

Bibliografia:

1. Ovaleap® (follitropin alfa) 300IU/0.5ml solution for injection SmPC. August 2017.
2. GONAL-f® (follitropin alfa) 450 IU (33 mcg) pen SmPC. May 2017.
3. Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, Bias P. Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART). *Reprod Biol Endocrinol.* 2016a;14:1.
4. Lammerich A, Mueller A, Bias P. Phase I, two-way, crossover study to demonstrate bioequivalence and to compare safety and tolerability of single-dose XM17 vs Gonaf® in healthy women after folliclestimulating hormone downregulation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:130.
5. Raju GA, Chavan R, Deenadayal M, Gunasheela D, Gutgutia R, HariPriya G, Govindarajan M, Patel NH, Patki AS. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(4):227-34.
6. Alviggi C, Clarizia R, Mollo A, Ranieri A, De Placido G. Outlook: who needs LH in ovarian stimulation? *Reprod Biomed Online.* 2006;12(5):599-607.
7. Hill MJ, Levy G, Levens ED. Does exogenous LH in ovarian stimulation improve assisted reproduction success? An appraisal of the literature. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(3):261-271.
8. Gibreel A, Bhattacharya S. Recombinant follitropin alfa/lutropin alfa in fertility treatment. *Biologics.* 2010;4:5-17.
9. Pergoveris (follitropin alfa/lutropin alfa) SmPC. May 2017.
10. Vuong TN, Phung HT, Ho MT. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥35 years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1188-1195.
11. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, Schertz J; ESPART Study Investigators. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod.* 2017;32(3):544-545.
12. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, Shoham Z. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(6):581-592.
13. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1170-1177.
14. Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG, Goswamy R, Sleptoe PC. Effect of high tonic levels of luteinising hormone on outcome of in-vitro fertilisation. *Lancet.* 1986;2(8505):521-522.
15. Kumar P, Salt SF. Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(1):2-7.
16. Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, Bias P. Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016b;14(1):31.
17. Sanchez-De La Rosa, Krüssel J-S, Zitoun P, Levy-Toledano R, Zhang W, Tang B. Patient preferences for FSH injection devices: A Maxdiff analysis in seven European countries. Abstract presented at the 24th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI), Amsterdam, Netherlands. November 10-13, 2016.
18. Levy-Toledano R, Zitoun P, Krüssel J-S, Sanchez-De La Rosa, Zhang W, Tang B. Do patients have different preferences for FSH injection devices: A Maxdiff analysis in selected European markets. Abstract presented at the 24th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI), Amsterdam, Netherlands. November 10-13, 2016.
19. Teoh PJ, Maheshwari A. Low-cost in vitro fertilization: current insights. *Int J Womens Health.* 2014;6:817-827.
20. Alnagar S, Elliott RA, Smith MD. Biosimilar uptake by British local formularies: a cross sectional study. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(5):1055-1060.

Data przygotowania: styczeń 2019 r

OVA/HQ/LVP/000447



Pomóż jej zrobić krok naprzód w jej podróży płodności z **Ovaleap®** (folitropina alfa)

Ovaleap® (folitropina alfa) jest rekombinowanym ludzkim hormonem folikulotropowym (r-hFSH).

Ovaleap® wykazywał porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo do produktu Gonal-f® podczas stosowania w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków jajnikowych u niepłodnych kobiet z prawidłowym poziomem gonadotropin (≤ 37 lat) w ramach techniki wspomaganego rozrodu (ART)³

Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego z badania III fazy oceniającego skuteczność kliniczną preparatu **Ovaleap®** w porównaniu z **Gonal-f®**³

Liczba pobranych oocytów (populacja zgodna z protokołem)³

Grupa badana	Ovaleap® (n=152)	Gonal-f® (n=145)
Średnia liczba oocytów (\pm odchylenie standardowe)*	12.2 (6.8)	12.0 (6.8)

Średnia różnica 0,03 oocytów (95% CI: -0,76, 0,82) mieściła się we wcześniej określonym przedziale równoważności od -3 do +3 oocytów, wykazując na równoważność.^{1*} Wartość 0 przypisana pacjentom bez pobrania oocytów.¹

