

REKOVELLE

M R (F)

Ferring

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 12 mikrogram/0,36 mL
(Klar, färglös lösning)

Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner

Aktiv substans:

Follitropin delta

ATC-kod:

G03GA10

Läkemedel från Ferring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

REKOVELLE injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 12 mikrogram/0,36 mL, 36 mikrogram/1,08 mL och 72 mikrogram/2,16 mL

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-20

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

Indikationer

Kontrollerad ovariell stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (ART) såsom *in vitro*-fertilisering (IVF) eller intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI).

Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte beror på polycystiskt ovariesyndrom

- gynekologiska blödningar av okänd etiologi (se avsnitt Varningar och försiktighet)
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer (se avsnitt Varningar och försiktighet)

I följande situationer är det inte sannolikt att behandlingsresultatet blir gynnsamt och REKOVELLE bör därför inte användas:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av könsorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet

Dosering

Behandling bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsproblem.

Doseringen av REKOVELLE är individanpassad för varje patient för att erhålla ett ovariellt svar som ger gynnsam säkerhets/effektprofil, dvs. syftar till att erhålla ett adekvat antal oocyter och minska insatserna för att förhindra ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). REKOVELLE doseras i mikrogram (se avsnitt Farmakodynamik). Doseringen är specifik för REKOVELLE och mikrogramdosen kan inte tillämpas på andra gonadotropiner.

I den första behandlingscykeln kommer individuell daglig dos att bestämmas baserat på kvinnans koncentration av anti-Müllerskt hormon (AMH) i serum och hennes kroppsvikt. Dosen bör baseras på en nyligen genomförd bestämning av AMH (dvs. inom de senaste 12 månaderna) mätt med följande diagnostiska test: ELECSYS AMH Plus immunanalys från Roche (dvs analys som används i studier under klinisk utveckling) alternativt ACCESS AMH Advanced från Beckman Coulter eller LUMIPULSE G AMH från Fujirebio (se avsnitt Varningar och försiktighet). Den individuella dagliga dosen ska bibehållas under hela stimuleringsperioden. För kvinnor med AMH <15 pmol/l är den dagliga dosen 12 mikrogram, oavsett kroppsvikt. För kvinnor med AMH $\geq$ 15 pmol/l minskar den dagliga dosen från 0,19 till 0,10 mikrogram/kg med ökande AMH-koncentration (tabell 1). Dosen ska avrundas till närmaste 0,33 mikrogram för att matcha doseringsskalan på injektionspennan. Den högsta dagliga dosen i den första behandlingscykeln är 12 mikrogram.

För beräkning av dos för REKOVELLE ska kvinnan vägas utan skor och ytterkläder strax före stimuleringsstart.

Tabell 1 Dosregim

AMH (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	$\geq$ 40
Fast daglig dos med REKOVELLE	12	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,10
	μ g	μ g/kg									

AMH-koncentrationen ska uttryckas i pmol/l och ska avrundas till närmaste heltal. Om AMH-koncentrationen är i ng/ml, bör koncentrationen omvandlas till pmol/l genom att multiplicera med 7,14 (ng/ml x 7,14 = pmol/l) före användning.

μ g: mikrogram

Potentiella "high responders" (patienter med AMH >35 pmol/L) har inte studerats i protokoll där nedreglerande GnRH agonist använts.

Tidpunkt för behandlingsstart med Rekovelle beror på vilken typ av behandlingsprotokoll.

- Används ett protokoll med en gonadotropin-releasing-hormone (GnRH) antagonist, bör behandling med REKOVELLE påbörjas dag 2 eller 3 av menstruationscykeln.
- Används ett protokoll med en nedreglerande GnRH agonist, bör behandling med REKOVELLE påbörjas ungefär 2 veckor efter start av behandling med agonist.

Behandling bör fortsätta tills adekvat follikelutveckling (≥ 3 folliklar ≥ 17 mm) har uppnåtts, vilket i genomsnitt är på den nionde eller den tionde dagen av behandlingen (intervall 5 till 20 dagar). Vid hypofysdesensibilisering orsakad av GnRH-agonist kan en längre stimuleringsduration och därmed en högre totaldos av REKOVELLE vara nödvändig för att uppnå adekvat follikelsvar. En injektion med 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin (hCG) eller 5000 IE administreras för att inducera follikelmognad. Hos patienter med kraftigt ovariellt svar (≥ 25 folliklar ≥ 12 mm) ska behandlingen med REKOVELLE avbrytas och inducering av follikelmognad med hCG bör inte genomföras.

I efterföljande behandlingscykler bör den dagliga dosen av REKOVELLE bibehållas eller ändras enligt patientens ovariella svar i den föregående cykeln. Om patienten hade tillräckligt ovariellt svar i den föregående cykeln utan att utveckla OHSS bör samma dagliga dos av REKOVELLE användas. Om det ovariella svaret var otillräckligt i den föregående cykeln, bör den dagliga dosen av REKOVELLE i den efterföljande cykeln höjas med 25% eller 50%, beroende på omfattningen av observerat svar. Om det ovariella svaret var för kraftigt i den föregående cykeln, bör den dagliga dosen av REKOVELLE i den efterföljande cykeln minskas med 20% eller 33%, beroende på omfattningen av observerat svar. Hos patienter som utvecklade OHSS eller riskerade OHSS i en tidigare cykel, är daglig dos av REKOVELLE för efterföljande cykel 33% lägre än den dos som användes i cykeln där OHSS inträffade eller riskerades. Den högsta dagliga dosen är 24 mikrogram.

Äldre

Det finns ingen relevant användning av REKOVELLE för en äldre population.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik av REKOVELLE hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte specifikt studerats i kliniska studier. Även om data var begränsade indikerar de inte ett behov av en annan dosering av REKOVELLE i denna patientgrupp (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Polycystiskt ovariesyndrom och anovulatoriska störningar

Anovulatoriska patienter med polycystiskt ovariesyndrom har inte studerats. Ovulatoriska patienter med polycystiskt ovariesyndrom har inkluderats i kliniska studier (se avsnitt Farmakodynamik).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av REKOVELLE för en pediatrik population.

Administreringssätt

REKOVELLE är avsett för subkutan administrering, företrädesvis i bukväggen. Den första injektionen bör utföras under direkt medicinsk övervakning. Patienter måste utbildas i hur man använder REKOVELLE injektionspenna och i att utföra injektioner. Självadministrering bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade i injektionsteknik och har tillgång till sjukvårdspersonal.

För instruktioner om administrering med den förfyllda pennan, se bruksanvisning.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namnet och batchnumret på den administrerade produkten registreras tydligt.

REKOVELLE innehåller en potent gonadotrop substans som kan orsaka milda till allvarliga biverkningar och bör endast användas av läkare som är väl förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandlingen är ett tidskrävande åtagande för läkare och övrig vårdpersonal, och det krävs tillgång till adekvata resurser för monitorering. En säker och effektiv användning av REKOVELLE kräver regelbunden övervakning av ovariesvaret med hjälp av ultraljud enbart eller i kombination med mätning av serumnivåerna av estradiol. Dosen av REKOVELLE är individuell för varje patient för att erhålla ett ovariesvar med god säkerhets/effektprofil. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administreringen kan förekomma, med sämre respons på FSH hos vissa patienter och kraftig reaktion hos andra.

Innan behandlingen påbörjas, bör en bedömning göras om parets infertilitet är lämpad för behandling och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Framför allt bör patienten undersökas för hypotyreos och hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Användning av resultat som erhållits med andra analyser än ELECSYS AMH Plus immunanalys från Roche, ACCESS AMH Advanced från Beckman Coulter eller LUMIPULSE G AMH från Fujirebio för dosbestämning av REKOVELLE rekommenderas inte då det för närvarande inte finns någon standardisering av tillgängliga AMH-analyser.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt kan utveckla ovariell förstoring och riskerar att utveckla ovariell hyperstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om rekommenderad dos och rekommenderat administreringssätt följs och om behandlingen noggrant övervakas.

Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos patienter med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling. Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd som kan manifesteras med ökande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssteroider, och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall perikardiska kaviteterna.

Det är viktigt att betona värdet av noggrann och regelbunden kontroll av follikulär utveckling för att minska risken för OHSS. Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, obehag i och uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktökning, dyspné, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokoncentration, elektrolytrubbning, ascites, hemoperitonium, pleuraugjutning, hydrotorax eller akut andnöd. Allvarlig OHSS kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller hjärtinfarkt.

Uttalad ovariell respons på gonadotropinbehandling ger sällan upphov till OHSS om inte hCG administrerats för att inducera follikelmognad. OHSS kan dessutom bli svårare och mer långdragen om graviditet inträffar. Vid ovariell överstimulering är det därför klokt att undvika användning av hCG och råda patienten att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dygn. OHSS kan snabbt (inom

24 timmar till flera dygn) utvecklas till ett allvarligt medicinskt tillstånd. Tidig OHSS kan inträda inom 9 dagar efter inducering av slutgiltig follikelmognad. Sen OHSS kan utvecklas som en konsekvens av hormonella förändringar under graviditeten, sen OHSS inträffar 10 eller fler dagar efter inducering av slutgiltig follikelmognad. På grund av risken att utveckla OHSS bör patienter följas i minst två veckor efter administrering av hCG.

Tromboemboliska händelser

Kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för tromboembolism, såsom egen eller familjär sjukdomshistoria, kraftig övervikt (Body Mass Index $>30 \text{ kg/m}^2$) eller trombofili kan ha en ökad risk för venös eller arteriell tromboembolism under eller efter behandling med gonadotropiner. Behandling med gonadotropiner kan vidare öka risken för försämring eller förekomst av sådana händelser. För dessa kvinnor måste nyttan med gonadotropinadministrering vägas mot riskerna. Det bör emellertid noteras att graviditet i sig liksom OHSS medför en ökad risk för tromboembolism.

Ovariell torsion

Förekomst av ovariell torsion har rapporterats för ART-cykler. Det kan vara förenat med andra riskfaktorer såsom OHSS, graviditet, tidigare bukkirurgi, ovariell torsion i anamnesen, tidigare eller nuvarande ovariecysta och polycystiska äggstockar. Skador på äggstocken på grund av minskad blodtillförsel kan begränsas genom tidig diagnos och omedelbar detorkivering.

Flerbördsgraviditet

Flerbördsgraviditet medför en ökad risk för ogynnsam utgång både för moder och för foster. Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder, även om tvillinggraviditet vid sällsynta tillfällen kan utvecklas från ett embryo. Patienterna bör informeras om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

Missfall

Frekvensen av missfall eller spontanabort är högre hos patienter som genomgår follikelstimulering inför assisterad befruktning än efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinnor med tidigare sjukdom i äggledarna löper risk för ektopisk graviditet oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller efter fertilitetsbehandling. Prevalensen för ektopisk graviditet efter ART har rapporterats vara högre än i den normala populationen.

Tumörer i reproduktionsorganen

Tumörer i ovarier och andra delar av reproduktionssystemet, både benigna och maligna, har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t ex moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Andra medicinska tillstånd

Medicinska tillstånd där graviditet är kontraindicerat bör också utvärderas innan behandling med REKOVELLE inleds.

Nedsatt njur- och leverfunktion

REKOVELLE har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Natriuminnehåll

REKOVELLE innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektion, dvs är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med REKOVELLE. Kliniskt signifikanta interaktioner med andra läkemedel har inte rapporterats och är inte förväntade.

Graviditet

REKOVELLE är inte indicerat under graviditet. Teratogen risk har inte rapporterats efter kontrollerad ovariell stimulering i klinisk användning med gonadotropiner. Det finns inga data från oavsiktlig exponering för REKOVELLE hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet med REKOVELLE i doser över den rekommenderade maximala dosen hos människa (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Amning

REKOVELLE är inte indicerat under amning.

Fertilitet

REKOVELLE är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt Indikationer).

Trafik

REKOVELLE har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna rapporterade under behandling med REKOVELLE är OHSS, huvudvärk, bäckensmärta, illamående samt trötthet. Frekvensen av dessa biverkningar kan minska med upprepade behandlingscykler, som observerats i kliniska studier.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan (tabell 2) visar biverkningarna som upplevts i kliniska studier av patienter som behandlats med REKOVELLE med hjälp av den algoritmbaserade doseringsregimen. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar i pivotala kliniska studier

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)
Psykiska störningar		Humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Sömnhighet Yrsel
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré Kräkning Förstoppning Bukobehag

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	OHSS Bäckensmärtab	OHSS Bäckensmärtab
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Trötthet	

- a Bukobehag inkluderar buksmärtan/oppsväld buk.
- b Bäckensmärtan inkluderar bäckenobehag och smärta i adnexa och livmoder.
- c Obehag i bröst inkluderar bröstsmärta, bröstsvullnad, ömhet i bröstet och/eller smärta i bröstvårta.

Beskrivning av utvalda biverkningar

OHSS är en inneboende risk vid äggstocksstimulering. Gastrointestinala symtom associerade med OHSS inkluderar buksmärtan, bukobehag och oppsväld buk, illamående, kräkning och diarré. Ovariell torsion och tromboemboliska händelser är kända sällsynta komplikationer vid äggstocksstimulering (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Immunogenicitet såsom utveckling av anti-FSH-antikroppar är en potentiell risk vid gonadotropinterapi (se avsnitt Farmakodynamik).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Effekten av en överdos är inte känd men det finns en risk att OHSS kan uppstå (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Den viktigaste effekten av parenteral administrering av FSH är utvecklingen av flera mogna folliklar.

Follitropin delta är ett rekombinant humant FSH. Aminosyrasekvenserna för de två FSH-subenheterna i follitropin delta är identiska med endogena humana FSH-sekvenser. Eftersom follitropin delta produceras i humanceller (PER.C6) skiljer sig glykosyleringsprofilen från follitropin alfa och follitropin beta.

Farmakodynamisk effekt

Efter daglig administrering av lika doser IE av REKOVELLE och follitropin alfa bestämt med bioanalys (Steelman-Pohley-analys) *in vivo* hos råttan, observerades högre ovariesvar (dvs. estradiol, inhibin B och follikulär volym) hos patienter efter administrering av REKOVELLE jämfört med follitropin alfa. Eftersom bioanalys på råttan eventuellt inte till fullo återspeglar styrkan av FSH i REKOVELLE hos människa, doseras

REKOVELLE i mikrogram och inte i IE. Data från kliniska studier tyder på att en daglig dos på 10,0 [95% CI 9,2; 10,8] mikrogram REKOVELLE ger, för de flesta patienter, ovariesvar nära till det som erhålls med 150 IE/dag follitropin alfa.

Antalet erhållna oocyter ökar med dosen av REKOVELLE och AMH-koncentration i serum. Omvänt, leder ökande kroppsvikt till en minskning av antalet erhållna oocyter (endast kliniskt relevant för doser av REKOVELLE under 12 mikrogram). Resultat av REKOVELLE dosregim visas i avsnitt Dosering.

Klinisk effekt och säkerhet

ESTER-1-studien var en randomiserad, kontrollerad, blindad studie med 1326 IVF/ICSI-patienter i ett GnRH-antagonistprotokoll. Studien jämförde den individualiserade doseringen av REKOVELLE där den dagliga dos en fastställs för varje patient och bibehålls genom stimuleringen utan justeringar (se avsnitt Dosering) med follitropin alfa (filled-by-mass) med en startdos på 11 mikrogram (150 IE) under de första fem dagarna, följt av dosjusteringar från dag 6 av stimuleringen baserad på follikelutveckling. Patienterna var i åldern upp till 40 år och hade regelbundna menstruationscykler som förmodades vara ovulatoriska. Det var obligatoriskt att återföra endast en blastocyst dag 5 med undantag för patienter 38-40 år hos vilka inga blastocyster av god kvalitet fanns tillgängliga, i dessa fall återfördes två blastocyster. De två co-primära effektmått var graviditetsfrekvens och implantationsfrekvens i färsk cykel, definierat som minst ett intrauterint livskraftigt foster 10-11 veckor efter återförande respektive antal intrauterina livsdugliga foster 10-11 veckor efter återförande dividerat med antalet återförda blastocyster.

Studien visade att REKOVELLE var minst lika effektivt som follitropin alfa beträffande graviditetsfrekvens och implantationsfrekvens som visas i tabell 3.

Tabell 3 Graviditetsfrekvens och implantationsfrekvens under pågående cykel i ESTHER-1-studien

	REKOVELLE individualiserad dosregim (N=665)	Follitropin alfa (N=661)	Differens [95% CI]
Graviditetsfrekvens	30,7%	31,6%	-0,9% [-5,9%; 4,1%]
Implantationsfrekvens	35,2%	35,8%	-0,6% [-6,1%; 4,8%]

Population: Alla randomiserade och exponerade

Påverkan av AMH-baserad dosering av REKOVELLE bedömdes även i sekundära endpoints, såsom ovariesvar och riskhantering av OHSS.

I den totala studiepopulationen var det genomsnittliga antalet erhållna oocyter $10,0 \pm 5,6$ med REKOVELLE (N=636) i den individualiserade doseringsregimen och $10,4 \pm 6,5$ med follitropin alfa (N=643) vid en startdos på 150 IE följt av dosjusteringar.

Bland patienter med AMH ≥ 15 pmol/l var ovariesvaret med REKOVELLE (N=355) och follitropin alfa (N=353) följande: medelantal erhållna oocyter $11,6 \pm 5,9$ respektive $13,3 \pm 6,9$ och andelen patienter med ≥ 20 äggceller 10,1% (36/355) respektive 15,6% (55/353).

Hos ovulatoriska patienter med polycystiskt ovariesyndrom som genomgår en GnRH antagonistcykel, var förekomsten av tidig måttlig/svår OHSS och/eller förebyggande insatser för tidig OHSS 7,7% med REKOVELLE och 26,7% med follitropin alfa.

I en kontrollerad studie som utvärderade det ovariella svaret med individualiserad REKOVELLE-dosering hos patienter med AMH ≤ 35 pmol/l var det genomsnittliga antalet oocyter $11,1 \pm 5,9$ i en GnRH-agonistcykel (N=202) jämfört med $9,6 \pm 5,5$ i en GnRH-antagonistcykel (N=204), och den genomsnittliga varaktigheten av stimulering med REKOVELLE var $10,4 \pm 1,9$ dagar i en GnRH-agonistcykel jämfört med $8,8 \pm 1,8$ dagar i en GnRH-antagonistcykel.

Säkerhet - immunogenicitet

Anti-FSH-antikroppar mättes före dosering och efter dosering hos patienter som genomgick upp till tre upprepade behandlingscykler med REKOVELLE (665 patienter i cykel 1 i ESTER-1-studien samt 252 patienter i cykel 2 och 95 patienter i cykel 3 i ESTHER-2-studien). Förekomsten av anti-FSH-antikroppar efter behandling med REKOVELLE var 1,1% i cykel 1, 0,8% i cykel 2 och 1,1% i cykel 3. Detta liknade förekomsten av befintliga anti-FSH-antikroppar före exponering för REKOVELLE i cykel 1 vilket var 1,4%, och var jämförbart med förekomsten av anti-FSH-antikroppar efter behandling med follitropin alfa. Hos alla patienter med anti-FSH-antikroppar var titern odetekterbar eller mycket låg och utan neutraliserande förmåga. Upprepad behandling med REKOVELLE av patienter med befintliga eller behandlingsinducerade anti-FSH-antikroppar ökade inte antikroppstitern, förknippades inte med minskat ovarierellt svar och framkallade inte immunrelaterade biverkningar.

Erfarenhet från kliniska studier med REKOVELLE i protokoll med GnRH-agonist är begränsad.

Farmakokinetik

Den farmakokinetiska profilen för REKOVELLE har undersökts hos friska kvinnliga försökspersoner och hos IVF/ICSI-patienter som genomgår kontrollerad ovariell stimulering. Efter upprepade daglig subkutan administrering uppnår REKOVELLE steady-state inom 6 till 7 dagar med en tre gånger högre koncentration jämfört med koncentrationen efter den första dosen. Cirkulerande nivåer av REKOVELLE är omvänt relaterade till kroppsvikten, vilket stöder individualiserad dosering baserad på kroppsvikt. Follitropin delta leder till större exponering än follitropin alfa.

Absorption

Efter daglig subkutan administrering av REKOVELLE är tiden till maximal serumkoncentration 10 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är ca 64%.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är cirka 25 l efter subkutan administrering och distributionsvolymen vid steady-state är 9 l efter intravenös administrering. Exponering för REKOVELLE ökar proportionellt med dos en inom det terapeutiska dosintervallet.

Eliminering

Efter subkutan administrering är skenbar clearance av follitropin delta 0,6 l/h och efter intravenös administrering är clearance 0,3 l/h. Den terminala elimineringshalveringstiden efter en enstaka subkutan administrering är 40 timmar och efter upprepade subkutan administrering 28 timmar. Skenbar clearance för follitropin delta är låg, det vill säga 0,6 l/h efter upprepade subkutan administrering, vilket leder till hög exponering. Follitropin delta förväntas elimineras på samma sätt som andra follitropiner, dvs. huvudsakligen via njurarna. Fraktionen av follitropin delta som utsöndrades oförändrad i urinen uppskattades till 9%.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa. Överdoser av follitropin delta resulterade i farmakologiska eller överdrivna

farmakologiska effekter. Follitropin delta hade en negativ effekt på fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råtta när det administrerades i doser $\geq 0.8 \mu\text{g/kg/dag}$, vilket är över den rekommenderade maximala dosen för människa. Dessa iakttagelser är av begränsad klinisk betydelse för REKOVELLE.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

REKOVELLE 12 mikrogram/0,36 ml injektionsvätska, lösning

En förfylld flerdospenna avger 12 mikrogram follitropin delta* i 0,36 ml lösning

REKOVELLE 36 mikrogram/1,08 ml injektionsvätska, lösning

En förfylld flerdospenna avger 36 mikrogram follitropin delta* i 1,08 ml lösning

REKOVELLE 72 mikrogram/2,16 ml injektionsvätska, lösning

En förfylld flerdospenna avger 72 mikrogram follitropin delta* i 2,16 ml lösning

En ml lösning innehåller 33,3 mikrogram follitropin delta*

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (FSH) framställt i humanceller (PER.C6) med rekombinant DNA-teknik.

Förteckning över hjälpämnen: Fenol, polysorbat 20, L-metionin, natriumsulfatdekahydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat, koncentrerad fosforsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

follitropin delta

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Even though biomolecules, such as vaccines and hormones, are exempted they should still be regarded as biologically active.
Risk of environmental impact cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Under användning: 28 dagar vid förvaring vid högst 25 °C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

REKOVELLE kan tas ut ur kylskåpet, utan att kylas igen, och förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader inklusive perioden efter första injektionen. Därefter måste den kasseras.

Särskilda anvisningar för destruktion

Lösningen ska ej användas om den innehåller partiklar eller om den är grumlig.

Bruksanvisningen för pennan måste följas. Kasta använda nålar direkt efter injektionen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Klar, färglös lösning med pH 6,0-7,0

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 12 mikrogram/0,36 mL Klar, färglös lösning
1 styck förfylld injektionspenna, 542:22, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 36 mikrogram/1,08 mL Klar, färglös lösning
1 styck förfylld injektionspenna, 1530:15, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 72 mikrogram/2,16 mL Klar, färglös lösning
1 styck förfylld injektionspenna, 3012:06, (F)