

## REKOVELLE

▼ M R EF

### Ferring

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 12 mikrogram/0,36 mL (Tillhandahålls för närvarande ej) (Klar, färglös lösning med pH 6,0-7,0)

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.*

Texten är baserad på produktresumé: 2017-05-18.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

## Indikationer

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

Det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med REKOVELLE från GnRH-agonistprotokoll.

## Kontraindikationer

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

- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

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.

### Dosering

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. 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 från Roche: ELECSYS AMH Plus immunanalys. 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 ≥ 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 | ≥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 |
|                               | µg  | µg/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.

µg: mikrogram

Behandling med REKOVELLE bör påbörjas dag 2 eller 3 av menstruationscykeln och fortsätta tills adekvat follikelutveckling (≥3 folliklar ≥17 mm) har uppnåtts, vilket i genomsnitt är på den nionde dagen av

behandlingen (intervall 5 till 20 dagar). En injektion med 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin (hCG) eller 5000 IE administreras för att inducera follikelmognad. Hos patienter med kraftigt ovariellt svar ( $\geq 25$  folliklar  $\geq 12$  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 minska 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.

#### *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.

#### *Polycystiskt ovariesyndrom och anovulatoriska störningar*

Anovulatoriska patienter med polycystiskt ovariesyndrom har inte studerats. Ovulatoriska patienter med polycystiskt ovariesyndrom har inkluderats i kliniska studier.

#### *Äldre*

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

#### *Pediatrik population*

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

#### *Administreringssätt*

Ampullen är konstruerad för att användas tillsammans med REKOVELLE injektionspenna.

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 REKOVELLE injektionspenna, se bruksanvisning som medföljer injektionspennan.

## **Varningar och försiktighet**

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 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 administrerings sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas.

#### *Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (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, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitonium, pleurautgjutning, 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. Oftast inträder det efter att hormonbehandlingen har avslutats. Som en konsekvens av hormonella förändringar under graviditeten, kan sen utveckling av OHSS inträffa. På grund av risken för utveckling av OHSS bör patienter följas under åtminstone två veckor efter inducering av slutlig follikelmognad.

#### *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 praktiskt taget "natriumfritt".

## **Interaktioner**

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

## **Graviditet**

Kategori B:3.

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.

## Amning

REKOVELLE är inte indicerat under amning.

## Fertilitet

REKOVELLE är indicerat för användning vid infertilitet.

## Trafik

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

## Biverkningar

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

| Organsystem  | Vanliga<br>( $\geq 1/100$ till $< 1/10$ )                            | Mindre vanliga<br>( $\geq 1/1000$ till $< 1/100$ ) |
|--|--|--|
| Psykiska störningar  |  | Humörsvängningar                                   |
| Centrala och perifera nervsystemet                           | Huvudvärk  | Sömnighet<br>Yrsel                                 |
| Magtarmkanalen   | Illamående   | Diarré<br>Kräkning<br>Förstoppning<br>Bukobehag    |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                           | OHSS<br>bäckensmärta<br>Smärta i adnexa och livmoder<br>Bäckenobehag | Vaginal blödning<br>Bröstmärta<br>Ömhet i bröstet  |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället | Trötthet   |  |

OHSS är en inneboende risk vid äggstocksstimulering. Gastrointestinala symtom associerade med OHSS inkluderar buksmärta, bukobehag och uppsvälld buk, illamående, kräkning och diarré. Ovariell torsion och tromboemboliska händelser är kända sällsynta komplikationer vid äggstocksstimulering.

Immunogenicitet såsom utveckling av anti-FSH-antikroppar är en potentiell risk vid gonadotropinterapi.

### 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, [www.lakemedelsverket.se](http://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.

## 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 råttor, observerades högre ovariesvar (dvs. estradiol, inhibin B och follikulär volym) hos patienter efter administrering av REKOVELLE jämfört med follitropin alfa. Eftersom bioanalys på råttor eventuellt inte till fullo återspeglar styrkan av FSH i REKOVELLE hos människa, doseras REKOVELLE i mikrogram och inte i IE.

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 under "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 dosen fastställs för varje patient och bibehålls genom stimuleringen utan justeringar 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 effektmåten 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<br>individualiserad dosregim<br>(N=665) | Follitropin alfa<br>(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  $\geq 15$  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  $\geq 20$  äggceller 10,1% (36/355) respektive 15,6% (55/353).

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

#### *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.

Det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med REKOVELLE i protokoll med GnRH-agonist.

## **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 dosen 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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa. Överdoseringsstudier av follitropin delta resulterade i farmakologiska eller överdrivna farmakologiska effekter. Follitropin delta hade en negativ effekt på fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor när det administrerades i doser  $\geq 0.8$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ , vilket är över den rekommenderade maximala dosen för människa. Dessa iakttagelser är av begränsad klinisk betydelse för REKOVELLE.

## Innehåll

En förfylld flerdospenna avger 12 mikrogram follitropin delta\* i 0,36 ml lösning, 36 mikrogram follitropin delta\* i 1,08 ml lösning respektive 72 mikrogram follitropin delta\* i 2,16 ml lösning, fenol, Polysorbat 20, L-metionin, natriumsulfatdekahydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat, koncentrerad fosforsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor

En ml lösning innehåller 33,3 mikrogram follitropin delta\*

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

## 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

## Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet under användning: 28 dagar vid förvaring vid högst 25 °C.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen före användning. 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.

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

## Förpackningsinformation

*Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 12 mikrogram/0,36 mL Klar, färglös lösning med pH 6,0-7,0*

*förfylld injektionspenna (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej*

*Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 36 mikrogram/1,08 mL Klar, färglös lösning med pH 6,0-7,0*

*förfylld injektionspenna (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej*

*Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 72 mikrogram/2,16 mL Klar, färglös lösning med pH 6,0-7,0*

*förfylld injektionspenna (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej*