**ANHANG I**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml Injektionslösung

Ovaleap 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung

Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entspricht 44 Mikrogramm) Follitropin alfa\*.

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml Injektionslösung

Jede Patrone enthält 300 I.E. (entspricht 22 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,5 ml Injektionslösung.

Ovaleap 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung

Jede Patrone enthält 450 I.E. (entspricht 33 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,75 ml Injektionslösung.

Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung

Jede Patrone enthält 900 I.E. (entspricht 66 Mikrogramm) Follitropin alfa in 1,5 ml Injektionslösung.

\*Follitropin alfa (rekombinantes humanes Follikel-stimulierendes Hormon [r-hFSH]) wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO DHFR-) gewonnen.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Ovaleap enthält 0,02 mg pro ml Benzalkoniumchlorid.

Ovaleap enthält 10,0 mg pro ml Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,8‑7,2.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Erwachsene Frauen

* Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben.
* Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion (ART), wie *In-vitro*-Fertilisation (IVF), Intratubarem Gametentransfer oder Intratubarem Zygotentransfer unterziehen.
* Ovaleap wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert.

Erwachsene Männer

* Ovaleap wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropem Hypogonadismus leiden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Follitropin alfa sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Dosierung

Die Dosisempfehlungen für Follitropin alfa entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen von Follitropin alfa zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von Follitropin alfa zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

*Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)*

Follitropin alfa wird über einen bestimmten Zeitraum täglich injiziert. Bei Frauen mit Menstruation sollte die Behandlung innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen.

Üblicherweise wird die Therapie mit 75‑150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis kann um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert werden, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich ist. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und/oder durch Messungen des Östrogenspiegels beurteilt werden kann. Die maximale Tagesdosis liegt üblicherweise bei Gaben bis zu 225 I.E. FSH. Falls nach 4-wöchiger Behandlung kein Erfolg zu verzeichnen ist, sollte die Stimulation in diesem Zyklus abgebrochen und die Patientin weiteren Untersuchungen unterzogen werden; anschließend kann ein neuer Zyklus mit höherer Anfangsdosierung begonnen werden.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24‑48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5.000‑10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden.

Bei überschießender ovarieller Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

*Stimulationstherapie zur Erreichung einer mehrfachen Follikelreifung bei Frauen vor In‑vitro‑Fertilisation oder anderen ART-Methoden*

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150‑225 I.E. Follitropin alfa. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Östrogenspiegel und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r‑hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG einmalig 24‑48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion verabreicht.

Eine gängige Behandlung zur Unterdrückung des endogenen LH-Peaks und zur Kontrolle der tonischen LH-Werte ist die Downregulation mit einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten (GnRH ist Gonadotropin freisetzendes Hormon). Bei einer Downregulation wird mit der Anwendung von Follitropin alfa üblicherweise etwa 2 Wochen nach Beginn der Agonist-Verabreichung begonnen. Die Behandlung mit beiden Präparaten wird fortgeführt bis eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt ist. Beispielsweise werden nach einer zweiwöchigen Vorbehandlung mit einem Agonisten während der ersten 7 Tage 150‑225 I.E. Follitropin alfa pro Tag verabreicht. Danach wird die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst.

Die Erfahrungen mit IVF zeigen, dass im Allgemeinen die Erfolgschancen der Behandlung während der ersten 4 Behandlungsversuche stabil bleiben und danach allmählich abnehmen.

*Frauen mit Anovulation aufgrund eines schweren LH- und FSH-Mangels*

Bei Frauen, die an LH- und FSH-Mangel (hypogonadotropem Hypogonadismus) leiden, ist das Ziel der Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit Lutropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graaf’schen Follikels, aus dem nach Gabe von hCG die Eizelle freigesetzt wird. Follitropin alfa muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Da diese Patientinnen unter einer Amenorrhoe leiden und ihre endogene Östrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Üblicherweise wird die Therapie mit täglich 75 I.E. Lutropin alfa und 75‑150 I.E. FSH begonnen. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messungen des Östrogenspiegels beurteilt werden kann.

Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung vorzugsweise in Intervallen von 7‑14 Tagen und in Schritten von 37,5‑75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24‑48 Stunden nach der letzten Injektion von Follitropin alfa und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm r‑hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine IUI durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus-Luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis wieder aufgenommen werden.

*Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus*

Follitropin alfa soll über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten dreimal pro Woche in einer Dosis von 150 I.E. zusammen mit hCG angewendet werden. Wenn der Patient nach dieser Zeit keine erwünschte Reaktion zeigt, kann die Kombinationstherapie fortgesetzt werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Behandlung von 18 Monaten und länger erforderlich sein kann, um die Spermatogenese zu induzieren.

*Besondere Patientengruppen*

Ältere Patienten

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Follitropin alfa bei älteren Patienten ist nicht erwiesen.

Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Follitropin alfa bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei Kindern und Jugendlichen.

*Art der Anwendung*

Ovaleap wird subkutan angewendet. Die erste Injektion muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Die Selbstinjektion sollte nur durch solche Patienten erfolgen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Da die Mehrfachdosis-Patrone für mehrere Injektionen vorgesehen ist, sollten die Patienten klare Anweisungen erhalten, um einen Fehlgebrauch des Arzneimittels zu vermeiden.

Die Ovaleap-Patrone ist ausschließlich für die Anwendung mit dem Ovaleap-Pen bestimmt, der separat erhältlich ist. Hinweise zur Anwendung mit dem Ovaleap-Pen siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

* Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Follitropin alfa, FSH oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
* Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse;
* Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen;
* gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache;
* Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom.

Ovaleap darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie zum Beispiel bei:

* primärer Ovarialinsuffizienz;
* Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen;
* fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen;
* primärer testikulärer Insuffizienz.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Nachverfolgbarkeit*

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sind der Handelsname sowie die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels in der Patientenakte auf eindeutige Art und Weise aufzuzeichnen.

*Allgemeines*

Follitropin alfa ist eine stark wirkende gonadotrope Substanz, die leichte bis schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Sie darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit Fertilitätsproblemen und deren Behandlung umfassend vertraut sind.

Die Gonadotropintherapie erfordert einen gewissen zeitlichen Aufwand von Ärzten und medizinischem Personal sowie die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Einrichtungen zum Zyklus-Monitoring. Ein sicherer und wirksamer Einsatz von Follitropin alfa erfordert die Überwachung der ovariellen Reaktion der Frauen mittels Ultraschall, vorzugsweise in Kombination mit regelmäßigen Messungen der Östradiolwerte im Serum. Die ovarielle Reaktion verschiedener Patientinnen auf die FSH-Gabe kann zu einem gewissen Grad variieren – manche Patientinnen zeigen eine unzureichende ovarielle Reaktion auf FSH, andere eine übersteigerte Reaktion. Es sollte bei Männern wie Frauen jeweils die geringste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

*Porphyrie*

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit Follitropin alfa engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

*Behandlung von Frauen*

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt sein. Insbesondere müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Unabhängig davon, ob die Stimulation des Follikelwachstums als Behandlung der anovulatorischen Infertilität oder als assistierte Reproduktion durchgeführt wird, kann bei Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien oder eine Überstimulation auftreten. Durch Anwendung der empfohlenen Follitropin-alfa-Dosis und des Behandlungsschemas sowie durch eine sorgfältige Überwachung der Therapie wird die Häufigkeit solcher Vorkommnisse minimiert. Zur exakten Interpretation der Parameter der Follikelentwicklung und Follikelreifung sollte der Arzt Erfahrung in der Interpretation der relevanten Untersuchungsergebnisse besitzen.

In klinischen Studien wurde belegt, dass die Sensitivität der Ovarien auf Follitropin alfa erhöht wird, wenn es zusammen mit Lutropin alfa angewendet wird. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosis vorzugsweise in 7‑14-tägigen Intervallen und in Schritten von 37,5‑75I.E. erfolgen.

Es wurde kein direkter Vergleich von Follitropin alfa/LH mit humanem Menopausengonadotropin (hMG) durchgeführt. Ein Vergleich mit historischen Daten zeigt, dass die unter Follitropin alfa/LH erreichte Ovulationsrate vergleichbar der unter hMG erreichten Ovulationsrate ist.

*Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)*

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt dies häufiger auf und bildet sich für gewöhnlich ohne Behandlung wieder zurück.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien ist ein OHSS ein Zustand, der sich in zunehmendem Schweregrad manifestieren kann. Er umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualsteroidkonzentrationen im Serum und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten auch in den perikardialen Körperhöhlen führen kann.

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines OHSS umfassen polyzystisches Ovarialsyndrom, hohe absolute oder rasch ansteigende Östradiolspiegel im Serum (z. B. > 900 pg/ml oder > 3.300 pmol/l bei anovulatorischen Patientinnen; > 3.000 pg/ml oder > 11.000 pmol/l bei assistierter Reproduktion) und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (z. B. > 3 Follikel mit einem Durchmesser von ≥ 14 mm bei anovulatorischen Patientinnen; ≥ 20 Follikel mit einem Durchmesser von ≥ 12 mm bei assistierter Reproduktion).

Durch Einhaltung der empfohlenen Follitropin-alfa-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von > 5.500 pg/ml oder > 20.200 pmol/l und/oder insgesamt ≥ 40 Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa 7 bis 10 Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

Bei der assistierten Reproduktion kann durch Absaugen sämtlicher Follikel vor der Ovulation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überstimulation verringert werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS klingt normalerweise spontan ab. Wenn es zu einem schweren OHSS kommt, wird empfohlen, eine noch laufende Gonadotropinbehandlung ggf. abzubrechen, die Patientin zu hospitalisieren und mit einer geeigneten Therapie gegen OHSS zu beginnen.

*Mehrlingsschwangerschaften*

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die höherer Ordnung, bergen ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen.

Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird die sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion empfohlen.

Bei Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, steht das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich mit der Anzahl der übertragenen Embryonen, ihrer Qualität und dem Alter der Patientin im Zusammenhang.

Die Patientinnen müssen vor Behandlungsbeginn über das potenzielle Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft informiert werden.

*Fehlgeburten*

Die Häufigkeit von Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Patientinnen, die sich einer Stimulationsbehandlung oder einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, höher als nach einer natürlichen Empfängnis.

