



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ovitrelle 250 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 250 Mikrogramm Choriogonadotropin alfa* (entspricht etwa 6.500 I.E.).

* rekombinantes humanes Choriogonadotropin (r-hCG), hergestellt in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einem Fertigpen.

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Der pH der Lösung ist $7,0 \pm 0,3$. Die Osmolalität beträgt 250-400 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ovitrelle wird angewendet zur Behandlung von

- Erwachsenen Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine assistierte Reproduktion wie In-vitro-Fertilisation (IVF) unterziehen: Ovitrelle wird verabreicht, um die abschließende Follikelreifung und Luteinisierung nach der Stimulation des Follikelwachstums auszulösen.
- Anovulatorischen oder oligo-ovulatorischen erwachsenen Frauen: Ovitrelle wird verabreicht, um die Ovulation und Luteinisierung bei anovulatorischen oder oligo-ovulatorischen Frauen nach der Stimulation des Follikelwachstums auszulösen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ovitrelle sollte unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Dosierung

Die maximale Dosis beträgt 250 Mikrogramm. Folgende Dosierungsschemata sind anzuwenden:

- Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine assistierte Reproduktion wie In-vitro-Fertilisation (IVF) unterziehen:
Ein Fertigpen Ovitrelle (250 Mikrogramm) wird 24 bis 48 Stunden nach der letzten Verabreichung eines follikelstimulierenden Hormon-(FSH-) oder humanen Menopausen gonadotropin-(hMG-)Präparates angewendet, wenn die optimale Stimulation des Follikelwachstums erreicht ist.
- *Anovulatorische oder oligo-ovulatorische Frauen:*
Ein Fertigpen Ovitrelle (250 Mikrogramm) wird 24 bis 48 Stunden nach Erreichen der optimalen Stimulation des Follikelwachstums angewendet. Der Pa-

tient wird empfohlen, am Tag der Injektion von Ovitrelle und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Ovitrelle bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ovitrelle bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung. Nur solche Patientinnen sollten sich Ovitrelle selbst verabreichen, die entsprechend geschult wurden und die die Möglichkeit haben, ärztlichen Rat einzuholen.

Ovitrelle ist nur zum einmaligen Gebrauch.

Anweisungen zur Anwendung des Fertigpens siehe Abschnitt 6.6 und die im Umkarton mitgelieferten „Hinweise zur Anwendung“.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse,
- Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen,
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache,
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom,
- extrauterine Schwangerschaft in den vorhergehenden 3 Monaten,
- aktive thromboembolische Erkrankungen,
- primäre Ovarialinsuffizienz,
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen,
- Uterus myomatosus, der eine Schwangerschaft unmöglich macht,
- Frauen nach der Menopause.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bislang gibt es noch keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Ovitrelle für die Behandlung anderer Erkrankungen (wie Corpus-luteum-Insuffizienz oder Erkrankungen beim Mann). Daher ist Ovitrelle bei diesen Erkrankungen nicht angezeigt.

Ovariell Überstimulationssyndrom (OHSS)

Bei Patientinnen, die sich einer ovariellen Stimulation unterziehen, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines OHSS aufgrund multifollikulärer Entwicklung.

Ein OHSS kann sich zu einem schweren Krankheitsbild entwickeln, das durch große,

zu Rupturen neigende Ovarialzysten, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie oder das Auftreten von Aszites in Zusammenhang mit einer Kreislaufstörung gekennzeichnet ist. In seltenen Fällen können bei einem schwerwiegenden OHSS Komplikationen auftreten wie Hämoperitoneum, akute Atemnot, Ovarialtorsion und Thromboembolie. Um das Risiko eines OHSS zu verringern, werden vor der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung Ultraschalluntersuchungen der Follikel-Entwicklung und/oder Messungen des Estradiolspiegels im Serum empfohlen. Bei anovulatorischen Patientinnen besteht ein höheres Risiko für OHSS, wenn Serumestradiolspiegel höher als 1.500 pg/ml (5.400 pmol/l) und mehr als 3 Follikel mit einem Durchmesser von 14 mm oder mehr vorliegen. Bei assistierten Reproduktionstechniken besteht ein höheres Risiko der Entwicklung eines OHSS, wenn Serumestradiolspiegel höher als 3.000 pg/ml (11.000 pmol/l) und 18 oder mehr Follikel mit einem Durchmesser von 11 mm oder mehr vorliegen.

Ein OHSS aufgrund einer überschießenden Reaktion der Ovarien kann vermieden werden, wenn kein hCG verabreicht wird. Daher wird bei Auftreten von Anzeichen einer ovariellen Überstimulation, wie Serumestradiolspiegel > 5.500 pg/ml (20.000 pmol/l) und/oder Vorliegen von insgesamt mehr als 30 Follikeln, empfohlen, auf die hCG-Anwendung zu verzichten. Patientinnen sind in diesem Fall anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden anzuwenden.

Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Häufigkeit einer Mehrlingsschwangerschaft bzw. Mehrlingsgeburt (meist Zwillinge) im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Relation zur Anzahl transferierter Embryonen.

Einhaltung der empfohlenen Dosierung für Ovitrelle, Anwendung des empfohlenen Behandlungsschemas und sorgfältige Überwachung der Therapie minimieren das Risiko für ein OHSS und eine Mehrlingsschwangerschaft.

Fehlgeburten

Die Anzahl der Fehlgeburten sowohl bei anovulatorischen Patientinnen als auch bei Frauen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, ist höher als in der Durchschnittsbevölkerung, aber vergleichbar mit den Fehlgeburtsraten bei Frauen mit anderen Fertilitätsstörungen.

Extrauterinegravidität

Da bei unfruchtbaren Frauen, die sich einer ART und insbesondere einer IVF unterziehen, häufig eine Anomalie der Tuben vorliegt, kann die Inzidenz von Extrauterinegraviditäten erhöht sein. Daher ist es wichtig, eine intrauterine Schwangerschaft durch eine frühzeitige Ultraschalluntersuchung zu bestätigen und die Möglichkeit einer Extrauterinegravidität auszuschließen.

Kongenitale Missbildungen

Die Inzidenz kongenitaler Missbildungen kann nach einer ART etwas höher ausfallen als nach einer spontanen Empfängnis. Dies wird auf Unterschiede bei den Merkmalen der Eltern (z. B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und die höhere Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften zurückgeführt.

Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder Frauen mit allgemein anerkannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie persönliche oder Familienanamnese, kann eine Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für eine Verschlechterung oder das Auftreten solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Frauen ist der Nutzen einer Behandlung mit Gonadotropinen gegen die Risiken abzuwägen. Es ist jedoch zu beachten, dass sowohl eine Schwangerschaft selbst als auch ein OHSS ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, wie Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall oder Myokardinfarkt, mit sich bringen.

Beeinträchtigung von Serum- oder Urin- tests

Nach der Anwendung von Ovitrelle kann bis zu 10 Tage lang die immunologische Bestimmung von hCG im Serum oder Urin beeinträchtigt sein und möglicherweise zu einem falsch positiven Schwangerschaftstest führen.

Die Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden.

Weitere Informationen

Während der Behandlung mit Ovitrelle kann es zu einer geringfügigen Schilddrüsenstimulation kommen. Deren klinische Relevanz ist unbekannt.

Dieses Arzneimittel 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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Ovitrelle zusammen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch wurden keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen während der Behandlung mit hCG berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Ovitrelle während der Schwangerschaft. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Choriogonadotropin alfa bei Tieren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Ovitrelle ist während der Stillzeit nicht angezeigt. Es liegen keine Daten darüber vor, ob Choriogonadotropin alfa in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs- tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist davon auszugehen, dass Ovitrelle keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Vergleichsstudien mit verschiedenen Dosierungen von Ovitrelle wurden folgende Nebenwirkungen mit Ovitrelle dosisabhängig in Verbindung gebracht: OHSS, Erbrechen und Übelkeit. Ein OHSS trat bei etwa 4 % der mit Ovitrelle behandelten Patientinnen auf. Ein schwerwiegendes OHSS wurde bei weniger als 0,5 % der Patientinnen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Reizbarkeit, Unruhe

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Thromboembolien, gewöhnlich mit schwerwiegendem OHSS assoziiert

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Übelkeit, Unterleibsschmerzen
Gelegentlich: Diarrhö

Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes

Sehr selten: Leichte reversible Hautreaktionen in Form von Hautausschlag

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: OHSS leichten oder mittleren Schweregrades
Gelegentlich: Schwerwiegendes OHSS, Schmerzen in den Brüsten

Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle.

Extrauterin gravidität, Torsion der Ovarien und andere Komplikationen, die bei Patientinnen nach hCG-Anwendung berichtet wurden, werden als Begleiterscheinungen der assistierten Reproduktionstechniken angesehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Ovitrelle sind nicht bekannt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass eine Überdosis Ovitrelle ein OHSS auslösen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA08

Wirkmechanismus

Ovitrelle ist ein Arzneimittel, das Choriogonadotropin alfa enthält, welches durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. Es hat die gleiche Aminosäuresequenz wie urinäres hCG. Choriogonadotropin bindet in ovariellen Thekazellen (und Granulosa-zellen) an den transmembranen LH/CG-Rezeptor, an den auch Luteinisierendes Hormon bindet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamische Hauptwirkung bei Frauen ist die Fortsetzung der Meiose der Oozyten, Auslösung des Follikelsprunges (Ovulation), Bildung des Corpus luteum und die Produktion von Progesteron und Estradiol durch das Corpus luteum.

Bei Frauen wirkt Choriogonadotropin als Ersatz für den endogenen Peak des luteinisierenden Hormons, welcher die Ovulation auslöst.

Ovitrelle wird angewendet, um die abschließende Follikelreifung und frühe Luteinisierung nach der Anwendung von Arzneimitteln, die das Follikelwachstum stimulieren, auszulösen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Vergleichsstudien erwies sich für die Induktion der abschließenden Follikelreifung und frühen Luteinisierung bei Methoden der assistierten Reproduktion die Verabreichung einer Dosis von 250 Mikrogramm Ovitrelle als genauso wirksam wie 5.000 I.E. und 10.000 I.E. urinäres hCG. Für die Ovulationsinduktion war eine Dosis von 250 Mikrogramm Ovitrelle genauso wirksam wie 5.000 I.E. urinäres hCG.

Bislang fanden sich keine Anzeichen von Antikörperbildung auf Ovitrelle beim Menschen. Eine wiederholte Ovitrelle-Exposition wurde nur bei männlichen Patienten untersucht. Die klinischen Untersuchungen bei Frauen für die Indikation der Methoden



der assistierten Reproduktion und Anovulation waren auf einen Behandlungszyklus beschränkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung wird Choriongonadotropin alfa mit einer Verteilungshalbwertszeit von 4,5 Stunden im Extrazellulärraum verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady State liegt bei 6 Litern. Die Gesamtklearance beträgt 0,2 l/h. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Choriongonadotropin alfa anders metabolisiert oder ausgeschieden wird als endogenes hCG.

Nach subkutaner Anwendung wird Choriongonadotropin alfa mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 30 Stunden aus dem Körper eliminiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 40 %.

Eine Vergleichsstudie zwischen der Darreichungsform als gefriergetrocknetes Pulver und der Darreichungsform als Injektionslösung wies Bioäquivalenz beider Darreichungsformen nach.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zum kanzerogenen Potenzial wurden nicht durchgeführt. Dies ist vertretbar in Anbetracht der Proteinnatur des Wirkstoffs und des negativen Testergebnisses bei Untersuchungen zur Genotoxizität.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Methionin
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Poloxamer 188
Phosphorsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
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

2 Jahre.
Nach dem Öffnen sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3-ml-Patrone (Typ I Glas mit einem Gummistopfen aus Bromobutyl-Gummi und einer

Aluminiumbördelkappe mit Bromobutyl-Gummi), vormontiert in einem Fertigpen. Ein Fertigpen enthält 0,5 ml Injektionslösung.
Packing mit 1 Fertigpen und 1 Injektionsnadel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe die im Umkarton mitgelieferten „Hinweise zur Anwendung“.

Nur klare, partikelfreie Lösung darf appliziert werden. Jede Nadel und jeder Pen darf nur einmal verwendet werden.

Nur solche Patientinnen sollten sich Ovitrelle selbst verabreichen, die entsprechend geschult wurden und die die Möglichkeit haben, ärztlichen Rat einzuholen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/165/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Februar 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt