

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 assistierte Reproduktionstechniken (ART) 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 assistierte Reproduktionstechniken (ART) 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 Menopausengonadotropin-(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-

tientin 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 mit einem polyzystischen Ovarialsyndrom zusammenhängen,
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache,
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom.
- aktiven thromboembolischen Erkrankungen,

Ovitrelle darf nicht bei Zuständen angewendet werden, bei denen kein wirksames Ansprechen erreicht werden kann, wie z.B. bei

- primärer 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

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, Nebennierenrindensuffizienz, 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)

Ein gewisses Ausmaß einer Vergrößerung der Ovarien ist eine erwartete Auswirkung einer kontrollierten ovariellen Stimulation. Diese tritt häufiger bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom auf und bildet sich gewöhnlich ohne Behandlung zurück.

Im Gegensatz zu der unproblematischen Vergrößerung der Ovarien ist OHSS eine Erkrankung, die sich in unterschiedlichen Schweregraden manifestieren kann. Sie umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualhormonspiegel im Serum und eine Zunahme der Gefäßpermeabilität, die zu einer Ansammlung von Flüssigkeit in Peritoneum, Pleurahöhle und in seltenen Fällen in der Perikardhöhle führen kann.

Ein leichtes OHSS kann Unterleibsschmerzen, abdominale Beschwerden und Distension sowie vergrößerte Ovarien umfassen. Mittelschweres OHSS kann zusätzlich Übelkeit, Erbrechen, im Ultraschall erkennbarer Ascites oder eine deutliche Vergrößerung der Ovarien verursachen.

Ein schwerwiegendes OHSS umfasst darüber hinaus Symptome wie z.B. eine starke Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe oder Oligurie. Eine klinische Untersuchung kann Symptome wie z.B. Hypovolämie, Hämokonzentration, Elektrolyt-Ungleichgewichte, Ascites, Pleuraergüsse oder akute Lungenprobleme aufzeigen. In sehr seltenen Fällen kann ein schwerwiegendes OHSS durch Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, wie z.B. Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall oder Herzinfarkt, kompliziert werden.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von OHSS sind u.a. junges Lebensalter, geringe Körpermasse, polyzystisches Ovarialsyndrom, höhere Dosen exogener Gonadotropine, hohe absolute oder schnell ansteigende Östradiolspiegel im Serum und frühere OHSS-Episoden, sowie eine hohe Anzahl sich in ART-Zyklen entwickelnder Ovarialfollikel und Oozyten.

Die Einhaltung der empfohlenen Dosierung von Ovitrelle und des empfohlenen Behandlungsschemas kann die Gefahr einer ovariellen Überstimulation minimieren. Eine sonographische Überwachung der Stimulationszyklen sowie Messungen der Östradiolspiegel werden empfohlen, um Risikofaktoren frühzeitig zu identifizieren.

Es gibt Hinweise dafür, dass hCG bei der Auslösung von OHSS eine wichtige Rolle spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und länger andauernd sein kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Bei Auftreten von Symptomen einer ovariellen Überstimulation wird daher empfohlen, kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder Barrieremethoden zur Verhütung anzuwenden.

Da sich ein OHSS schnell (innerhalb von 24 Stunden) oder über mehrere Tage zu einem ernstesten medizinischen Notfall entwickeln kann, sollten die Patientinnen für mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe beobachtet werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS bildet sich gewöhnlich spontan zurück. Beim Auftreten eines schwerwiegenden OHSS wird empfohlen, die Behandlung mit Gonadotropin abzubrechen und die Patientin in ein Krankenhaus einzuweisen und entsprechend zu behandeln.

Mehrlingsschwangerschaften
Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften und -geburten im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Den Großteil der Mehrlingsschwangerschaften machen Zwillinge aus. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere höhergradige, können ein erhöhtes Risiko für die Mutter und ein erhöhtes Geburtsrisiko darstellen.

Um das Risiko einer höhergradigen Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird eine sorgfältige Überwachung der Ovarien empfohlen. Bei Patientinnen, die sich einer ART unterziehen, hängt das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft vorwiegend von der Anzahl der eingesetzten Embryos, deren Qualität und vom Alter der Patientin ab.

Schwangerschaftsverlust
Die Inzidenz eines Schwangerschaftsverlustes durch Fehlgeburt oder Abort ist bei Patientinnen höher, die sich einer Stimulation des Follikelwachstums zur Einleitung der Ovulation oder einer ART unterziehen, als nach einer natürlichen Empfängnis.

Eileiterschwangerschaft
Bei Frauen mit einer Tubenerkrankung in der Vorgeschichte besteht ein erhöhtes Risiko einer Eileiterschwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft auf eine spontane Empfängnis oder Fertilitätsbehandlungen zurückzuführen ist. Die Prävalenz einer Eileiterschwangerschaft nach ART war Berichten zufolge in dieser Population höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Kongenitale Missbildungen
Die Prävalenz 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 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 er-

höhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse mit sich bringen.

Tumoren der Geschlechtsorgane
Es liegen Berichte sowohl über gut- als auch bösartige Ovarial- und andere Tumoren der Geschlechtsorgane bei Frauen vor, die sich mehrfachen Infertilitätsbehandlungen unterzogen haben. Es steht noch nicht fest, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei unfruchtbaren Frauen erhöht.

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.

Natriumgehalt
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. Erfahrungen mit einer begrenzten Anzahl von exponierten Schwangeren deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. 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 Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In klinischen Vergleichsstudien mit verschiedenen Dosierungen von Ovitrelle wurde ein OHSS mit Ovitrelle dosisabhängig in Verbindung gebracht. 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 Hautausschlag, anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen

Gefäßkrankungen
Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von einem OHSS)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich: Abdominale Beschwerden, Diarrhö

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufig: OHSS leichten oder mittleren Schweregrades
Gelegentlich: Schwerwiegendes OHSS

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle.

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 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 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 bin-

det 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 assistierten Reproduktionstechniken 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 ART 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 Gesamtclearance beträgt 0,2 l/h. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Choriogonadotropin alfa anders metabolisiert oder ausgeschieden wird als endogenes hCG.

Nach subkutaner Anwendung wird Choriogonadotropin 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 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 Fertipen. Ein Fertipen enthält 0,5 ml Injektionslösung.
Packung mit 1 Fertipen und 2 Injektionsnadeln (eine Ersatznadel).

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 Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

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

Oktober 2021
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt