque de nuevo la cápsula de cierre de la pluma en la Ovaleap Pen después de cada inyección para proteger el cartucho de la luz.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ovaleap

- El principio activo es folitropina alfa.
Ovaleap 300 UI /0,5 ml: Cada cartucho contiene 300 UI (equivalentes a 22 microgramos) de folitropina alfa en 0,5 ml de solución.
Ovaleap 450 UI /0,75 ml: Cada cartucho contiene 450 UI (equivalentes a 33 microgramos) de folitropina alfa en 0,75 de solución.
Ovaleap 900 UI /1,5 ml: Cada cartucho contiene 900 UI (equivalentes a 66 microgramos) de folitropina alfa en 1,5 ml de solución.
Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalentes a 44 microgramos) de folitropina alfa.
- Los demás componentes son dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidróxido de sodio (2 M) (para ajuste del pH), manitol, metionina, polisorbato 20, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio y agua para preparaciones inyectables.
Todas las presentaciones mencionadas anteriormente contienen los demás componentes.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ovaleap es una solución inyectable (inyección). Ovaleap es una solución transparente e incolora.

Ovaleap 300 UI/0,5 ml se presenta en cajas que contienen 1 cartucho y 10 agujas para inyección.
Ovaleap 450 UI/0,75 ml se presenta en cajas que contienen 1 cartucho y 10 agujas para inyección.
Ovaleap 900 UI/1,5 ml se presenta en cajas que contienen 1 cartucho y 20 agujas para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Alemania

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Bajos

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm,
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.