

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ovitrelle 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 250 Mikrogramm Choriogonadotropin alfa* (entspricht etwa 6.500 I.E.) in 0,5 ml Lösung.

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

Sonstige Bestandteile: 27,3 mg Mannitol, 0,05 mg Poloxamer 188, 0,1 mg L-Methionin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung ist $7,0 \pm 0,3$. Die Osmolarität beträgt 250–400 mosm/l.

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 Frauen: Ovitrelle wird verabreicht, um die Ovulation und Luteinisierung bei anovulatorischen oder oligo-ovulatorischen Frauen nach der Stimulation des Follikelwachstums auszulösen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Ovitrelle ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

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

Dosierung

Die Höchstdosis beträgt 250 Mikrogramm. Folgende Dosierungsschemata sind anzuwenden:

- Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine assistierte Reproduktion wie In-vitro-Fertilisation (IVF) unterziehen:
Eine Fertigspritze Ovitrelle (250 Mikrogramm) wird 24 bis 48 Stunden nach der letzten Verabreichung eines follikelstimulierenden Hormon-(FSH-) oder humanen Menopausengonadotropin-(hMG-)Präparates angewendet, wenn die optimale Stimulation des Follikelwachstums erreicht ist.

• *Anovulatorische oder oligo-ovulatorische Frauen:*

Eine Fertigspritze Ovitrelle (250 Mikrogramm) wird 24 bis 48 Stunden nach Erreichen der optimalen Stimulation des Follikelwachstums angewendet. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von Ovitrelle und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

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 bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Choriogonadotropin alfa oder einen der sonstigen Bestandteile von Ovitrelle,
- 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.

Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Bei Patientinnen, die sich einer ovariellen Stimulation unterziehen, besteht ein erhöh-

tes Risiko für die Entstehung eines OHSS aufgrund multifollikulärer Entwicklung.

Ein ovarielles Überstimulationssyndrom 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.

Extrateringravidität

Da bei unfruchtbaren Frauen, die sich einer ART und insbesondere einer IVF unterziehen, häufig eine Anomalie der Tuben vorliegt, kann die Inzidenz von Extrateringraviditäten erhöht sein. Daher ist es wichtig, eine

Ovitrelle 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

intrauterine Schwangerschaft durch eine frühzeitige Ultraschalluntersuchung zu bestätigen und die Möglichkeit einer Extrauterin-Gravidität 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 Urintests

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 Interaktionsstudien 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 über die Muttermilch ausgeschieden wird.

Fertilität

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

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

Es ist davon auszugehen, dass Ovitrelle keinen oder vernachlässigbaren 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 schwerwiegender OHSS wurde bei weniger als 0,5% der Patientinnen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische 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, Unterleibschmerzen
Gelegentlich: Diarrhö

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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 Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle.

Extrauterin-Gravidität, Torsion der Ovarien und andere Komplikationen, die bei Patientinnen nach hCG-Anwendung berichtet wur-

den, werden als Begleiterscheinungen der assistierten Reproduktionstechniken angesehen.

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 EIGENSCHAFTEN

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 Granulosazellen) 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 Unbedenklichkeit

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 Choriogonadotropin alfa mit einer Verteilungshalbwertszeit von 4,5 Stunden im Extrazellularraum verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady State liegt bei 6 Litern. Die Gesamtklearance beträgt 0,2 l/h. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Choriogonadotropin alfa

andere metabolisiert oder ausgeschieden wird als endogenes hCG.

Nach subkutaner Anwendung wird Chorionadotropin 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 Proteinatur des Wirkstoffs und des negativen Testergebnisses bei Untersuchungen zur Genotoxizität.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Mannitol
Methionin
Poloxamer 188
Verdünnte Phosphorsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien 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. Stabilitätsuntersuchungen wiesen jedoch eine Haltbarkeit über 24 Stunden bei +2 °C bis 8 °C nach.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren. Vor Ablauf des Verfallsdatums kann die Injektionslösung bei 25 °C oder Temperaturen darunter für maximal 30 Tage auch ohne weitere Kühlung aufbewahrt werden. Wenn sie innerhalb dieser 30 Tage nicht benutzt wird, muss die Lösung verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Injektionslösung befinden sich in einer Fertigspritze (Typ I Glas) mit einer Kanüle aus rostfreiem Stahl und einem Spritzenkolben aus Kunststoff mit einem Gummistopfen aus Halobutyl-Gummi. Packung mit 1 Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur klare, partikelfreie Lösung darf appliziert werden.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E 14 9TP
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/00/165/007

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Erstzulassung: 2. Februar 2001
Letzte Verlängerung: 2. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2011

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin