

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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) Folitropin alfa*.

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

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

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

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

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.
- Ovuleap 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

- Ovuleap 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

Besondere Anforderungen

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

Dosierung

Die Dosisempfehlungen für Folitropin alfa entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen von Folitropin 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 Folitropin 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 Folitropin 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)

Folitropin 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 Folitropin-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. Alter-

nativ 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. Folitropin 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 Folitropin-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 Folitropin 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. Folitropin alfa pro Tag verabreicht. Danach wird die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst.

Die Erfahrungen mit IVF zeigen, dass im Allgemeinen die Erfolgchancen 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 Folitropin alfa zusammen mit Lutropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graaf'schen Follikels, aus dem nach Gabe von hCG die Eizelle freigesetzt wird. Folitropin 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 indi-

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml/450 I.E./0,75 ml/900 I.E./1,5 ml Injektionslösung



viduellen 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 Folllitropin 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 keine relevante Einsatzmöglichkeit von Folllitropin alfa bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Folllitropin alfa bei älteren Patienten ist nicht erwiesen.

Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Ovaleap wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von Ovalap muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nur solche Patienten sollten sich Ovalap selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Da die Ovalap-Mehrfachdosis-Patrone für mehrere Injektionen vorgesehen ist, sollten die Patienten klare Anweisungen erhalten, um einen Fehlgebrauch der zur Mehrfachanwendung bestimmten Darreichungsform zu vermeiden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Folllitropin 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

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 Folllitropin 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 Folllitropin 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 Hyper-

prolaktinämie 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 Folllitropin-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 Folllitropin 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 37,5–75 I.E. erfolgen.

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

Ovariell 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 Folliotropin-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 (Barriere-methoden) 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 Ovulations-induktion 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 Folliotropin alfa/hCG nicht an. Folliotropin 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.

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 Folliotropin 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 Folliotropin alfa erforderlich sein kann, um eine adäquate ovarielle Reaktion zu erzielen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher bei einer Folliotropin-alfa-Therapie nicht beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Ovalleap während einer Schwangerschaft. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (weniger als 300 ausgetragene Schwangerschaften) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Folliotropin 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 Folliotropin 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, Bluteruss, 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, für gewöhnlich in Zusammenhang mit einem schweren OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben:

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.

Behandlung von Frauen

Siehe Tabelle 1

Behandlung von Männern

Siehe Tabelle 2

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 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 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 in Bezug auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesenermaßen dem Referenzarzneimittel GONAL-f ähnlich ist (*biosimilar*). Ausführlichere Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <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

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Frauen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten	Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Sehr selten	Thromboembolien, gewöhnlich in Zusammenhang mit einem schweren OHSS (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Sehr selten	Exazerbation oder Verstärkung von Asthma
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	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
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Männern

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

LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

In klinischen Studien mit GONAL-F, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen der ART (siehe 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 Behand-

lungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

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

Tabelle 3: Ergebnisse von Studie GF 8407 (randomisierte Studie im Parallelgruppen-design 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).		

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

2 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 Präparat 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

Patrone (Typ-I-Glas) mit einem Gummikolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit Septum (Brombutylgummi); sie enthält 0,5 ml Lösung (Ovaleap 300 I.E./0,5 ml Injektionslösung), 0,75 ml Lösung (Ovaleap 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung) bzw. 1,5 ml Lösung (Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung).

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

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml Injektionslösung
Ovaleap 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung
Packinggröße mit 1 Patrone und 10 Injektionsnadeln

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

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.

10. STAND DER INFORMATION

September 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