

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solução injetável

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

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solução injetável

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

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solução injetável

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

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

Excipiente(s) com efeito conhecido

Ovaleap contém 0,02 mg por ml de cloreto de benzalcônio
Ovaleap contém 10,0 mg por ml de álcool benzílico

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução límpida incolor.

O pH da solução é 6,8 a 7,2.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em mulheres adultas

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

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

Em homens adultos

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

A avaliação clínica de folitropina alfa indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento devem ser individualizados para otimizar o desenvolvimento folicular e para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

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

Nos ensaios clínicos de registo, o regime posológico habitualmente usado iniciava-se com administrações diárias de 75 UI a 150 UI de FSH e ia sendo aumentado de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

A dose inicial pode ser ajustada de forma gradual (a) para menos de 75 UI por dia, caso se preveja uma resposta ovárica excessiva em termos do número de folículos com base no perfil clínico da doente (idade, índice de massa corporal, reserva ovárica); ou (b) acima de 75 UI até um máximo de 150 UI por dia caso se preveja uma baixa resposta ovárica.

A resposta da doente deve ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios.

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 225 UI de FSH.

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

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de folitropina alfa. Recomenda-se que a doente

tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

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

Nos ensaios clínicos de registo, o esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolveu a administração diária de 150 UI a 225 UI de folitropina alfa, com início no 2º ou 3º dia do ciclo.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

Caso seja de prever uma resposta ovárica baixa, a dose inicial pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia. Por outro lado, caso seja de prever uma resposta ovárica excessiva, a dose inicial pode ser reduzida para menos de 150 UI.

A resposta da doente deve continuar a ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios até que seja alcançado um desenvolvimento folicular adequado.

A folitropina alfa pode ser administrada em monoterapia ou, para prevenir a luteinização prematura, em associação com um agonista ou antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH).

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 450 UI de FSH.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de folitropina alfa para a indução da maturação folicular final.

Mulheres com insuficiênciagrave de LH e de FSH

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

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

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

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de folitropina alfa e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de

hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

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

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

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

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

Populações especiais

População idosa

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

Disfunção hepática ou renal

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

População pediátrica

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população pediátrica.

Modo de administração

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

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

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

- insuficiência testicular primária.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Gerais

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

O tratamento com gonadotropinas requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz da folitropina alfa requer uma monitorização ecográfica regular da resposta ovárica, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual à FSH, podendo ocorrer em algumas doentes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

Porfíria

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

Tratamento na mulher

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

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

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

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

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

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

Em contraste com a hipertrofia ovárica não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume

ovário, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais, e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

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

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

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

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

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

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

Gravidez múltipla

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

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

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

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

Perda de gravidez

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

Gravidez ectópica

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

Neoplasias do sistema reprodutor

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

Malformações congénitas

A prevalência de malformações congénitas após técnicas de PMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às concepções espontâneas. Pensa-se que tal facto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

Acontecimentos tromboembólicos

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

Tratamento no homem

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

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

Teor em cloreto de benzalcónio

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

Teor em álcool benzílico

Ovaleap contém 10,0 mg por ml de álcool benzílico

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

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

Teor em sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico da folitropina alfa.

Amamentação

Ovaleap não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tratamento em mulheres

Tabela 1: Reações adversas em mulheres

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

Tratamento em homens

Tabela 2: Reações adversas em homens

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia e segurança clínicas na mulher

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

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

Na PMA, a folitropina alfa numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a

FSH urinária, resultou num número superior de ovócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

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

	folitropina alfa (n = 130)	FSH urinária (n = 116)
Número de ovócitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Dias necessários de estimulação FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessidade de aumentar a dose (%)	56,2	85,3

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

Eficácia e segurança clínicas no homem

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Distribuição

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

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

Eliminação

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

Álcool benzílico
Cloreto de benzalcónio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

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

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

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

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

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ovaleap 300 UI/0,5 ml solução injetável

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

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

Apresentação de 1 cartucho e 10 agulhas de injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Ovaleap 450 UI/0,75 ml solução injetável

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

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

Apresentação de 1 cartucho e 10 agulhas de injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Ovaleap 900 UI/1,5 ml solução injetável

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

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

Apresentação de 1 cartucho e 20 agulhas de injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

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

Cada cartucho deve ser utilizado apenas por um único doente.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 27 setembro 2013.

Data da última renovação: 16 maio 2018.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2025

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