

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ovaleap 300 UI/0,5 mL solution injectable  
Ovaleap 450 UI/0,75 mL solution injectable  
Ovaleap 900 UI/1,5 mL solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa\*.

### Ovaleap 300 UI/0,5 mL solution injectable

Chaque cartouche contient 300 UI (équivalent à 22 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,5 mL de solution injectable.

### Ovaleap 450 IU/0,75 ml solution injectable

Chaque cartouche contient 450 UI (équivalent à 33 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,75 mL de solution injectable.

### Ovaleap 900 UI/1,5 mL solution injectable

Chaque cartouche contient 900 UI (équivalent à 66 microgrammes) de follitropine alfa dans 1,5 mL de solution injectable.

\* La follitropine alfa (hormone folliculo-stimulante humaine recombinante [r-hFSH]) est produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO DHFR<sup>-</sup>) par la technique de l'ADN recombinant.

### Excipient(s) à effet notoire :

Overleap contient 0,02 mg par mL de chlorure de benzalkonium  
Overleap contient 10,0 mg par mL d'alcool benzylique

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide incolore.

Le pH de la solution est de 6,8 à 7,2.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Chez les femmes adultes

- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

telles que la fécondation *in vitro* (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.

- Ovaleap, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

#### Chez les hommes adultes

- Ovaleap est indiqué pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotrophine humaine (hCG).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Tout traitement par la follitropine alfa doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

#### Posologie

Les doses recommandées pour la follitropine alfa correspondent à celles utilisées avec la FSH urinaire. L'évaluation clinique de la follitropine alfa montre que les doses quotidiennes, les schémas thérapeutiques et la surveillance du traitement ne doivent pas être différents de ceux utilisés couramment pour les médicaments contenant de la FSH urinaire. Il est conseillé de se conformer aux doses initiales recommandées, indiquées ci-dessous.

Des études cliniques comparatives ont montré qu'en moyenne, avec la follitropine alfa, les patients ont besoin d'une dose totale inférieure et d'une durée de traitement plus courte qu'avec la FSH urinaire. Par conséquent, il est recommandé d'administrer une dose totale de follitropine alfa inférieure à celle généralement utilisée avec la FSH urinaire, afin non seulement d'optimiser le développement folliculaire mais aussi de limiter au maximum le risque de survenue d'une hyperstimulation ovarienne (voir rubrique 5.1).

#### *Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)*

La follitropine alfa peut être administrée en injections quotidiennes. Chez les femmes réglées, le traitement doit commencer dans les 7 premiers jours du cycle menstruel.

Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté de préférence de 37,5 ou 75 UI, à 7 ou de préférence à 14 jours d'intervalle, si nécessaire, afin d'obtenir une réponse adéquate mais non excessive. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et/ou la sécrétion estrogénique. La dose quotidienne maximale de FSH ne doit, en général, pas dépasser 225 UI. Si une patiente n'a pas de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et, après une évaluation supplémentaire, la patiente pourra recommencer un traitement avec une dose initiale plus élevée que dans le cycle abandonné.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de choriogonadotrophine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5 000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de follitropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine peut être pratiquée.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée (voir rubrique 4.4). Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant à une posologie inférieure à celle du cycle abandonné.

*Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une fécondation in vitro ou d'autres techniques d'AMP*

Le schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de follitropine alfa par jour, en commençant le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux plasmatiques d'estrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours).

Une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 UI à 10 000 UI maximum d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de follitropine alfa pour induire la maturation folliculaire finale.

La désensibilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH. Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de follitropine alfa environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera après 2 semaines de traitement par l'agoniste, 150 à 225 UI de follitropine alfa durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.

L'expérience de la FIV montre qu'en général les taux de succès du traitement restent stables au cours des 4 premières tentatives et diminuent graduellement par la suite.

*Patientes présentant un déficit sévère en LH et en FSH*

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par la follitropine alfa en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (FH) est de favoriser le développement de follicules suivi de leur maturation finale après administration de hCG. La follitropine alfa doit être administrée en injections quotidiennes, en même temps que la lutropine alfa. Si la patiente est aménorrhéique et présente une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.

Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa par jour, avec 75 à 150 UI de FSH. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique.

Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 à 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de follitropine alfa et de lutropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin sur le cas clinique.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné (voir rubrique 4.4).

*Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique*

La follitropine alfa doit être administrée à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum. Si, après cette période, le patient n'a pas répondu au traitement combiné, celui-ci pourra être prolongé ; l'expérience clinique actuelle montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogenèse.

### Populations particulières

#### Population âgée

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de la follitropine alfa chez les patients âgés n'ont pas été établies.

#### Insuffisance rénale ou hépatique

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de la follitropine alfa n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

#### Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa dans la population pédiatrique.

### Mode d'administration

Ovaleap doit être administré par voie sous-cutanée. La première injection devra être faite sous surveillance médicale directe. L'auto-injection ne devra être réalisée que par des patients motivés, formés et pouvant disposer de conseils avisés.

La cartouche multidose étant destinée à être utilisée pour plusieurs injections, des instructions claires doivent être fournies aux patients afin d'éviter toute mauvaise utilisation de ce médicament.

La cartouche d'Ovaleap est conçue pour être utilisée en association avec le stylo Ovaleap Pen uniquement, lequel est fourni séparément. Pour les instructions concernant l'administration avec le stylo Ovaleap Pen, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

- hypersensibilité à la substance active, la follitropine alfa, à la FSH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- tumeur hypothalamique ou hypophysaire ;
- hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien sans lien avec un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue ;
- saignements gynécologiques d'étiologie inconnue ;
- carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Ovaleap ne peut pas être utilisé si une réponse efficace ne peut être obtenue, par exemple :

- insuffisance ovarienne primaire ;
- malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse ;
- fibrome utérin incompatible avec une grossesse ;
- insuffisance testiculaire primaire.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des produits biologiques, la marque commerciale et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement indiqués dans le dossier du patient.

#### Généralités

La follitropine alfa est une substance gonadotrope puissante susceptible de provoquer des réactions indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisée que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.

Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de santé, ainsi que l'utilisation des moyens de suivi appropriés. Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de la follitropine alfa nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des taux plasmatiques d'estradiol. La réponse à l'administration de FSH peut varier d'un patient à l'autre, certains patients pouvant présenter une réponse faible et d'autres une réponse excessive. En fonction de l'objectif du traitement (chez les hommes et chez les femmes), la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

### Porphyrie

Les patients présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie doivent être surveillés étroitement pendant le traitement par la follitropine alfa. L'aggravation d'une porphyrie ou sa survenue peut nécessiter l'arrêt du traitement.

### Traitement chez les femmes

Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne, et l'hyperprolactinémie et des traitements spécifiques seront prescrits.

Les patientes traitées pour stimuler la croissance folliculaire, pour le traitement d'une infertilité anovulatoire ou en vue de techniques d'AMP, peuvent présenter une hypertrophie ou développer une hyperstimulation ovarienne. Le risque de développer de tels événements sera minimisé si l'on se conforme à la posologie recommandée de la follitropine alfa, au schéma thérapeutique et si le traitement est étroitement surveillé. Pour une interprétation précise des indices de développement et de maturation folliculaires, le médecin doit être expérimenté dans l'interprétation des résultats des examens effectués.

Les essais cliniques ont montré que la sensibilité ovarienne à la follitropine alfa augmentait en cas d'administration avec la lutropine alfa. Si une augmentation de la dose de FSH est jugée nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 à 75 UI.

Aucune étude comparant directement l'association follitropine alfa/LH avec les gonadotrophines ménopausiques humaines (hMG) n'a été menée. Une comparaison avec les données historiques suggère que le taux d'ovulation obtenu avec follitropine alfa/LH est équivalent à celui obtenu avec les hMG.

### *Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)*

Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement.

À la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est un état qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, un taux plasmatique élevé de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et plus rarement, péricardique.

La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne marquée, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées. Un bilan clinique peut révéler : hypovolémie, hémococoncentration, déséquilibres électrolytiques, ascite, hémopéritoine, épanchement pleural, hydrothorax ou détresse respiratoire aiguë. Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.

Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO incluent un âge jeune, une masse corporelle maigre, un syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, un taux sérique d'estradiol absolu élevé ou en augmentation rapide et des épisodes antérieurs de SHO, un nombre important de follicules ovariens en développement et un grand nombre d'ovocytes recueillis lors de cycles de technique de procréation assistée (TPA).

Le respect de la dose recommandée de follitropine alfa et du schéma thérapeutique permet de limiter au maximum le risque d'hyperstimulation ovarienne (voir rubriques 4.2 et 4.8). Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'estradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.

Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que la sévérité et la durée du SHO peuvent être accrues par une grossesse. Par conséquent, en cas d'apparition de signes d'hyperstimulation ovarienne, tels qu'un taux sérique d'estradiol > 5 500 pg/mL ou > 20 200 pmol/L et/ou  $\geq 40$  follicules au total, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après que le traitement hormonal ait été arrêté, et atteint son maximum après environ 7 à 10 jours de traitement. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins 2 semaines après l'administration d'hCG.

Dans les techniques d'AMP, la ponction de tous les follicules, avant l'ovulation, peut diminuer le risque de survenue d'une hyperstimulation.

Généralement, un SHO léger à modéré régresse spontanément. En cas de SHO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines s'il est encore en cours, d'hospitaliser la patiente et de débiter un traitement spécifique.

#### *Grossesse multiple*

Comparé à une conception naturelle, le risque de grossesse multiple est plus élevé chez les patientes entreprenant une induction de l'ovulation. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, et plus spécifiquement celle de haut rang, est associée à un risque de complications médicales pour la mère et pour les bébés.

Afin de limiter le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.

Chez les patientes entreprenant des techniques d'AMP, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés, à leur qualité et à l'âge de la patiente.

Les patientes devront être informées des risques éventuels de grossesse multiple avant le début du traitement.

#### *Fausse couche*

Le risque de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevé chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire dans le cadre d'une induction de l'ovulation ou des techniques d'AMP que dans le cas d'une conception naturelle.

#### *Grossesse ectopique*

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après AMP est plus élevée que dans la population générale.

#### *Tumeur de l'appareil génital*

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de survenue de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

#### *Malformation congénitale*

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et aux grossesses multiples.

#### *Accidents thromboemboliques*

Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente ou présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque d'aggravation ou de survenue de tels accidents. Chez ces femmes, le rapport bénéfices/risques d'un traitement par gonadotrophines doit être évalué. On doit cependant noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

#### *Traitement chez les hommes*

Des taux élevés de FSH endogène sont indicateurs d'une insuffisance testiculaire primaire. De tels patients ne répondront pas au traitement par follitropine alfa/hCG. La follitropine alfa ne doit pas être utilisée lorsqu'une réponse efficace au traitement ne peut être obtenue.

Une analyse de sperme est recommandée 4 à 6 mois après le début du traitement dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.

#### *Teneur en chlorure de benzalkonium*

Overleap contient 0,02 mg/mL de chlorure de benzalkonium

#### *Teneur en alcool benzylique*

Overleap contient 10,0 mg/mL d'alcool benzylique

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale, de même que chez les femmes enceintes ou pendant l'allaitement, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

#### *Teneur en sodium*

Ovaleap contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'utilisation concomitante de follitropine alfa avec d'autres médicaments utilisés dans l'induction de l'ovulation (par exemple : hCG, citrate de clomifène) peut potentialiser la réponse folliculaire, alors que son utilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la GnRH pour induire une désensibilisation hypophysaire peut nécessiter l'augmentation de la posologie de la follitropine alfa nécessaire à l'obtention d'une réponse ovarienne adéquate. Aucune autre interaction cliniquement significative avec des médicaments n'a été rapportée lors d'un traitement par la follitropine alfa.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas d'indication à utiliser Ovaleap pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées (moins de 300 grossesses) n'ont pas mis en évidence de malformation, ni de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né dues à la follitropine alfa.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la follitropine alfa.

#### Allaitement

Ovaleap n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Ovaleap est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Ovaleap n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection).

Un SHO d'intensité légère à modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la stimulation. Le SHO d'intensité sévère est peu fréquent (voir rubrique 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire (voir rubrique 4.4).

#### Récapitulatif des effets indésirables

Les termes utilisés ci-après pour exprimer la fréquence des effets indésirables répondent à la définition suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Traitement chez les femmes

**Tableau 1 : Effets indésirables chez les femmes**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare	Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques
<i>Affections du système nerveux</i>	Très fréquent	Céphalées
<i>Affections vasculaires</i>	Très rare	Accident thromboembolique (associé ou non à un SHO)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très rare	Exacerbation ou aggravation de l'asthme
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	Douleur abdominale, distension abdominale, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhées
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Très fréquent	Kystes ovariens
	Fréquent	SHO d'intensité légère à modérée (et symptomatologie associée)
	Peu fréquent	SHO d'intensité sévère (et symptomatologie associée) (voir rubrique 4.4)
	Rare	Complication d'un SHO sévère
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection)

Traitement chez les hommes

**Tableau 2 : Effets indésirables chez les hommes**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare	Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très rare	Exacerbation ou aggravation de l'asthme
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Acné
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Fréquent	Gynécomastie, varicocèle
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection)
<i>Investigations</i>	Fréquent	Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Les effets d'un surdosage avec la follitropine alfa ne sont pas connus, néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO (voir rubrique 4.4).

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, Code ATC : G03GA05.

Ovaleap est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

##### Mécanisme d'action

L'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) sont sécrétées par l'antéhypophyse en réponse à la GnRH et elles jouent un rôle complémentaire dans le développement folliculaire et l'ovulation. La FSH stimule le développement des follicules ovariens, tandis que la LH intervient dans le développement, la stéroïdogenèse et la maturation des follicules.

##### Effets pharmacodynamiques

Les taux d'inhibine et d'estradiol (E2) augmentent après l'administration de r-hFSH, ce qui induit le développement folliculaire. L'augmentation du taux sérique d'inhibine est rapide et peut être observée dès le troisième jour de l'administration de la r-hFSH, tandis que l'augmentation des taux d'E2 prend plus de temps et n'est observée qu'à partir du quatrième jour de traitement. Le volume folliculaire total commence à croître après environ 4 à 5 jours d'administration quotidienne de r-hFSH et, selon la réponse de la patiente, l'effet maximal est atteint au bout d'environ 10 jours à compter du début de l'administration de r-hFSH.

