Theramex
For Women, For Health

Ovaleap Injektionslösung

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 bis 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.

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
Klinische Untersuchungen von Follitropin alfa zeigen, dass die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung individuell angepasst werden müssen, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren und um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

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.

In den Zulassungsstudien wurde die Therapie mit einem üblichen Schema von 75 bis 150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis wurde um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich war.

In der klinischen Praxis wird die Anfangsdosis üblicherweise individuell anhand der klinischen Merkmale der Patientin wie Marker der ovariellen Reserve, Alter und Body-Mass-Index sowie, falls zutreffend, anhand einer früheren ovariellen Reaktion auf die ovarielle Stimulation festgelegt.

Anfangsdosis
Die Anfangsdosis kann schrittweise angepasst werden, entweder (a) niedriger als 75 I.E. pro Tag, wenn aufgrund des klinischen Profils der Patientin (Alter, Body-Mass-Index, ovarielle Reserve) eine überschießende ovarielle Reaktion in Bezug auf die Anzahl der Follikel zu erwarten ist; oder (b) höher als 75 bis zu maximal 150 I.E. pro Tag, wenn eine geringe ovarielle Reaktion zu erwarten ist.
Das Ansprechen der Patientin ist genau zu überwachen, indem Größe und Anzahl der Follikel im Ultraschall und/oder der Östrogenspiegel gemessen werden.

Dosisanpassungen
Spricht eine Patientin nicht angemessen an (entweder geringe oder überschießende ovarielle Reaktion), sollte die Fortsetzung dieses Behandlungszyklus gemäß der ärztlichen Standardbehandlung bewertet und gehandhabt werden. Bei geringem Ansprechen sollte die Tagesdosis 225 I.E. FSH nicht überschreiten.

Bei ärztlich eingeschätzter 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.

Endreifung der Follikel
Nach erfolgreicher ovarieller Stimulation werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5 000 bis 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 durchgeführt werden.

Stimulationstherapie zur Erreichung einer mehrfachen Follikelreifung bei Frauen vor In-vitro-Fertilisation oder anderen ART-Methoden
In den Zulassungsstudien begann die Behandlung für die Superovulation gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. Follitropin alfa.

In der klinischen Praxis wird die Anfangsdosis üblicherweise individuell anhand der klinischen Merkmale der Patientin wie Marker der ovariellen Reserve, Alter und Body-Mass-Index sowie, falls zutreffend, anhand einer früheren ovariellen Reaktion auf die ovarielle Stimulation festgelegt.

Anfangsdosis
Wenn eine geringe ovarielle Reaktion erwartet wird, kann die Anfangsdosis schrittweise auf nicht mehr als 450 I.E. täglich angepasst werden. Umgekehrt kann die Anfangsdosis unter 150 I.E. gesenkt werden, wenn eine überschießende ovarielle Reaktion erwartet wird.
Das Ansprechen der Patientin ist weiterhin genau zu überwachen, indem Größe und Anzahl der Follikel im Ultraschall und/oder der Östrogenspiegel gemessen werden, bis eine angemessene Follikelreifung erreicht wurde.
Follitropin alfa kann entweder allein oder, um einer vorzeitigen Luteinisierung vorzubeugen, in Kombination mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Agonisten oder -Antagonisten gegeben werden.

Dosisanpassungen
Spricht eine Patientin nicht angemessen an (entweder geringe oder überschießende ovarielle Reaktion), sollte die Fortsetzung dieses Behandlungszyklus gemäß der ärztlichen Standardbehandlung bewertet und gehandhabt werden. Bei geringem Ansprechen sollte die Tagesdosis 450 I.E. FSH nicht überschreiten.

Endreifung der Follikel
Nach erfolgreicher ovarieller Stimulation werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert, um die Endreifung der Follikel zu induzieren.

Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel
Bei Frauen, die an LH- und FSH-Mangel leiden, ist das Ziel der Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) die Unterstützung der Follikelentwicklung mit anschließender endgültiger Reifung nach Gabe von hCG. Follitropin alfa muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Falls diese Patientin unter Amenorrhoe leidet 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 bis 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 bis 14 Tagen und in Schritten von 37,5 bis 75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 bis 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 intrauterine Insemination oder abhängig von der ärztlichen Einschätzung des Falles ein anderes medizinisch assistiertes Reproduktionsverfahren 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 sollte 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, sofern sie nicht durch ein polyzystisches Ovarialsyndrom bedingt oder unbekannter Ursache sind;
- 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 seitens der Ärzte und des medizinischem Fachpersonals 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 bis 14-tägigen Intervallen und in Schritten von 37,5 bis 75 I.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 junges Alter, fettfreie Körpermasse, polyzystisches Ovarialsyndrom, höhere Dosen exogener Gonadotropine, hohe absolute oder rasch ansteigende Östradiolspiegel im Serum und frühere OHSS-Episoden,. eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel sowie eine hohe Anzahl gewonnener Eizellen in Zyklen mit assistierter Reproduktion (ART).

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 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.

Siehe Tabellen

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 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.

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

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 verfügbar.

Wirkmechanismus

Das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH) werden vom Hypophysenvorderlappen als Reaktion auf GnRH abgesondert und spielen eine komplementäre Rolle bei der Follikelentwicklung und Ovulation. FSH stimuliert die Entwicklung der Ovarialfollikel, während die LH-Wirkung an der Follikelentwicklung, Steroidogenese und Reifung beteiligt ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Verabreichung von r-hFSH sind die Spiegel von Inhibin und Östradiol (E2) erhöht, mit anschließender Induktion der Follikelentwicklung. Der Anstieg des Inhibin-Serumspiegels erfolgt schnell und kann bereits am dritten Tag der r-hFSH-Verabreichung beobachtet werden, während der E2-Spiegel mehr Zeit benötigt und ein Anstieg erst ab dem vierten Tag der Behandlung zu beobachten ist. Nach etwa 4 bis 5 Tagen täglicher r-hFSH-Gabe beginnt das Gesamtfollikelvolumen anzusteigen und der maximale Effekt wird, abhängig vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

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 berück-

sichtigt 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 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.

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Follitropin alfa und Lutropin alfa gibt es keine pharmakokinetische Wechselwirkung.

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellularraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state liegt zwischen 9 und 11 l.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 66 % und die scheinbare terminale Halbwertszeit liegt im Bereich von 24 bis 59 Stunden. Die Dosisproportionalität nach subkutaner Gabe wurde für bis zu 900 IE nachgewiesen. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert und ein Steady-state wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht.

Elimination

Die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Std. und ca. 12 % der applizierten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

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 × 12 mm, 29 G × 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 × 12 mm, 29 G × 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 × 12 mm, 29 G × 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

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

Ovaleap Injektionslösung

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

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

022539-27065-100