*Ektope Schwangerschaften*

Bei Frauen mit Eileitererkrankungen in der Anamnese besteht das Risiko einer ektopen Schwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Konzeption oder durch Fertilitätsbehandlungen eingetreten ist. Die Häufigkeit einer ektopen Schwangerschaft nach Anwendung einer Technik der assistierten Reproduktion liegt höher als in der Allgemeinbevölkerung.

*Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane*

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Ovulationsinduktion unterzogen haben, wurde von gutartigen wie auch von bösartigen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Bisher konnte noch nicht geklärt werden, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen Einfluss auf das Risiko unfruchtbarer Frauen für diese Tumoren hat.

*Kongenitale Missbildungen*

Die Häufigkeit kongenitaler Missbildungen nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion könnte etwas höher liegen als nach spontaner Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf eine unterschiedliche Vorbelastung der Eltern (z. B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

*Thromboembolische Ereignisse*

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder bei Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie eine eigene oder familiäre Anamnese, kann eine Gonadotropinbehandlung das Risiko einer Verschlechterung bzw. des Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Patientinnen muss eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Eine Schwangerschaft bzw. ein OHSS bergen jedoch bereits an sich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.

*Behandlung von Männern*

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit Follitropin alfa/hCG nicht an. Follitropin alfa sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Es wird empfohlen, 4 bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung zur Beurteilung des Ansprechens eine Spermauntersuchung durchzuführen.

*Benzalkoniumchloridgehalt*

Ovaleap enthält 0,02 mg/ml Benzalkoniumchlorid.

*Benzylalkoholgehalt*

Ovaleap enthält 10,0 mg/ml Benzylalkohol.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen verursachen.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität ("metabolische Azidose") nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie bei schwangeren oder stillenden Frauen.

*Natriumgehalt*

Ovaleap enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Gleichzeitige Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit anderen Arzneimitteln zur ovariellen Stimulation (z. B. hCG, Clomifencitrat) kann die follikuläre Reaktion verstärken, wohingegen bei gleichzeitiger Anwendung eines GnRH-Agonisten oder -Antagonisten zur hypophysären Desensibilisierung eine höhere Dosis von Follitropin alfa erforderlich sein kann, um eine adäquate ovarielle Reaktion zu erzielen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher bei einer Follitropin-alfa-Therapie nicht beobachtet.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Schwangerschaft*

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Ovaleap während einer Schwangerschaft. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Follitropin alfa hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von Follitropin alfa auszuschließen.

*Stillzeit*

Ovaleap ist während der Stillzeit nicht indiziert.

*Fertilität*

Ovaleap ist zur Anwendung bei Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ovaleap hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Ovarialzysten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle).

Häufig wurde über ein OHSS leichten oder mittleren Schweregrades berichtet, das als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses angesehen werden muss. Ein schweres OHSS tritt gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten kann es zu einer Thromboembolie kommen (siehe Abschnitt 4.4).

*Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

*Behandlung von Frauen*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Frauen** | | |
| **Systemorganklasse** | **Häufigkeit** | **Nebenwirkung** |
| *Erkrankungen des Immunsystems* | Sehr selten | Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock |
| *Erkrankungen des Nervensystems* | Sehr häufig | Kopfschmerzen |
| *Gefäßerkrankungen* | Sehr selten | Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von einem OHSS) |
| *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* | Sehr selten | Exazerbation oder Verstärkung von Asthma |
| *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* | Häufig | Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe |
| *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* | Sehr häufig | Ovarialzysten |
| Häufig | Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) |
| Gelegentlich | Schweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) (siehe Abschnitt 4.4) |
| Selten | Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS |
| *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | Sehr häufig | Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle) |

*Behandlung von Männern*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Männern** | | |
| **Systemorganklasse** | **Häufigkeit** | **Nebenwirkung** |
| *Erkrankungen des Immunsystems* | Sehr selten | Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock |
| *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* | Sehr selten | Exazerbation oder Verstärkung von Asthma |
| *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* | Häufig | Akne |
| *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* | Häufig | Gynäkomastie, Varikozele |
| *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | Sehr häufig | Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle) |
| *Untersuchungen* | Häufig | Gewichtszunahme |

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Follitropin alfa sind nicht bekannt, es besteht jedoch die Möglichkeit für das Auftreten eines OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA05.

Ovaleap ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/) verfügbar.

*Pharmakodynamische Wirkungen*

Bei Frauen besteht die Hauptwirkung von parenteral appliziertem FSH in der Entwicklung reifer Graaf'scher Follikel. Bei anovulatorischen Frauen ist das Ziel der Behandlung mit Follitropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graaf’schen Follikels, aus dem die Eizelle nach Verabreichung von hCG freigesetzt wird.

*Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen*

In klinischen Studien wurden Patientinnen mit schwerem FSH- und LH-Mangel durch endogene LH-Serumspiegel von < 1,2 I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen der ART (siehe untenstehende Tabelle 3) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war Follitropin alfa wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten.

Bei Anwendung von Follitropin alfa im Rahmen der ART wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

Tabelle 3: Ergebnisse von Studie GF 8407 (randomisierte Studie im Parallelgruppendesign zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH im Rahmen von ART)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Follitropin alfa  (n = 130) | urinäres FSH  (n = 116) |
| Anzahl der gewonnenen Eizellen | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Benötigte Tage für FSH-Stimulation | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Erforderliche FSH-Gesamtdosis (Anzahl an FSH 75 I.E. Ampullen) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen (%) | 56,2 | 85,3 |

Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen waren für alle aufgelisteten Kriterien statistisch signifikant (p < 0,05).

*Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern*

Bei Männern mit FSH-Mangel induziert Follitropin alfa bei gleichzeitiger Anwendung von hCG über mindestens 4 Monate hinweg die Spermatogenese.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellularraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1 Tag aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state beträgt 10 l, die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Stunde. Ein Achtel der eingesetzten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 70 %. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert und ein Steady-state wird nach 3‑4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert wurde, hat Follitropin alfa trotz LH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze nachweislich die Follikelentwicklung und Steroidgenese wirksam stimuliert.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche sich zusätzlich zu den bereits in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnten Eigenschaften ergeben würden.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Ratten beobachtet, denen über einen längeren Zeitraum pharmakologische Dosierungen von Follitropin alfa (≥ 40 I.E./kg/Tag) verabreicht wurden.

Bei Gabe von hohen Dosen (≥ 5 I.E./kg/Tag) verursachte Follitropin alfa eine Abnahme der Anzahl lebensfähiger Föten ohne dabei teratogen zu sein, sowie eine Wehenanomalie ähnlich, wie sie nach Gabe von humanem Menopausengonadotropin (hMG) aus Urin beobachtet wurde. Da die Anwendung von Ovaleap in der Schwangerschaft jedoch nicht indiziert ist, sind diese Daten von untergeordneter klinischer Bedeutung.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat

Natriumhydroxid (2 M) (zur pH-Einstellung)

Mannitol

Methionin

Polysorbat 20

Benzylalkohol

Benzalkoniumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen nach Anbruch

Die in den Pen eingelegte Patrone kann höchstens 28 Tage aufbewahrt werden. Nicht über 25 °C lagern. Der Patient soll das Datum der ersten Anwendung in dem Patiententagebuch notieren, das dem Ovaleap-Pen beiliegt.

Die Kappe des Pens muss nach jeder Injektion wieder auf den Pen aufgesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C‑8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Dauer der Haltbarkeit aus dem Kühlschrank genommen und ohne erneute Kühlung bis zu 3 Monate aufbewahrt werden. Nicht über 25 °C lagern. Ist das Arzneimittel nach 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml Injektionslösung

Patrone (Typ-I-Glas) mit einem Gummikolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit Septum (Brombutylgummi); sie enthält 0,5 ml Lösung.  
Injektionsnadeln (Edelstahl; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Packungsgröße mit 1 Patrone und 10 Injektionsnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Ovaleap 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung

Patrone (Typ-I-Glas) mit einem Gummikolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit Septum (Brombutylgummi); sie enthält 0,75 ml Lösung.

Injektionsnadeln (Edelstahl; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Packungsgröße mit 1 Patrone und 10 Injektionsnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung

Patrone (Typ-I-Glas) mit einem Gummikolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit Septum (Brombutylgummi); sie enthält 1,5 ml Lösung.

Injektionsnadeln (Edelstahl; 0,33 mm x 12 mm, 29 G x ½").

Packungsgröße mit 1 Patrone und 20 Injektionsnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Die Lösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Ovaleap ist nur für die Anwendung mit dem Ovaleap-Pen bestimmt. Die Anwendungshinweise für den Pen müssen genau eingehalten werden.

Jede Patrone darf nur von einem einzigen Patienten verwendet werden.

Leere Patronen dürfen nicht wieder aufgefüllt werden. Der Inhalt der Ovaleap-Patronen darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der Patrone gemischt werden.

Benutzte Injektionsnadeln sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml Injektionslösung

EU/1/13/871/001

Ovaleap 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung

EU/1/13/871/002

Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung

EU/1/13/871/003

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 2013.

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Mai 2018.

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/) verfügbar.

**ANHANG II**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

D-89079 Ulm

Deutschland

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

D-89079 Ulm

Deutschland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

Swensweg 5

NL-2031 GA Haarlem

Niederlande

Merckle GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm,

Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

* **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

* **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

* nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
* jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml Injektionslösung

Follitropin alfa

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Patrone enthält 300 I.E. (entspricht 22 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,5 ml Lösung. Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entspricht 44 Mikrogramm) Follitropin alfa.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (2 M) (zur pH-Einstellung), Mannitol, Methionin, Polysorbat 20, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Patrone mit 0,5 ml Lösung und 10 Injektionsnadeln

**5. Hinweise zur UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zur Anwendung mit dem Ovaleap-Pen.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**6.** **WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Die im Pen befindliche Patrone kann über einen Zeitraum von höchstens 28 Tagen bei einer Temperatur nicht über 25 °C aufbewahrt werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann vor dem Öffnen bis zu 3 Monate lang bei einer Temperatur nicht über 25 °C aufbewahrt werden. Muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb der 3 Monate verwendet wurde.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/871/001

**13. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ovaleap 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung

Follitropin alfa

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Patrone enthält 450 I.E. (entspricht 33 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,75 ml Lösung. Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entspricht 44 Mikrogramm) Follitropin alfa.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (2 M) (zur pH-Einstellung), Mannitol, Methionin, Polysorbat 20, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Patrone mit 0,75 ml Lösung und 10 Injektionsnadeln

**5. Hinweise zur UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zur Anwendung mit dem Ovaleap-Pen.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Die im Pen befindliche Patrone kann über einen Zeitraum von höchstens 28 Tagen bei einer Temperatur nicht über 25 °C aufbewahrt werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann vor dem Öffnen bis zu 3 Monate lang bei einer Temperatur nicht über 25 °C aufbewahrt werden. Muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb der 3 Monate verwendet wurde.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/871/002

**13. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ovaleap 450 I.E./0,75 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung

Follitropin alfa

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Patrone enthält 900 I.E. (entspricht 66 Mikrogramm) Follitropin alfa in 1,5 ml Lösung. Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entspricht 44 Mikrogramm) Follitropin alfa.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (2 M) (zur pH-Einstellung), Mannitol, Methionin, Polysorbat 20, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Patrone mit 1,5 ml Lösung und 20 Injektionsnadeln

**5. Hinweise zur UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zur Anwendung mit dem Ovaleap-Pen.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Die im Pen befindliche Patrone kann über einen Zeitraum von höchstens 28 Tagen bei einer Temperatur nicht über 25 °C aufbewahrt werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann vor dem Öffnen bis zu 3 Monate lang bei einer Temperatur nicht über 25 °C aufbewahrt werden. Muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb der 3 Monate verwendet wurde.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/871/003

**13. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ovaleap 900 I.E./1,5 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**PATRONE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml Injektion

Follitropin alfa

s.c.

**2. Hinweise zur ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**PATRONE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Ovaleap 450 I.E./0,75 ml Injektion

Follitropin alfa

s.c.

**2. Hinweise zur ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,75 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**PATRONE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektion

Follitropin alfa

s.c.

**2. Hinweise zur ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

B. PACKUNGSBEILAGE

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Ovaleap 300 I.E./0,5 ml Injektionslösung**

**Ovaleap 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung**

**Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung**

Follitropin alfa

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

1. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
2. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
3. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
4. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Ovaleap und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ovaleap beachten?

3. Wie ist Ovaleap anzuwenden?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

1. Wie ist Ovaleap aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Ovaleap und wofür wird es angewendet?**

**Was ist Ovaleap?**

Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Follitropin alfa, das nahezu identisch ist mit dem natürlich im Körper gebildeten Hormon „Follikel-stimulierendes Hormon“ (FSH). FSH ist ein Gonadotropin, d. h. es gehört zu einer Gruppe von Hormonen, die eine wichtige Rolle bei der Fruchtbarkeit und Fortpflanzung des Menschen spielen. Bei Frauen wird FSH für das Wachstum und die Reifung der Eizellen enthaltenden Bläschen (Follikel) in den Eierstöcken benötigt. Bei Männern wird FSH für die Spermienbildung benötigt.

**Wofür wird Ovaleap angewendet?**

Bei erwachsenen Frauen wird Ovaleap angewendet,

* um den Eisprung (Freisetzung einer reifen Eizelle aus einem Follikel) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben und auf eine Behandlung mit einem Arzneimittel namens „Clomifencitrat“ nicht angesprochen haben.
* um die Entwicklung von Follikeln bei Frauen auszulösen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion (Verfahren, die Ihnen helfen können, schwanger zu werden), wie „*In-vitro*-Fertilisation“, „Intratubarer Gametentransfer“ oder „Intratubarer Zygotentransfer“, unterziehen.
* um in Kombination mit einem Arzneimittel namens „Lutropin alfa“ (eine Form eines anderen Gonadotropins, dem „Luteinisierenden Hormon“ oder LH) einen Eisprung bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben, weil ihr Körper zu wenig FSH und LH produziert.

Bei erwachsenen Männern wird Ovaleap angewendet,

* um in Kombination mit einem anderen Arzneimittel namens „humanes Choriongonadotropin“ (hCG) die Spermienproduktion bei Männern anzuregen, die aufgrund einer zu geringen Konzentration bestimmter Hormone unfruchtbar sind.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ovaleap beachten?**

**Ovaleap darf nicht angewendet werden,**

* wenn Sie allergisch gegen Follitropin alfa, follikelstimulierendes Hormon (FSH) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
* wenn bei Ihnen ein Tumor im Hypothalamus oder in der Hypophyse diagnostiziert wurde, (Regionen des Gehirns).
* als ***Frau*** wenn Sie:

- an vergrößerten Eierstöcken oder Eierstockzysten (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke) unbekannter Ursache leiden.

- vaginale Blutungen unbekannter Ursache haben.

- an Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs erkrankt sind.

- an einem Zustand leiden, der eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie zum Beispiel vorzeitige Wechseljahre (Ovarialinsuffizienz), fibröse Gebärmuttertumoren oder missgebildete Fortpflanzungsorgane.

* als ***Mann*** wenn Sie:

- an einer Unterfunktion der Hoden leiden, die nicht behandelt werden kann.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bevor die Behandlung begonnen wird, sollten Ihre Fruchtbarkeit und die Fruchtbarkeit Ihres Partners/Ihrer Partnerin von einem Arzt beurteilt werden, der über Erfahrung mit der Behandlung von Fruchtbarkeitsstörungen verfügt.

Porphyrie

Wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie an Porphyrie leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung. Dabei handelt es sich um eine Erkrankung, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann und mit der Unfähigkeit einhergeht, Porphyrine (organische Verbindungen) abzubauen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn

* Sie bemerken, dass Ihre Haut verletzlich wird und schnell zur Blasenbildung neigt (besonders an Stellen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind) und/oder
* Sie Magen-, Arm- oder Beinschmerzen haben.

Wenn es bei Ihnen zu den oben genannten Symptomen kommt, wird Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, die Behandlung abzusetzen.

Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Als Frau sind Sie durch dieses Arzneimittel einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines OHSS ausgesetzt. In diesem Fall kommt es zu einer Überentwicklung der Follikel und es entstehen große Zysten.

Bitte sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn

* Sie Schmerzen im unteren Bereich des Abdomens (Bauch) bekommen,
* Sie rasch an Gewicht zunehmen,
* Sie an Übelkeit oder Erbrechen leiden,
* Sie Probleme beim Atmen haben.

Wenn es bei Ihnen zu den oben genannten Symptomen kommt, wird der Arzt Ihnen möglicherweise die Anweisung geben, das Arzneimittel abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4, „Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen“).

Wenn Sie keinen Eisprung haben und sich an die empfohlene Dosierung und den Zeitplan halten, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Eine Ovaleap‑Behandlung führt selten zu einem schweren OHSS, wenn das Arzneimittel zur Einleitung der endgültigen Follikelreifung (humanes Choriongonadotropin, hCG) nicht gegeben wird. Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise in diesem Behandlungszyklus kein hCG geben. Sie werden angewiesen, für mindestens 4 Tage Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder eine Barrieremethode als Verhütungsmittel zu benutzen.

Mehrlingsschwangerschaften

Wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden, besteht ein höheres Risiko, mehr als ein Kind zu erwarten, als bei einer natürlichen Empfängnis (d. h. „Mehrlingsschwangerschaft“, typischerweise Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann für Sie und Ihre Babys zu medizinischen Komplikationen führen. Sie können das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft senken, wenn Sie dieses Arzneimittel in der richtigen Dosierung zu den richtigen Zeitpunkten anwenden. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Zusammenhang mit Ihrem Alter sowie der Qualität und Anzahl befruchteter Eizellen oder Embryonen, die Ihnen eingesetzt werden.

Fehlgeburt

Die Wahrscheinlichkeit einer Fehlgeburt ist überdurchschnittlich hoch, wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen oder Ihre Eierstöcke stimuliert werden, um Eizellen zu produzieren.

Ektope Schwangerschaft

Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft außerhalb der Gebärmutter (ektope Schwangerschaft) ist überdurchschnittlich hoch, wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen und Ihre Eileiter geschädigt sind.

Geburtsfehler

Bei einer Empfängnis mit Hilfe von Techniken der assistierten Reproduktion kann für einen Säugling ein gegenüber einer natürlichen Empfängnis leicht erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern bestehen. Diese könnten mit Mehrfachschwangerschaften oder Eigenschaften der Eltern wie dem Alter der Mutter und Eigenschaften der Spermien in Zusammenhang stehen.

Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)

Wenn Sie jemals ein Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, oder wenn in Ihrer Familie ein derartiges Ereignis aufgetreten ist, informieren Sie Ihren Arzt. Das Risiko für ein Auftreten oder eine Verschlimmerung dieser Probleme könnte im Zuge einer Behandlung mit Ovaleap erhöht sein.

Männer mit zu viel FSH im Blut

Bei Männern deuten erhöhte Blutwerte von natürlichem FSH auf eine Hodenschädigung hin. Wenn dieses Problem bei Ihnen vorliegt, bleibt eine Behandlung mit diesem Arzneimittel für gewöhnlich wirkungslos. Wenn Ihr Arzt beschließt, eine Behandlung mit Ovaleap zu versuchen, wird er zur Therapieüberwachung 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn eine Spermaanalyse durchführen.

**Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel ist für eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angezeigt.

**Anwendung von Ovaleap zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

* Wenn Sie Ovaleap zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Förderung des Eisprungs anwenden, z. B. humanes Choriongonadotropin (hCG) oder Clomifencitrat, kann sich die Wirkung auf die Follikel (Eibläschen) verstärken.
* Wenn Sie Ovaleap zusammen mit einem Agonisten oder Antagonisten des „Gonadotropin-Releasing-Hormons“ (GnRH) anwenden (diese Arzneimittel verringern die Konzentration Ihrer Sexualhormone und verhindern den Eisprung), benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis Ovaleap, damit Follikel (Eibläschen) produziert werden.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel beeinträchtig nicht Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu steuern und Maschinen zu bedienen.

**Ovaleap enthält Natrium, Benzalkoniumchlorid und Benzylalkohol**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält auch 0,02 mg Benzalkoniumchlorid pro ml und 10,0 mg Benzylalkohol pro ml. Wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden und wenn Sie schwanger sind oder stillen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da große Mengen Benzylalkohol sich in Ihrem Körper anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte "metabolische Azidose").

**3. Wie ist Ovaleap anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dieses Arzneimittel wird in Form einer Injektion in das Gewebe unter die Haut (subkutane Injektion) gegeben. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie Sie das Arzneimittel injizieren müssen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben, lesen und befolgen Sie bitte sorgfältig die „Anleitung zur Anwendung“ auf dem Pen.

**Empfohlene Dosis**

Ihr Arzt wird bestimmen, in welcher Dosierung und wie oft Sie das Arzneimittel anwenden sollen. Die folgenden Dosierungen sind in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben.

Frauen

Wenn Sie keinen Eisprung und unregelmäßige oder keine Regelblutungen (Menstruation) haben

* Dieses Arzneimittel wird üblicherweise täglich angewendet.
* Wenn Sie unregelmäßige Regelblutungen haben, sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen. Wenn Sie keine Regelblutungen haben, können Sie jederzeit mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.
* Gewöhnlich wird mit einer Arzneimitteldosis von 75 bis 150 I.E. täglich begonnen.
* Ihre Dosis dieses Arzneimittels kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
* Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels liegt üblicherweise nicht höher als 225 I.E.
* Nach erfolgreichem Ansprechen erhalten Sie hCG oder „rekombinantes hCG" (r‑hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird). Dafür werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Ovaleap-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r‑hCG oder 5.000 bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (Einbringen von Spermien in die Gebärmutter) durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach 4‑wöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit Ovaleap abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt dieses Arzneimittel in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung beendet und Sie erhalten kein hCG [siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“]. Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt Ovaleap in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

Wenn sich bei Ihnen vor einer Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion mehrere Eizellen zur Entnahme entwickeln müssen

* Üblicherweise wird am 2. oder 3. Zyklustag mit einer täglichen Arzneimitteldosis von 150 bis 225 I.E. begonnen.
* Abhängig von Ihrem Ansprechen kann die Dosierung erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 450 I.E.
* Die Behandlung wird fortgeführt, bis sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben. Dies dauert in der Regel etwa 10 Tage, kann aber schon am 5. oder auch erst am 20. Tag erfolgt sein. Ihr Arzt wird den Zeitpunkt mittels Blut- und/oder Ultraschalluntersuchungen feststellen.
* Wenn sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben, erhalten Sie hCG oder r‑hCG. Dafür werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Ovaleap-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Auf diese Weise werden Ihre Eizellen für die Entnahme vorbereitet.

In anderen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht zuerst einen Eisprung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Agonisten oder -Antagonisten verhindern. Dann wird mit der Gabe von Ovaleap etwa 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit einem Agonisten begonnen. Ovaleap und der GnRH-Agonist werden dann so lange angewendet, bis sich Ihre Follikel (Eibläschen) ausreichend entwickelt haben.

Wenn Sie keinen Eisprung und keine Regelblutung haben und bei Ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Hormone FSH und LH festgestellt worden sind

* Üblicherweise wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. Ovaleap zusammen mit 75 I.E. Lutropin alfa begonnen.
* Sie werden diese beiden Arzneimittel täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen anwenden.
* Ihre Ovaleap-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
* Wenn sich die gewünschte Wirkung zeigt, erhalten Sie hCG oder r‑hCG. Dafür werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Injektion von Ovaleap und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm r‑hCG oder 5.000 bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (Einbringen von Spermien in die Gebärmutter) durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach 5-wöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt dieses Arzneimittel in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung mit Ovaleap beendet und Sie erhalten kein hCG [siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“]. Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt Ovaleap in einer niedrigeren Dosierung als zuvor verschreiben.

Männer

* Die übliche Dosis dieses Arzneimittels ist 150 I.E. zusammen mit hCG.
* Sie werden diese beiden Arzneimittel dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten anwenden.
* Wenn Sie nach 4 Monaten noch nicht auf die Behandlung angesprochen haben, schlägt Ihnen Ihr Arzt vielleicht vor, die Behandlung mit diesen beiden Arzneimitteln für weitere 18 Monate oder länger fortzusetzen.

**Wie werden die Injektionen gegeben?**

Dieses Arzneimittel wird in Form einer Injektion mit Hilfe des Ovaleap-Pens in das Gewebe unter die Haut (subkutane Injektion) gegeben. Bei dem Ovaleap-Pen handelt es sich um ein Hilfsmittel (einen „Pen“) für die Gabe von Injektionen in das Gewebe unter die Haut.

Ihr Arzt schlägt Ihnen möglicherweise vor, dass Sie lernen, sich dieses Arzneimittel selbst zu injizieren. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen erklären, wie Sie die Injektionen durchführen und Sie finden auch entsprechende Hinweise in der gesonderten Anleitung zur Anwendung des Pens. Versuchen Sie nicht, dieses Arzneimittel selbst anzuwenden, bevor Sie nicht von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal entsprechend geschult wurden. Die allererste Injektion dieses Arzneimittels sollte nur in Gegenwart eines Arztes oder des medizinischen Fachpersonals gegeben werden.

Die Ovaleap-Injektionslösung in Patronen wurde für die Anwendung mit dem Ovaleap‑Pen entwickelt. Sie müssen sich genau an die gesonderte Anleitung zur Anwendung des Ovaleap-Pens halten. Die Hinweise zur Anwendung des Pens liegen dem Ovaleap-Pen bei. Eine sachgerechte Behandlung Ihrer Erkrankung setzt jedoch eine enge und konstante Zusammenarbeit mit Ihrem Arzt voraus.

Verwendete Nadeln sind sofort nach der Injektion zu entsorgen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Ovaleap angewendet haben, als Sie sollten**

Die Auswirkungen einer Anwendung zu großer Mengen von Ovaleap sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) führen, welches im Abschnitt 4 unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen“ beschrieben ist. Ein OHSS tritt jedoch nur dann ein, wenn auch hCG gegeben wird [siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“].

**Wenn Sie die Anwendung von Ovaleap vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, sobald Sie bemerkt haben, dass Sie eine Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Bedeutende Nebenwirkungen**

Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Männern und Frauen

* Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, erhabene juckende Hautbereiche sowie schwerwiegende allergische Reaktionen mit Schwäche, Blutdruckabfall, Atemproblemen und Gesichtsschwellung wurden sehr selten gemeldet (kann weniger als 1 Behandelten von 10.000 betreffen). Wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen eine solche Reaktion vorliegt, müssen Sie die Injektion von Ovaleap beenden und unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen

* Unterbauchschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen können Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms sein (OHSS). Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass die Eierstöcke auf die Behandlung überreagieren und sich große Ovarialzysten gebildet haben [siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“]. Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen).
* Das OHSS kann einen schweren Verlauf nehmen, wobei es zu deutlich vergrößerten Ovarien, verminderter Urinproduktion, Gewichtszunahme, Atemproblemen und/oder Flüssigkeitsansammlung im Bauch- oder Brustraum kommt. Hierbei handelt es sich um eine gelegentliche Nebenwirkung (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen).
* Komplikationen eines OHSS wie Verdrehung der Eierstöcke oder Blutgerinnselbildung können selten auftreten (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen).
* In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse) manchmal auch unabhängig von einem OHSS auftreten (kann weniger als 1 Behandelten von 10.000 betreffen). Dies kann Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen [siehe auch Abschnitt 2 unter „Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)“].

Sollte eine der geschilderten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Dieser wird Sie eventuell anweisen, die Anwendung von Ovaleap abzubrechen.

**Weitere Nebenwirkungen bei Frauen**

Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

* Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung
* Kopfschmerzen
* Mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke (Eierstockzysten)

Häufig (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)

* Magenschmerzen
* Völlegefühl
* Unterleibskrämpfe
* Übelkeit
* Erbrechen
* Durchfall

Sehr selten (kann weniger als 1 Behandelten von 10.000 betreffen)

* Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

**Weitere Nebenwirkungen bei Männern**

Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

* Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)

* Anschwellen der Venen im Hodenbereich (Varikozele)
* Vergrößerung der Brustdrüsen
* Akne
* Gewichtszunahme

Sehr selten (kann weniger als 1 Behandelten von 10.000 betreffen)

* Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Ovaleap aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C‑8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ungeöffnet und innerhalb der Dauer der Haltbarkeit können Sie dieses Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und ohne erneute Kühlung bis zu 3 Monate aufbewahren. Nicht über 25 °C lagern. Ist das Arzneimittel nach 3 Monaten nicht verwendet worden, müssen Sie es verwerfen.

Nach dem Öffnen kann die im Pen eingelegte Patrone höchstens 28 Tage aufbewahrt werden. Nicht über 25 °C lagern. Notieren Sie sich das Datum der ersten Anwendung in dem Patiententagebuch, das dem Ovaleap-Pen beiliegt.

Die Kappe des Ovaleap-Pens muss nach jeder Injektion wieder auf den Pen aufgesetzt werden, um den Inhalt der Patrone vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Es erscheint trübe oder enthält Schwebstoffe.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Ovaleap enthält**

1. Der Wirkstoff ist: Follitropin alfa.

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml: Jede Patrone enthält 300 I.E. (entspricht 22 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,5 ml Lösung.

Ovaleap 450 I.E./0,75 ml: Jede Patrone enthält 450 I.E. (entspricht 33 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,75 ml Lösung.

Ovaleap 900 I.E./1,5 ml: Jede Patrone enthält 900 I.E. (entspricht 66 Mikrogramm) Follitropin alfa in 1,5 ml Lösung.

Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entspricht 44 Mikrogramm) Follitropin alfa.

1. Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (2 M) (zur pH-Einstellung), Mannitol, Methionin, Polysorbat 20, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Alle oben genannten Stärken enthalten die sonstigen Bestandteile.

**Wie Ovaleap aussieht und Inhalt der Packung**

Ovaleap ist eine Injektionslösung (Injektion). Ovaleap ist eine klare und farblose Lösung.

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml ist in Packungen mit 1 Patrone und 10 Injektionsnadeln erhältlich.  
Ovaleap 450 I.E./0,75 ml ist in Packungen mit 1 Patrone und 10 Injektionsnadeln erhältlich.  
Ovaleap 900 I.E./1,5 ml ist in Packungen mit 1 Patrone und 20 Injektionsnadeln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

**Hersteller**

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

89079 Ulm

Deutschland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Niederlande

Merckle GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm,

Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/) verfügbar.