##### Efficacité et sécurité cliniques chez les femmes

Au cours des essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L (mesuré par dosage centralisé). Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Dans des études cliniques comparant la r-hFSH (follitropine alfa) et la FSH urinaire utilisées dans le cadre des techniques d'AMP (voir tableau 3 ci-dessous) et d'induction de l'ovulation, la follitropine alfa était plus efficace que la FSH urinaire en termes de dose totale plus faible et de durée de traitement plus courte, nécessaires pour induire la maturation folliculaire.

Dans le cadre des techniques d'AMP, la follitropine alfa a permis de ponctionner un nombre d'ovocytes plus élevé qu'avec la FSH urinaire, et ce, avec une dose totale inférieure et une durée de traitement plus courte.

Tableau 3 : résultats de l'étude GF 8407 (étude randomisée en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de la follitropine alfa avec celles de la FSH urinaire dans le cadre des techniques d'AMP)

	follitropine alfa (n = 130)	FSH urinaire (n = 116)
Nombre d'ovocytes ponctionnés	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nombre de jours de stimulation par la FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale de FSH requise (nombre d'ampoules de 75 UI de FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Besoin d'augmenter la dose (%)	56,2	85,3

Les différences entre les 2 groupes étaient statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) pour tous les critères listés.

### Efficacité et sécurité cliniques chez les hommes

Chez les hommes présentant un déficit en FSH, la follitropine alfa administrée en association avec l'hCG pendant 4 mois minimum, induit la spermatogenèse.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre la follitropine alfa et la lutropine alfa en cas d'administration simultanée.

#### Distribution

Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée de l'organisme avec une demi-vie terminale de 14 à 17 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre se situe dans un intervalle de 9 à 11 L

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 66 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans un intervalle de 24 à 59 heures. La proportionnalité à la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 900 UI. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation d'environ 3.

#### Élimination

La clairance totale est de 0,6 L/h et environ 12 % de la dose de follitropine alfa administrée sont excrétés dans l'urine.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée, et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, autres que ceux déjà mentionnés dans d'autres rubriques de ce RCP.

Une atteinte de la fertilité a été rapportée chez les rats exposés à des doses pharmacologiques de follitropine alfa ( $\geq 40$  UI/kg/jour) pendant de longues périodes, se traduisant par une fécondité plus réduite.

À fortes doses ( $\geq 5$  UI/kg/jour), la follitropine alfa a diminué le nombre de fœtus viables sans effet tératogène et a entraîné un pourcentage de dystocies identique à celui observé avec les gonadotrophines ménopausiques (hMG) d'origine urinaire. Néanmoins, puisqu'Ovaleap n'est pas indiqué pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique dihydraté  
Hydroxyde de sodium (2 M) (pour l'ajustement du pH)  
Mannitol  
Méthionine  
Polysorbate 20  
Alcool benzylique  
Chlorure de benzalkonium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

#### Durée et conditions de conservation après première ouverture

La cartouche en cours d'utilisation présente dans le stylo peut être conservée pendant un maximum de 28 jours. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Le patient doit inscrire la date de la première utilisation dans le carnet de suivi fourni avec le stylo Ovaleap Pen.

Le capuchon du stylo doit être remis en place sur le stylo après chaque injection afin de maintenir le dispositif à l'abri de la lumière.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, et pendant sa durée de conservation, le médicament peut être conservé hors du réfrigérateur, pendant un maximum de 3 mois, sans être réfrigéré à nouveau. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. S'il n'a pas été utilisé au bout de 3 mois, le médicament doit être jeté.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Ovaleap 300 UI/0,5 mL solution injectable

Cartouche (verre de type I) munie d'un piston en caoutchouc (caoutchouc de bromobutyle) et d'un opercule de sertissage (aluminium) avec une cloison (caoutchouc de bromobutyle), contenant 0,5 mL de solution.

Aiguilles d'injection (acier inoxydable ; 0,33 mm × 12 mm, 29 G × ½ po)

Boîte de 1 cartouche et 10 aiguilles d'injection.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ovaleap 450 UI/0,75 mL solution injectable

Cartouche (verre de type I) munie d'un piston en caoutchouc (caoutchouc de bromobutyle) et d'un opercule de sertissage (aluminium) avec une cloison (caoutchouc de bromobutyle), contenant 0,75 mL de solution.

Aiguilles d'injection (acier inoxydable ; 0,33 mm × 12 mm, 29 G × ½ po)

Boîte de 1 cartouche et 10 aiguilles d'injection

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ovaleap 900 UI/1,5 mL solution injectable

Cartouche (verre de type I) munie d'un piston en caoutchouc (caoutchouc de bromobutyle) et d'un opercule de sertissage (aluminium) avec une cloison (caoutchouc de bromobutyle), contenant 1,5 mL de solution.

Aiguilles d'injection (acier inoxydable ; 0,33 mm × 12 mm, 29 G × ½ po)

Boîte de 1 cartouche et 20 aiguilles d'injection

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

La solution ne doit pas être utilisée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

Ovaleap est conçu pour être utilisé en association avec le stylo Ovaleap Pen uniquement. Les instructions d'utilisation du stylo doivent être scrupuleusement suivies.

Chaque cartouche ne doit être utilisée que par un seul patient.

Les cartouches vides ne doivent pas être à nouveau remplies. Les cartouches d'Ovaleap ne sont pas conçues pour y mélanger d'autres médicaments.

Jeter les aiguilles utilisées immédiatement après l'injection.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ovaleap 300 UI/0,5 mL solution injectable

EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 UI/0,75 mL solution injectable

EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 UI/1,5 mL solution injectable

EU/1/13/871/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 septembre 2013.

Date de dernier renouvellement : 16 mai 2018.

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Teva Biotech GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Allemagne

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Teva Biotech GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Allemagne

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ovaleap 300 UI/0,5 mL solution injectable

follitropine alfa

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque cartouche contient 300 UI (équivalent à 22 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,5 mL de solution. Chaque mL de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, hydroxyde de sodium (2 M) (pour l'ajustement du pH), mannitol, méthionine, polysorbate 20, alcool benzylique, chlorure de benzalkonium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 cartouche contenant 0,5 mL de solution et 10 aiguilles d'injection

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À utiliser uniquement avec le stylo Ovaleap Pen.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

La cartouche en cours d'utilisation présente dans le stylo peut être conservée pendant un maximum de 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, peut être conservé jusqu'à 3 mois à une température ne dépassant pas 25°C. Doit être jeté au bout de 3 mois s'il n'a pas été utilisé.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/871/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ovaleap 300 UI/0,5 mL

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:

NN:

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ovaleap 450 UI/0,75 mL solution injectable

follitropine alfa

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque cartouche contient 450 UI (équivalent à 33 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,75 mL de solution. Chaque mL de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, hydroxyde de sodium (2 M) (pour l'ajustement du pH), mannitol, méthionine, polysorbate 20, alcool benzylique, chlorure de benzalkonium, eau pour préparations injectables.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 cartouche contenant 0,75 mL de solution et 10 aiguilles d'injection

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À utiliser uniquement avec le stylo Ovaleap Pen.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

#### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

La cartouche en cours d'utilisation présente dans le stylo peut être conservée pendant un maximum de 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, peut être conservé jusqu'à 3 mois à une température ne dépassant pas 25°C. Doit être jeté au bout de 3 mois s'il n'a pas été utilisé.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/871/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ovaleap 450 UI/0,75 mL

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ovaleap 900 UI/1,5 mL solution injectable

follitropine alfa

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque cartouche contient 900 UI (équivalent à 66 microgrammes) de follitropine alfa dans 1,5 mL de solution. Chaque mL de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, hydroxyde de sodium (2 M) (pour l'ajustement du pH), mannitol, méthionine, polysorbate 20, alcool benzylique, chlorure de benzalkonium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 cartouche contenant 1,5 mL de solution et 20 aiguilles d'injection

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À utiliser uniquement avec le stylo Ovaleap Pen.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

La cartouche en cours d'utilisation présente dans le stylo peut être conservée pendant un maximum de 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, peut être conservé jusqu'à 3 mois à une température ne dépassant pas 25°C. Doit être jeté au bout de 3 mois s'il n'a pas été utilisé.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/871/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ovaleap 900 UI/1,5 mL

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**CARTOUCHE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ovaleap 300 UI/0,5 mL pour injection

follitropine alfa

SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,5 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**CARTOUCHE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ovaleap 450 UI/0,75 mL pour injection

follitropine alfa

SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,75 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**CARTOUCHE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ovaleap 900 UI/1,5 mL pour injection

follitropine alfa

SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1,5 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Ovaleap 300 UI/0,5 mL solution injectable**  
**Ovaleap 450 UI/0,75 mL solution injectable**  
**Ovaleap 900 UI/1,5 mL solution injectable**

follitropine alfa

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ovaleap et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ovaleap
3. Comment utiliser Ovaleap
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ovaleap
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Ovaleap et dans quels cas est-il utilisé

##### Qu'est-ce qu'Ovaleap

Ce médicament contient une substance active, la follitropine alfa, qui est presque identique à une hormone naturelle produite par l'organisme appelée « hormone folliculo-stimulante » (FSH). La FSH est une gonadotrophine, un type d'hormone qui joue un rôle important dans la fécondité et la reproduction humaine. Chez la femme, la FSH est nécessaire à la croissance et au développement des poches qui contiennent les ovules (follicules) dans les ovaires. Chez l'homme, la FSH est nécessaire à la production du sperme.

##### Dans quel cas Ovaleap est-il utilisé

###### Chez les femmes adultes, Ovaleap est utilisé :

- pour favoriser l'ovulation (la libération des ovules mûres à partir des follicules) chez les femmes qui ne peuvent pas ovuler et qui n'ont pas répondu au traitement par un médicament appelé le « citrate de clomifène ».
- pour favoriser la croissance des follicules chez les femmes ayant recours à une Assistance Médicale à la Procréation (techniques visant à aider à obtenir une grossesse) telle que la « fécondation *in vitro* », le « transfert intratubaire de gamètes » ou le « transfert intratubaire de zygotes ».
- en association avec un médicament appelé « lutropine alfa » (une molécule recombinante similaire à une autre gonadotrophine, l'« hormone lutéinisante » ou LH) pour favoriser l'ovulation chez les femmes dont l'organisme produit trop peu de FSH et de LH.

Chez les hommes adultes, Ovaleap est utilisé :

- en association avec un médicament appelé « choriogonadotrophine humaine » (hCG) pour favoriser la production de sperme chez les hommes qui sont infertiles en raison d'un déficit de certaines hormones.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ovaleap

### **N'utilisez jamais Ovaleap :**

- si vous êtes allergique à la follitropine alfa, à l'hormone folliculo-stimulante (FSH) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (des régions du cerveau).
- si vous êtes une *femme* et que vous avez :
  - des ovaires de grande taille ou des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue.
  - des saignements vaginaux inexplicables.
  - un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
  - tout problème qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une insuffisance ovarienne (ménopause précoce), un fibrome utérin ou une malformation des organes de reproduction.
- si vous êtes un *homme* et que vous avez :
  - une insuffisance testiculaire qui ne peut pas être traitée.

N'utilisez jamais ce médicament si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

### **Avertissements et précautions**

Avant le début du traitement, votre fertilité et celle de votre partenaire doivent être évaluées par un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de la fertilité.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ovaleap.

### Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie. Il s'agit d'une maladie qui peut être transmise aux enfants par les parents et qui entraîne une incapacité à dégrader les porphyrines (des composés organiques).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier les peaux qui ont été fréquemment exposées au soleil, et/ou
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Si vous présentez les symptômes ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

### Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Si vous êtes une femme, ce médicament accroît le risque de développer un SHO. On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes.

Consultez immédiatement votre médecin si :

- vous ressentez des douleurs dans le bas de l'abdomen (ventre),
- vous prenez du poids rapidement,
- vous avez des nausées ou des vomissements,
- vous ressentez des difficultés à respirer.

Si vous présentez les symptômes ci-dessus, votre médecin pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (voir également « Effets indésirables graves chez la femme » dans la rubrique 4).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses et le calendrier recommandés sont respectés, la survenue d'un SHO est moins probable. Ovaleap déclenche rarement un SHO sévère, à moins que le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) n'ait été administré. Si vous développez un SHO, les recommandations de votre médecin pourront être les suivantes : ne pas prendre de hCG pendant ce cycle de traitement et ne pas avoir de rapport sexuel ou utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.

#### Grossesse multiple

Sous traitement par ce médicament, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants (ce qu'on appelle « grossesse multiple », généralement des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de ce médicament. En cas de recours à une Assistance Médicale à la Procréation, le risque de grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre d'ovules fécondés ou d'embryons qui sont transférés dans votre utérus.

#### Fausse couche

Vous avez un risque plus élevé de faire une fausse couche que la moyenne des femmes lorsque vous avez recours à une Assistance Médicale à la Procréation ou à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovules.

#### Grossesse ectopique

Vous avez un risque plus élevé de grossesse extra-utérine (ou grossesse ectopique) que la moyenne des femmes lorsque vous avez recours à une Assistance Médicale à la Procréation et si vos trompes de Fallope sont endommagées.

#### Malformations congénitales

Lorsqu'un bébé est conçu par technologie de procréation assistée, il existe un risque légèrement plus élevé de malformations congénitales que lorsqu'il est conçu naturellement. Ce risque peut être lié à une grossesse multiple ou aux caractéristiques des parents, telles que l'âge de la mère et les caractéristiques des spermatozoïdes.

#### Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)

Si vous avez des antécédents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, ou si cela est arrivé à un membre de votre famille, informez-en votre médecin. Vous pouvez présenter un risque plus important que ce type de problèmes ne survienne ou ne s'aggrave avec le traitement par Ovaleap.

#### Hommes présentant un taux sanguin de FSH trop élevé

Si vous êtes un homme, un taux élevé de FSH naturelle peut être un signe d'une atteinte des testicules. Le traitement par ce médicament ne fonctionne généralement pas si vous avez un tel problème. Si votre médecin décide de tenter le traitement par Ovaleap, il pourra surveiller ce traitement en vous demandant, 4 à 6 mois après le début du traitement, de recueillir votre sperme pour l'analyser.

#### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de ce médicament n'est pas indiquée chez l'enfant et chez l'adolescent en dessous de 18 ans.

#### **Autres médicaments et Ovaleap**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

- Si vous utilisez Ovaleap avec d'autres médicaments favorisant l'ovulation, tels que la choriogonadotropine humaine (hCG) ou le citrate de clomifène, cela peut augmenter la réponse de vos follicules.
- Si vous utilisez Ovaleap en même temps qu'un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) (ces médicaments réduisent vos taux

d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation), vous pourriez avoir besoin d'utiliser une dose plus élevée d'Ovaleap pour produire des follicules.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament n'a pas d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Ovaleap contient du sodium, du chlorure de benzalkonium et de l'alcool benzylique**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient également 0,02 mg par mL de chlorure de benzalkonium et 10,0 mg par mL d'alcool benzylique. Demandez conseil à votre médecin si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein et si vous êtes enceinte ou allaitez, car de grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

## **3. Comment utiliser Oval Leap**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Ce médicament est administré par injection dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment vous injecter le médicament. Si vous vous injectez le médicament vous-même, veuillez lire et suivre attentivement les « Instructions d'utilisation » du stylo.

### **Quelle est la dose recommandée**

Votre médecin déterminera la quantité de médicament et la fréquence à laquelle vous devrez le prendre. Les doses décrites ci-dessous sont exprimées en Unités Internationales (UI).

#### Femmes

Si vous n'ovulez pas ou si vous n'avez pas de règles ou si vous avez des règles irrégulières

- Ce médicament est, en général, injecté chaque jour.
- Si vous avez des règles irrégulières, commencez à utiliser ce médicament dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Si vous n'avez pas de règles, vous pouvez commencer à utiliser le médicament le jour qui vous convient.
- La dose initiale habituelle de ce médicament est de 75 à 150 UI par jour.
- Votre dose de ce médicament pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- La dose quotidienne maximale de ce médicament ne dépasse habituellement pas 225 UI.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez de l'hCG ou de la « hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique spéciale d'ADN). La dose unique injectée sera de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection d'Ovaleap. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Il est également possible de réaliser une insémination intra-utérine en plaçant les spermatozoïdes directement dans la cavité de l'utérus.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 4 semaines, ce cycle de traitement par Oval Leap doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de ce médicament plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir également « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne [SHO] » dans la rubrique 2). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose d'Ovaleap plus faible que la fois précédente.

#### Si vous devez produire plusieurs ovules à recueillir avant une intervention d'Assistance Médicale à la Procréation

- La dose initiale habituelle de ce médicament est de 150 à 225 UI par jour à partir du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour de votre cycle menstruel.
- La dose pourra être augmentée en fonction de votre réponse au traitement. La dose quotidienne maximale est de 450 UI.
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que vos ovules aient atteint le stade voulu. Cela prend en général environ 10 jours mais peut nécessiter de 5 à 20 jours. Votre médecin réalisera des analyses de sang et/ou des examens échographiques pour vérifier l'évolution.
- Lorsque vos ovules seront prêts, vous recevrez de l'hCG ou de la r-hCG. La dose unique injectée sera de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection d'Ovaleap. Vos ovules seront alors prêts à être ponctionnés.

Dans les autres cas, votre médecin peut tout d'abord arrêter votre ovulation à l'aide d'un agoniste ou d'un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH). Le traitement par Ovaleap est alors administré approximativement 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste. Ovaleap et l'agoniste de la GnRH sont ensuite administrés jusqu'à ce que vos follicules se développent comme souhaité.

#### Si on vous a diagnostiqué des taux très faibles d'hormones FSH et LH

- La dose initiale habituelle d'Ovaleap est de 75 à 150 UI en association avec 75 UI de lutropine alfa.
- Vous utiliserez ces deux médicaments chaque jour pendant une durée allant jusqu'à 5 semaines.
- Votre dose d'Ovaleap pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez de l'hCG ou de la r-hCG. La dose unique injectée sera de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection d'Ovaleap et de lutropine alfa. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut également être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 5 semaines, ce cycle de traitement doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de ce médicament plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement par Ovaleap sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir également « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne [SHO] » dans la rubrique 2). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose d'Ovaleap plus faible que la fois précédente.

#### Hommes

- La dose habituelle de ce médicament est de 150 UI en association avec l'hCG.
- Vous utiliserez ces deux médicaments trois fois par semaine pendant au moins 4 mois
- Si vous n'avez pas répondu au traitement après 4 mois, votre médecin pourra vous proposer de poursuivre l'utilisation de ces deux médicaments pendant au moins 18 mois.

#### **Comment les injections sont-elles effectuées ?**

Ce médicament est administré par injection dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée) à l'aide du stylo Ovaleap Pen. Le stylo Ovaleap Pen est un dispositif (un « stylo ») utilisé pour effectuer des injections dans le tissu situé juste sous la peau.

Votre médecin pourra vous proposer d'apprendre à vous injecter vous-même ce médicament. Votre médecin ou infirmier/ère vous fournira des instructions pour cela et vous pourrez également trouver des instructions dans le mode d'emploi du stylo fourni séparément. Ne tentez pas de vous auto-administrer ce médicament sans y avoir été formé(e) par votre médecin ou infirmier/ère. La toute première injection de ce médicament devra être réalisée en présence d'un médecin ou d'un(e) infirmier/ère.

La solution injectable d'Ovaleap en cartouche a été conçue pour être utilisée dans le stylo Ovaleap Pen. Vous devez suivre scrupuleusement les instructions du mode d'emploi du stylo Ovaleap Pen fourni séparément. Le mode d'emploi du stylo est fourni avec le stylo Ovaleap Pen. Votre affection ne pourra toutefois être correctement traitée qu'en étroite et constante coopération avec votre médecin.

Jetez les aiguilles utilisées immédiatement après l'injection.

#### **Si vous avez utilisé plus d'Ovaleap que vous n'auriez dû**

Les effets de l'utilisation d'une quantité excessive d'Ovaleap ne sont pas connus. Néanmoins, chez la femme, on peut s'attendre à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), dont les symptômes sont décrits en détail dans la rubrique 4, « Effets indésirables graves chez la femme ». Le SHO ne peut toutefois se produire que si l'hCG est également administrée (voir également « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne [SHO] » dans la rubrique 2).

#### **Si vous oubliez d'utiliser Ovaleap**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin dès que vous vous apercevez que vous avez oublié une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables importants**

#### Effets indésirables graves chez l'homme et la femme

- Des réactions allergiques telles qu'une éruption cutanée, des plaques en relief sur la peau accompagnées de démangeaisons et des réactions allergiques sévères associées à une faiblesse, une chute de la tension artérielle, une difficulté à respirer et un gonflement du visage ont été signalées de façon très rare (peuvent survenir chez 1 personne sur 10 000 au maximum). Si vous pensez présenter ce type de réaction, vous devez immédiatement arrêter les injections d'Ovaleap et consulter un médecin.

#### Effets indésirables graves chez la femme

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cela peut indiquer que les ovaires ont réagi de manière excessive au traitement et que des kystes ovariens volumineux se sont développés (voir également « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne » [SHO] dans la rubrique 2). Cet effet indésirable est fréquent (peut survenir chez 1 personne sur 10 au maximum).
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, une gêne respiratoire et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut survenir chez 1 personne sur 100 au maximum).

- Rarement, des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent survenir (chez 1 personne sur 1 000 au maximum).
- Des complications graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques), parfois indépendantes du SHO, ont été observées dans de très rares cas (peuvent survenir chez 1 personne sur 10 000 au maximum). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (voir également « Problèmes de coagulation sanguine [accidents thromboemboliques] » dans la rubrique 2).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser Ovaleap.

### **Autres effets indésirables chez la femme**

Très fréquent (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation
- Maux de tête
- Poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)

Fréquent (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 au maximum)

- Maux d'estomac
- Ballonnements
- Crampes abdominales
- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée

Très rare (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 000 au maximum)

- Votre asthme peut s'aggraver.

### **Autres effets indésirables chez l'homme**

Très fréquent (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

Fréquent (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 au maximum)

- Gonflement des veines situées au-dessus et à l'arrière des testicules (varicocèle)
- Développement des seins
- Acné
- Prise de poids

Très rare (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 000 au maximum)

- Votre asthme peut s'aggraver.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Ovaleap**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, et pendant sa durée de conservation, vous pouvez conserver ce médicament hors du réfrigérateur, pendant un maximum de 3 mois, sans le réfrigérer à nouveau. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Vous devez jeter ce médicament s'il n'a pas été utilisé au bout de 3 mois.

Après ouverture, la cartouche en cours d'utilisation présente dans le stylo peut être conservée pendant un maximum de 28 jours. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Notez la date de la première utilisation dans le carnet de suivi qui vous sera fourni avec le stylo Ovaleap Pen.

Remettez le capuchon du stylo en place sur le stylo Ovaleap Pen après chaque injection afin de maintenir la cartouche à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Ovaleap**

- La substance active est la follitropine alfa.  
Ovaleap 300 UI/0,5 mL : Chaque cartouche contient 300 UI (équivalent à 22 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,5 mL de solution.  
Ovaleap 450 UI/0,75 mL : Chaque cartouche contient 450 UI (équivalent à 33 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,75 mL de solution.  
Ovaleap 900 UI/1,5 mL : Chaque cartouche contient 900 UI (équivalent à 66 microgrammes) de follitropine alfa dans 1,5 mL de solution.  
Chaque mL de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa.
- Les autres composants sont : phosphate monosodique dihydraté, hydroxyde de sodium (2 M) (pour l'ajustement du pH), mannitol, méthionine, polysorbate 20, alcool benzylique, chlorure de benzalkonium et eau pour préparations injectables.  
Tous les dosages cités ci-dessus contiennent les autres composants.

### **Comment se présente Ovaleap et contenu de l'emballage extérieur**

Ovaleap est une solution injectable (pour injection). Ovaleap est une solution limpide et incolore.

Ovaleap 300 UI/0,5 mL est disponible en boîtes de 1 cartouche et 10 aiguilles d'injection.

Ovaleap 450 UI/0,75 mL est disponible en boîtes de 1 cartouche et 10 aiguilles d'injection.

Ovaleap 900 UI/1,5 mL est disponible en boîtes de 1 cartouche et 20 aiguilles d'injection.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

Teva Biotech GmbH  
Dornierstraße 10  
89079 Ulm  
Allemagne

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.