Schemat badania: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane (1: 1), z kontrolą aktywną I z zaślepieniem oceniającego badanie porównawcze fazy III u niepłodnych kobiet z prawidłowym poziomem gonadotropin w wieku od 18 do 37 lat, z indeksem masy ciała od 18 do 29 kg / m² oraz regularnymi cyklami miesięczkowymi trwającymi od 21 do 35 dni, które były poddawane terapii techniką wspomaganego rozrodu (ART). Podczas 5-dniowej fazy stałej dawki, kobiety otrzymywały 150 j.m./dobę produktu leczniczego **Ovaleap®** (n = 152) lub **Gonal-f®** (n = 145), po której miała miejsce trwająca do 15 dni faza dostosowania dawki, podczas której dawki można było dostosowywać co 3 do 5 dni, do maksymalnej wartości 450 j.m./dobę.³



Niski poziom LH

Niski Poziom

- Nieregularny wzrost pęcherzyków
- Nieregularne dojrzewanie oocytów
- Niewystarczająca synteza androgenów i estrogenów

LH <5 j.m./l

Poziom Ovaleap: dla optymalnego rozwoju pęcherzyków poziom LH powinien znajdować się powyżej progu (1,2 j.m./l), ale poniżej górnej granicy (5 j.m./l)

LH > 1,2 j.m./l

Wysoki Poziom

- Atrezja pęcherzyków (niedominujące pęcherzyki)
- Zaburzony rozwój oocytów
- Hamowanie proliferacji komórek ziarnistych
- Przedwczesna luteinizacja (pęcherzyk przedowulacyjny)



Wysoki poziom LH

Rysunek 1: Potencjalny niepożądany wpływ niedostatecznego lub nadmiernie wysokiego poziomu LH na wyniki ciąży.⁵

FSH w ART

FSH jest niezbędnym składnikiem kontrolowanej stymulacji jajników (COS) podczas ART⁵

- Wprowadzona po raz pierwszy ponad 20 lat temu folitropina alfa jest najczęściej stosowanym lekiem w COS^{2,5}
- Większość kobiet poddawanych COS osiąga odpowiedni rozwój wielopęcherzykowy po zastosowaniu samego FSH⁶⁻⁸

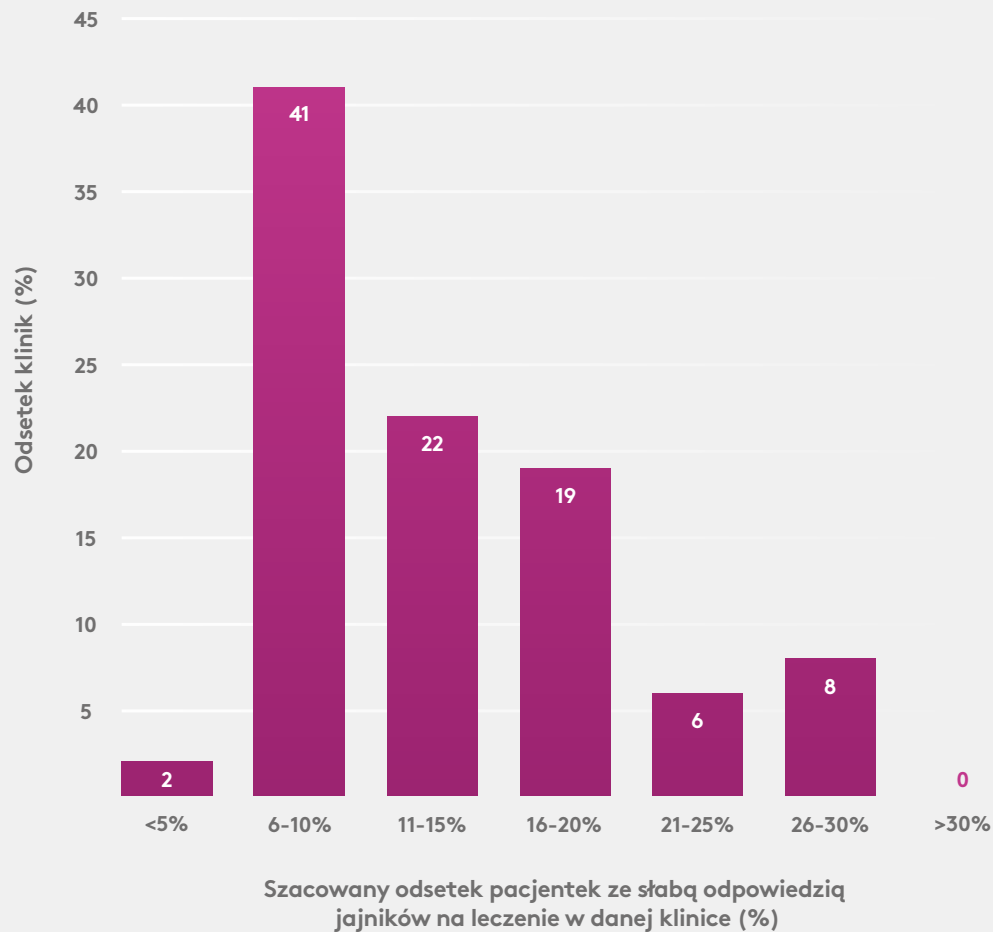
Folitropina alfa czy terapia skojarzona z folitropiną alfa/lutropiną alfa?

- Folitropina alfa (w tym Ovaleap[®]) jest wskazana zarówno do stymulacji rozwoju wielopęcherzykowego u dorosłych kobiet poddawanych ART oraz do stymulacji rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet z ciężkim niedoborem LH i FSH* w przypadku stosowania w skojarzeniu z LH¹
- Podczas gdy terapia folitropiną alfa/kombinacją z lutropiną alfa jest wskazana do stymulacji rozwoju pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet z ciężkim niedoborem LH i FSH*⁹

Wybierając najlepszą terapię dla swoich pacjentek, należy również wziąć pod uwagę, że:

- Nadmierny poziom LH może mieć szkodliwy wpływ na wyniki ciąży (Rys.1)^{5,13,14}
 - › Optymalny rozwój pęcherzyków ma miejsce w zakresie poziomów LH (<1,2-5,0 j.m./l)^{5,13}
 - › Nadmiar LH może powodować atrezję pęcherzyków, przedwczesną luteinizację i upośledzenie rozwoju oocytów^{13,15}
 - › Chociaż dane kliniczne są ograniczone, nadmierna ekspozycja na egzogenny LH podczas rozwoju pęcherzyków wiąże się z niższym odsetkiem ciąży po IVF.¹⁴

* Określone jako endogenny poziom LH w surowicy <1,2 j.m./l



Rysunek 2: Rzeczywiste badanie częstości występowania POR w klinikach IVF.¹²
Ankieta internetowa (www.IVF-worldwide.com) obejmująca 196 ośrodków - łącznie 124,700 cykli IVF.

Kluczowe wnioski

U kobiet w wieku ≥ 35 lat

- Skojarzone leczenie folitropiną alfa/ lutropiną alfa na ogół nie zapewnia dodatkowych korzyści klinicznych w niewyselekcjonowanych populacjach IVF⁸
- W jednoośrodkowym, randomizowanym badaniu obejmującym 240 kobiet (w wieku ≥ 35 lat) poddawanych leczeniu IVF z zastosowaniem antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) do stymulacji jajników:¹⁰
 - › Odsetek urodzeń żywych (pierwszorzędowy punkt końcowy), odsetek poronień, uzysk oocytów, odsetek implantacji i ciąż klinicznych nie różniły się istotnie między pacjentkami leczonymi terapią skojarzoną, a pacjentkami stosującymi monoterapię

U kobiet ze słabą odpowiedzią jajników

- Duże badanie III fazy u kobiet ze słabą odpowiedzią jajników (POR) poddawanych COS podczas ART wykazało, że uzysk oocytów (pierwszorzędowy punkt końcowy) był:¹¹
 - › Porównywalny między grupą leczoną folitropiną alfa/lutropiną alfa i grupą folitropiny alfa w monoterapii (odpowiednio 3,3 [2,71] i 3,6 [2,82])
 - › Niższy u pacjentek z POR w wieku ≥ 35 lat, którzy byli leczeni terapią skojarzoną (nieskorygowana wartość $p = 0,013$)
- Odsetek ciąż klinicznych, odsetek implantacji i urodzeń żywych nie różniły się istotnie między pacjentkami leczonymi terapią skojarzoną, a pacjentkami z POR stosującymi monoterapię¹¹
- POR występuje u stosunkowo niewielkiego odsetka kobiet leczonych IVF (Rys. 2)¹²
 - › W ogólnościowym badaniu praktyki IVF ($n = 196$ ośrodków) 43% ankietowanych placówek IVF oszacowało, że POR stanowiło 10% ich całkowitych cykli leczenia

Ovaleap® jest wskazany u:¹

Dorosłych kobiet w:

- Braku jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu
- Stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach ART, takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (IVF), dojajowodowe podanie gamet oraz dojajowodowe podanie zygoty
- Produkt Ovaleap® w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy <1,2 j.m./l.

Dorosłych mężczyzn do:

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



Dobór urządzenia do podawania, które zachęca do zgodności z terapią jest istotny:

- > 75% kobiet stosujących Ovaleap® (n = 153) było „bardzo pewnych” co do dokładności dawkowania i „bardzo zadowolonych” ze sposobu podawania³
- W dalszej ocenie, wszyscy pacjenci otrzymujący 2-gi cykl terapii produktem leczniczym Ovaleap® byli „pewni” lub „bardzo pewni”, co do dokładności dawki i ocenili wstrzykiwacz jako „wygodny” lub „bardzo wygodny” w użyciu¹⁶
- Cechy urządzenia uważane za najważniejsze dla pacjentów i pielęgniarek były cechami wstrzykiwacza Ovaleap®^{17,18}

Wysoki koszt IVF stanowi istotną barierę w leczeniu ART:¹⁹

- Koszt leków COS jest głównym czynnikiem¹⁹
- Jednak stosunek korzyści do kosztu dla leków biopodobnych może być zaletą²⁰
- Ovaleap®, stanowi korzystną alternatywę kosztową względem Gonal-f® dla COS w ART*³

*Ovaleap® Koszty i różnice w kosztach alternatywnych metod leczenia mogą się różnić w zależności od kraju.

Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku zamieszczoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Postać farmaceutyczna, moc: Ovaleap® (folitropin alfa) 300 j.m./0,5ml, 450 j.m./0,75ml, 900 j.m./1,5ml roztwór do wstrzykiwań. Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. (co odpowiada 44 mikrogramom) folitropiny alfa. Każdy wkład 300 j.m./0,5 ml zawiera 300 j.m. (co odpowiada 22 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań. Każdy wkład 450 j.m./0,75 ml zawiera 450 j.m. (co odpowiada 33 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań. Każdy wkład 900 j.m./1,5 ml zawiera 900 j.m. (co odpowiada 66 mikrogramom) folitropiny alfa w 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Wskazania do stosowania: **U dorosłych kobiet:** brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - zespół policystyczny Ovarian Syndrome) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. In Vitro Fertilisation, IVF), dojazdowe podanie gamet (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer) oraz dojazdowe podanie zygoty (ang. Zygote Intra-Fallopian Transfer); produkt Ovaleap w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjenci wykazywały słabsze endogenne LH w surowicy <1,2 j.m./l.

U dorosłych mężczyzn: produkt Ovaleap jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie folitropiną alfa należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności. **Kobiety z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników):** Folitropina alfa może być stosowana w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet mieszkających w Polsce powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najlepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielenia estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i podjąć dalszą ocenę. Istotną cechą oceny jest również wielkość leczenia rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu. **Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych ART:** Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. folitropiny alfa na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem). W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu folitropiny alfa podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. hCG. **Kobiety z brakiem jajczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH:** U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzmem hipogonadotropowym) celem leczenia folitropiną alfa w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG zostanie uwolniona komórka jajowa. Folitropina alfa powinna być podawana w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie mieszkają i mają małe stężenie endogennego estrogeny, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). **Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym:** Folitropina alfa należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Sposób podawania: Produkt Ovaleap przeznaczony jest do stosowania podskórnego. Większe wstrzyknięcie należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą. Ponieważ wkład wielodawkowy jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu leku. Wkład Ovaleap jest przeznaczony do stosowania tylko w połączeniu ze wstrzykiwaczem Ovaleap Pen, który jest oddzielnie dostępny. **Specjalne grupy pacjentów:** Stosowanie folitropiny alfa u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności folitropiny alfa u pacjentów w podeszłym wieku. Stosowanie folitropiny alfa u dzieci i młodzieży nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki folitropiny alfa u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej; Powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników; krwotoki z dróg rodnych o nieznanej przyczynie; rak jajników, macicy lub piersi. Produktu Ovaleap nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak: pierwotna niewydolność jajników; wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiającej rozwój ciąży; włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiającej rozwój ciąży; pierwotna niewydolność jajder.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: **Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową i numer serii. **Ogólne:** Folitropina alfa jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinna być stosowana przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności. Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania folitropiny alfa wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę

potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. **Porfiria:** Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia folitropiną alfa. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia. **Leczenie u kobiet:** Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie. U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Prześtrzeżenie zaleceń dotyczących dawki folitropiny alfa, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstotliwość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzałości pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów. **Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS):** Spodziewanym skutkiem kontrolowanego stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności zastosowania leczenia. W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz, długiolatwość żołądkowo-jelitowa, takto jak nudności, wymioty i biegunka. Prześtrzeżenie zaleceń dotyczących dawki folitropiny alfa i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników. W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczenia stężenia estradiolu. Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie. Ciężka forma OHSS wymaga podjęcia interwencji medycznej. W przypadku ciężkiej stymulacji jajników jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników. **Utrata ciąży:** Zwiększa się w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego. **Ciąża pozamazierna:** U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamazierniej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. **Nowotwory układu rozrodczego:** W wywiadzie osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzystni z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. **Leczenie u mężczyzn:** Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia folitropiną alfa/hCG nie jest skuteczną. Folitropina alfa nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi. U wielu opinii odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii. **Zwiększone ciśnienie krwi:** Produkt Ovaleap zawiera 0,02 mg/ml chloru benzalkoniowego. **Zawartość alkoholu benzalkoniowego:** Produkt Ovaleap zawiera 10,0 mg na ml alkoholu benzalkoniowego. Alkohol benzalkoniowy może powodować reakcje alergiczne. Duże objętości alkoholu benzalkoniowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, jak również u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna). **Zawartość sodu:** Produkt Ovaleap zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Jednocześnie stosowanie folitropiny alfa z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki folitropiny alfa potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia folitropiną alfa. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Ciąża: Brak wskazań do stosowania produktu Ovaleap w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/noworodka. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogenego. W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogenego folitropiny alfa. **Karmienie piersią:** Produkt Ovaleap nie jest wskazany do stosowania podczas karmienia piersią. **Płodność:** Produkt Ovaleap jest wskazany do stosowania w niepłodności. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn:** Produkt Ovaleap nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. **Działania niepożądane:** **Objawy:** nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, choroba zakrzepowo-zatorowa, ciężki OHSS. **Barzo częste:** ból głowy, torbiele jajników, reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia. **Często:** Ból brzucha, trądzik, ginekomastia, złykani powiększenia, wzdęcia brzucha, doleczliwość brzucha, nudności, wymioty, biegunka, łagodny lub umiarkowany OHSS, zwiększenie masy ciała. **Zobowiązanie podjętych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane Departamentowi Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>. Niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Przedawkowanie: Nie jest znany wpływ przedawkowania folitropiny alfa. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS. **Kategoria dostępności:** produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (PzP). **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/13/871/001-003 **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 Y6G4, Irlandia. **Job Code:** OVAL_h0_ARTCL_000323. **Data sporządzenia:** Luty 2019.

Podsumowanie

- Ovaleap® pozwala na uzysk oocytów jakiego można oczekiwać od złotego standardu folitropiny alfa³
- Ovaleap® jest wskazany w stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet w ramach ART oraz w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH, gdy jest stosowany w skojarzeniu z LH¹
- Folitropina alfa w monoterapii (bez suplementacji LH) jest wystarczająca dla COS u większości kobiet poddawanych ART,⁶⁻⁸ i brak dowodów uzasadniających stosowanie suplementacji LH u niewyselekcjonowanych pacjentek⁸ oraz u pacjentek z POR¹¹
- Pacjentki wskazywały na wysoki poziom pewności co do dokładności wstrzykiwacza i zadowolenia ze sposobu podawania Ovaleap® z użyciem tego wstrzykiwacza^{3,16}

