

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile  
Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile  
Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa\*.

### Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile

Ogni cartuccia contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,5 mL di soluzione iniettabile.

### Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile

Ogni cartuccia contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,75 mL di soluzione iniettabile.

### Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile

Ogni cartuccia contiene 900 UI (equivalenti a 66 microgrammi) di follitropina alfa in 1,5 mL di soluzione iniettabile.

\*La follitropina alfa (ormone follicolostimolante ricombinante umano [*recombinant human follicle-stimulating hormone, r-hFSH*]) è prodotta da cellule ovariche di criceto cinese (CHO DHFR) con la tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ovaleap contiene 0,02 mg per mL di benzalconio cloruro

Ovaleap contiene 10,0 mg per mL di alcool benzilico

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione limpida, incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,8 e 7,2.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- Ovaleap, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

#### Negli uomini adulti

- Ovaleap è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin*, hCG).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con follitropina alfa deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

#### Posologia

Le dosi raccomandate per follitropina alfa sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di follitropina alfa indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di follitropina alfa più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di follitropina alfa più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

#### Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con follitropina alfa può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o preferibilmente 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. La dose massima giornaliera non supera generalmente 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; la paziente dovrà essere sottoposta a ulteriori accertamenti, al termine dei quali potrà iniziare il ciclo terapeutico seguente con una dose superiore a quella del ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG)

o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

*Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre ART*

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di follitropina alfa al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 UI fino a 10 000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di follitropina alfa.

Comunemente si provoca una soppressione ipofisaria (*down-regulation*) con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di follitropina alfa circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo 2 settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di follitropina alfa per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella IVF indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

*Donne con insufficienza di LH ed FSH severa*

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con follitropina alfa in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di hCG. Follitropina alfa deve essere somministrata con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorrea e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

#### Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

Follitropina alfa deve essere somministrata ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

#### Popolazioni particolari

##### Popolazione anziana

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di follitropina alfa nei pazienti anziani non sono state stabilite.

##### Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di follitropina alfa nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

##### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione pediatrica.

#### Modo di somministrazione

Ovaleap è per uso sottocutaneo. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la cartuccia multidose è destinata a più iniezioni, ai pazienti devono essere fornite istruzioni chiare per evitare l'uso scorretto del medicinale.

La cartuccia di Ovaleap è progettata per essere utilizzata esclusivamente con la Ovaleap Pen, che è venduta separatamente. Per le istruzioni sulla somministrazione con Ovaleap Pen, vedere il paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo follitropina alfa, all'FSH o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria;
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta;
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta;
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

Ovaleap non deve essere usato quando non può essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva;
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza;
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza;
- insufficienza testicolare primaria.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella clinica del paziente.

##### Informazioni generali

Follitropina alfa è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e deve essere usata solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno in termini di tempo da parte del medico, e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di follitropina alfa prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

##### Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con follitropina alfa. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

##### Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alle dosi di follitropina alfa raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica a follitropina alfa quando veniva somministrata in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra follitropina alfa/LH e gonadotropina umana menopausale (hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con follitropina alfa/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

##### *Sindrome da iperstimolazione ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)*

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiche.

In casi severi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, guadagno ponderale, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici, idrotorace o insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, la sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di follitropina alfa può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo  $> 5.500$  pg/mL o  $> 20.200$  pmol/L e/o  $\geq 40$  follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno 2 settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS severa si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

#### *Gravidanza multipla*

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

#### *Interruzione della gravidanza*

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

### *Gravidanze ectopiche*

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

### *Neoplasie del sistema riproduttivo*

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

### *Malformazioni congenite*

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

### *Eventi tromboembolici*

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

### *Trattamento negli uomini*

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con follitropina alfa/ hCG. Follitropina alfa non deve essere utilizzata quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

### *Contenuto in benzalconio cloruro*

Ovaleap contiene 0,02 mg/mL di benzalconio cloruro

### *Contenuto in alcool benzilico*

Ovaleap contiene 10,0 mg per mL di alcool benzilico

L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale nonché nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento, a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

### *Contenuto in sodio*

Ovaleap contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di follitropina alfa con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre la co-somministrazione di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di follitropina alfa necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri farmaci durante la terapia con follitropina alfa.



## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Ovaleap durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di follitropina alfa.

### Allattamento

Ovaleap non è indicato durante l'allattamento.

### Fertilità

Ovaleap è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ovaleap non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

Una OHSS lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS severa non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza, secondo le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Trattamento nelle donne

**Tabella 1: Reazioni avverse nella donna**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Molto raro	Tromboembolia (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Molto raro	Esacerbazione o peggioramento dell'asma
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Molto comune	Cisti ovariche
	Comune	OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)
	Non comune	OHSS severa (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Complicanze della OHSS severa
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Trattamento negli uomini

**Tabella 2: Reazioni avverse nell'uomo**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Molto raro	Esacerbazione o peggioramento dell'asma
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Acne
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Comune	Ginecomastia, varicocele
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)
<i>Esami diagnostici</i>	Comune	Guadagno ponderale

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a follitropina alfa, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Ovaleap è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

#### Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

Negli studi clinici le pazienti con severa insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella 3 in basso) e nell'induzione dell'ovulazione, follitropina alfa è risultata più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di follitropina alfa a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve, ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella 3: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di follitropina alfa e del FSH urinario nelle ART)

	follitropina alfa (n=130)	FSH urinario (n=116)
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati ( $p < 0,05$ ).

#### Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

Negli uomini con deficit di FSH, follitropina alfa, somministrato in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

#### Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/kg/die) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che Ovaleap non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio diidrogeno fosfato diidrato  
Sodio idrossido (2 M) (per la regolazione del pH)  
Mannitolo  
Metionina  
Polisorbato 20  
Alcool benzilico  
Benzalconio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

### Periodo di validità e condizioni di conservazione dopo la prima apertura

La cartuccia inclusa nella penna può essere conservata per un massimo di 28 giorni. Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Il paziente deve trascrivere nel diario del paziente fornito con Ovaleap Pen la data del primo utilizzo.

Il cappuccio deve essere reinserito sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi. Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Il medicinale deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile

Cartuccia (vetro tipo I) con stantuffo in gomma (gomma bromobutilica) e capsula di chiusura modellata (alluminio) con setto (gomma bromobutilica), contenente 0,5 mL di soluzione.

Aghi per iniezione (acciaio inossidabile; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Confezione da 1 cartuccia e 10 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile

Cartuccia (vetro tipo I) con stantuffo in gomma (gomma bromobutilica) e capsula di chiusura modellata (alluminio) con setto (gomma bromobutilica), contenente 0,75 mL di soluzione.

Aghi per iniezione (acciaio inossidabile; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Confezione da 1 cartuccia e 10 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile

Cartuccia (vetro tipo I) con stantuffo in gomma (gomma bromobutilica) e capsula di chiusura modellata (alluminio) con setto (gomma bromobutilica), contenente 1,5 mL di soluzione. Aghi per iniezione (acciaio inossidabile; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Confezione da 1 cartuccia e 20 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

La soluzione non deve essere usata se contiene particelle o se la soluzione non è limpida.

La cartuccia di Ovaleap è progettata per essere utilizzata esclusivamente insieme a Ovaleap Pen. È necessario seguire attentamente le istruzioni per l'uso della penna.

Ogni cartuccia deve essere usata esclusivamente da un singolo paziente.

Le cartucce vuote non devono essere nuovamente riempite. Le cartucce di Ovaleap non sono progettate per consentire di miscelarvi altri medicinali. Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ovaleap 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile  
EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile  
EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile  
EU/1/13/871/003

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 settembre 2013.

Data del rinnovo più recente: 16 maggio 2018.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Teva Biotech GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Germania

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Teva Biotech GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Germania

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco