

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REKOVELLE 12 Mikrogramm/0,36 ml Injektionslösung
 REKOVELLE 36 Mikrogramm/1,08 ml Injektionslösung
 REKOVELLE 72 Mikrogramm/2,16 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

REKOVELLE 12 Mikrogramm/0,36 ml Injektionslösung
 Eine Mehrdosen-Patrone enthält 12 Mikrogramm Follitropin delta* in 0,36 ml Lösung.
REKOVELLE 36 Mikrogramm/1,08 ml Injektionslösung
 Eine Mehrdosen-Patrone enthält 36 Mikrogramm Follitropin delta* in 1,08 ml Lösung.
REKOVELLE 72 Mikrogramm/2,16 ml Injektionslösung
 Eine Mehrdosen-Patrone enthält 72 Mikrogramm Follitropin delta* in 2,16 ml Lösung.
 1 ml Lösung enthält 33,3 Mikrogramm Follitropin delta*
 * durch rekombinante DNA-Technologie in humanen Zelllinien (PER.C6) hergestelltes rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (FSH).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).
 Klare und farblose Lösung mit einem pH-Wert von 6,0–7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrollierte ovarielle Stimulation zur Entwicklung multipler Follikel bei Frauen, die sich einer assistierten Reproduktionstechnik (ART) wie der *in vitro*-Fertilisation (IVF) oder der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) unterziehen.
 Es gibt aus klinischen Studien keine Erfahrung mit REKOVELLE im langen GnRH-Agonisten-Protokoll (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrungen in der Behandlung von Fertilitätsstörungen hat.

Dosierung
 Die Dosierung von REKOVELLE erfolgt individuell für jede Patientin, um eine ovarielle Reaktion, die ein günstiges Sicherheits-/Wirksamkeitsprofil aufweist, zu erzielen. Ziel ist es, eine adäquate Anzahl gewonnener Eizellen zu erhalten und die Maßnahmen zur Vermeidung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) zu reduzieren. REKOVELLE wird in Mikrogramm dosiert (siehe Abschnitt 5.1). Das Dosierungsschema gilt speziell für REKOVELLE. Die Dosis in Mikrogramm kann nicht auf andere Gonadotropine übertragen werden.

Für den ersten Behandlungszyklus wird die individuelle Tagesdosis auf Basis der Konzentration des Anti-Müller-Hormons (AMH) im Serum der Frau und des Körpergewichts der Frau bestimmt. Die Dosierung erfolgt auf Basis eines kürzlich bestimmten AMH-Spiegels (innerhalb der vergangenen 12 Monate) mit dem diagnostischen Test ELECSYS AMH Plus Immunoassay von Roche (siehe Abschnitt 4.4). Die individuelle Tagesdosis muss während der gesamten Stimulationsperiode beibehalten werden. Für Frauen mit einem AMH-Spiegel von < 15 pmol/l beträgt die Tagesdosis unabhängig vom Körpergewicht 12 Mikrogramm. Für Frauen mit einem AMH-Spiegel von ≥ 15 pmol/l nimmt die Tagesdosis mit steigendem AMH-Spiegel von 0,19 bis 0,10 Mikrogramm/kg ab (Tabelle 1). Die Dosis muss auf die nächsten 0,33 Mikrogramm gerundet werden, die der Dosierungsskala auf dem Injektionspen entsprechen. Die Tageshöchstdosis für den ersten Behandlungszyklus beträgt 12 Mikrogramm.

Für die Berechnung der REKOVELLE-Dosis ist das Körpergewicht ohne Schuhe und Oberbekleidung unmittelbar vor Beginn der Stimulation zu bestimmen.

Siehe untenstehende Tabelle 1

Die Gabe von REKOVELLE sollte am 2. oder 3. Tag nach Einsetzen der Menstruationsblutung begonnen und so lange fortgesetzt werden, bis eine adäquate Follikelentwicklung (≥ 3 Follikel ≥ 17 mm) erreicht wurde. Dies ist durchschnittlich bis zum neunten Behandlungstag der Fall (innerhalb von 5 bis 20 Tagen). Es wird eine einmalige Injektion von 250 Mikrogramm rekombinantem humanen Choriongonadotropin (hCG) bzw. 5.000 I.E. hCG gegeben, um die abschließende Follikelreifung auszulösen. Bei Patientinnen mit übermäßiger ovarieller Reaktion (> 25 Follikel ≥ 12 mm) muss die Be-

handlung mit REKOVELLE beendet werden, und die Auslösung der abschließenden Follikelreifung mit hCG wird nicht durchgeführt.

Bei nachfolgenden Behandlungszyklen ist die Tagesdosis von REKOVELLE beizubehalten oder entsprechend der ovariellen Reaktion der Patientin im vorangegangenen Zyklus anzupassen. Wenn die ovarielle Reaktion der Patientin im vorangegangenen Zyklus adäquat war, ohne dass sich ein OHSS entwickelte, ist die gleiche Tagesdosis von REKOVELLE zu verwenden. Im Falle einer nicht ausreichenden ovariellen Reaktion im vorangegangenen Zyklus ist die Tagesdosis von REKOVELLE im nachfolgenden Zyklus um 25 % oder 50 %, je nach festgestellter Reaktion, zu erhöhen. Im Falle einer zu starken ovariellen Reaktion im vorangegangenen Zyklus ist die Tagesdosis von REKOVELLE im nachfolgenden Zyklus um 20 % oder 33 %, je nach festgestellter Reaktion, zu reduzieren. Bei Patientinnen, bei denen es in einem früheren Zyklus zu einem OHSS gekommen ist oder das Risiko eines OHSS bestand, ist die Tagesdosis von REKOVELLE im nachfolgenden Zyklus 33 % niedriger als die Dosis, die im Zyklus verwendet wurde, in dem ein OHSS auftrat oder das Risiko eines OHSS bestand. Die Tageshöchstdosis beträgt 24 Mikrogramm.

Patientinnen mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von REKOVELLE wurden bei Patientinnen mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung in klinischen Studien nicht gezielt untersucht. Die vorliegenden begrenzten Daten zeigen keine Notwendigkeit für ein abweichendes Dosierungsschema für REKOVELLE in dieser Patientengruppe (siehe Abschnitt 4.4).

Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom und anovulatorischen Störungen

Anovulatorische Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom wurden nicht untersucht. Ovulatorische Patientinnen mit polyzystischen Ovarien wurden in die klinischen Studien eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen gibt es keine relevante Anwendung von REKOVELLE.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen gibt es keine relevante Anwendung von REKOVELLE.

Art der Anwendung

Die Patrone ist zur Verwendung mit dem REKOVELLE Injektionspen bestimmt. REKOVELLE ist zur subkutanen Anwendung vor-

Tabelle 1: Dosierungsschema

| AMH (pmol/l) | < 15 | 15–16 | 17 | 18 | 19–20 | 21–22 | 23–24 | 25–27 | 28–32 | 33–39 | ≥ 40 |
|---|------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Festgelegte Tagesdosis für 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 |

Der AMH-Spiegel wird in pmol/l angegeben und auf die nächste ganze Zahl gerundet. Wenn der AMH-Spiegel in ng/ml angegeben ist, muss er vor der weiteren Verwendung durch Multiplikation mit 7,14 (ng/ml × 7,14 = pmol/l) in pmol/l umgerechnet werden.
 µg: Mikrogramm

zugsweise in die Bauchdecke vorgesehen. Die erste Injektion von REKOVELLE muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Die Patientinnen müssen in der Verwendung des REKOVELLE Injektionspens und der Durchführung der Injektionen geschult werden. REKOVELLE darf nur von Patientinnen selbst injiziert werden, die hochmotiviert und entsprechend geschult sind und Zugang zu fachkundiger Beratung haben.

Anleitung zur Anwendung mit dem REKOVELLE Injektionspen, siehe die „Bedienungsanleitung“, die mit dem Pen mitgeliefert wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzyste, die nicht mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom zusammenhängt
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache (siehe Abschnitt 4.4)
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom (siehe Abschnitt 4.4)

In den folgenden Situationen ist ein Behandlungserfolg unwahrscheinlich, daher darf REKOVELLE hier nicht angewendet werden:

- primäre Ovarialinsuffizienz
- Fehlbildungen der Sexualorgane, die mit einer Schwangerschaft nicht vereinbar sind
- Uterus myomatosus, der mit einer Schwangerschaft nicht vereinbar ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

REKOVELLE enthält eine potente gonadotrope Substanz, die leichte bis schwere Nebenwirkungen hervorrufen kann. Sie darf nur unter Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die mit Fertilitätsstörungen und deren Behandlung umfassend vertraut sind.

Die Therapie mit Gonadotropinen erfordert einen gewissen Zeitaufwand von Ärzten und medizinischem Personal. Darüber hinaus müssen geeignete Einrichtungen zur Überwachung verfügbar sein. Die sichere und wirksame Anwendung von REKOVELLE erfordert die regelmäßige Kontrolle der ovariellen Reaktion durch Ultraschall allein oder in Kombination mit der Bestimmung des Estradiolspiegels im Serum. Die Dosierung von REKOVELLE erfolgt individuell für jede Patientin, um eine ovarielle Reaktion bei einem günstigen Sicherheits-/Wirksamkeitsprofil zu erzielen. Die Reaktion auf die Gabe von FSH kann interindividuell unterschiedlich sein, wobei einige Patientinnen gering und andere übermäßig stark auf FSH ansprechen.

Vor Beginn der Behandlung sollte die Infertilität des Paares angemessen festgestellt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft beurteilt werden. Insbesondere sollten die Patientinnen auf Hypothyreose und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Die Bestimmung der REKOVELLE-Dosis basierend auf Ergebnissen, die nicht mit dem ELECSYS AMH Plus Immunoassay, sondern mit anderen Assays bestimmt wurden, wird nicht empfohlen, da die zurzeit erhältlichen AMH-Assays nicht standardisiert sind.

Bei Patientinnen, bei denen das Follikelwachstum stimuliert wird, kann es zu einer Vergrößerung der Ovarien kommen, und es besteht das Risiko eines OHSS. Die Einhaltung des REKOVELLE-Dosierungs- und Anwendungsschemas und die sorgfältige Kontrolle der Therapie minimiert die Wahrscheinlichkeit für derartige Ereignisse.

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei der kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Sie ist häufiger bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom zu beobachten und bildet sich in der Regel ohne Behandlung zurück. Im Gegensatz zur unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien handelt es sich beim OHSS um eine Erkrankung, die sich mit ansteigenden Schweregraden manifestieren kann. Sie beinhaltet eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Serumspiegel der Sexualhormone und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, die zur Flüssigkeitsansammlung in der Peritoneal-, Pleura- und (selten) Perikardhöhle führen kann.

Es ist wichtig, die Bedeutung der sorgfältigen und häufigen Kontrolle der Follikelentwicklung zu betonen, um das Risiko eines OHSS zu reduzieren. In schweren Fällen eines OHSS können folgende Symptome beobachtet werden:

Abdominalschmerzen, Abdominalbeschwerden, aufgeblähtes Abdomen, starke Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Bei der klinischen Untersuchung können Hypovolämie, Hämokonzentration, Elektrolytstörungen, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten kann ein schweres OHSS durch eine Ovarialtorsion oder Thromboembolien wie Lungenembolie, ischämischer Apoplex oder Myokardinfarkt kompliziert werden.

Eine übermäßige ovarielle Reaktion auf die Behandlung mit Gonadotropin führt selten zum OHSS, sofern nicht hCG zur Auslösung der abschließenden Follikelreifung gegeben wird. Das Syndrom kann nach Eintreten einer Schwangerschaft schwerwiegender und langwieriger sein. Daher sollte bei einer ovariellen Hyperstimulation hCG nicht gegeben werden. Der Patientin sollte außerdem geraten werden, mindestens 4 Tage lang keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder Barrieremethoden zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden. Das OHSS kann schnell fortschreiten und sich innerhalb von 24 Stunden bis zu mehreren Tagen zu einem medizinischen Notfall entwickeln. Es tritt am häufigsten nach Absetzen einer Hormonbehandlung auf. Infolge der Hormonumstellung während der Schwangerschaft kann das OHSS auch später auf-

treten. Aufgrund des Risikos einer OHSS-Entwicklung sollten mindestens für die Dauer von zwei Wochen nach Auslösung der abschließenden Follikelreifung Kontrolluntersuchungen bei den Patientinnen durchgeführt werden.

Thromboembolien

Frauen mit einer früheren oder aktuellen thromboembolischen Erkrankung oder Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für Thromboembolien wie z. B. persönliche oder familiäre Vorgeschichte, starke Adipositas (Body-Mass-Index > 30 kg/m²) oder Thrombophilie können während oder nach der Behandlung mit Gonadotropinen ein erhöhtes Risiko für venöse oder arterielle Thromboembolien haben. Durch die Behandlung mit Gonadotropinen kann das Risiko für eine Verschlimmerung oder das Auftreten derartiger Ereignisse zusätzlich steigen. Bei diesen Frauen muss der Nutzen der Gonadotropin-Gabe gegen das Risiko abgewogen werden. Es ist jedoch zu beachten, dass eine Schwangerschaft selbst sowie das OHSS auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Thromboembolien darstellen.

Ovarialtorsion

Für ART-Zyklen wurden Ovarialtorsionen berichtet. Sie können mit anderen Risikofaktoren wie OHSS, Schwangerschaft, einer vorangegangenen abdominalen Operation, einer früheren Ovarialtorsion, früheren oder aktuellen Ovarialzysten und polyzystischen Ovarien einhergehen. Eine Schädigung des Ovars aufgrund einer verminderten Durchblutung kann durch eine frühzeitige Diagnosestellung und sofortige Detorsion begrenzt werden.

Mehrlingsschwangerschaft

Bei einer Mehrlingsschwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen. Bei Patientinnen, die sich einer ART unterziehen, hängt das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften hauptsächlich mit der Anzahl und Qualität der übertragenen Embryonen und dem Alter der Patientin zusammen. Allerdings kann in seltenen Fällen auch nach Transfer eines einzelnen Embryos eine Zwillingschwangerschaft entstehen. Patientinnen müssen vor Beginn der Behandlung über das potenzielle Risiko von Mehrlingsgeburten aufgeklärt werden.

Schwangerschaftsverlust

Die Inzidenz für Schwangerschaftsverlust durch Fehlgeburt oder Abort ist bei Patientinnen, die sich einer kontrollierten ovariellen Stimulation im Rahmen von ART unterziehen, häufiger als bei der natürlichen Konzeption.

Ektoper Schwangerschaft

Bei Frauen mit Erkrankungen der Eileiter in der Vorgeschichte besteht ein erhöhtes Risiko ektoper Schwangerschaften, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Empfängnis oder durch Fertilisationsbehandlung eingetreten ist. Es wurde berichtet, dass die Prävalenz der ektopen Schwangerschaft nach ART höher ist als in der Allgemeinbevölkerung.

Neoplasien der Reproduktionsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Fertilitätsbehandlung unter-

zogen haben, wurde von benignen und malignen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Es ist nicht erwiesen, ob die Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei infertilen Frauen erhöht.

Angeborene Fehlbildungen

Die Prävalenz angeborener Fehlbildungen nach ART kann im Vergleich zu spontaner Empfängnis leicht erhöht sein. Dies ist vermutlich auf Unterschiede bei den Elternmerkmalen (z.B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen.

Andere Erkrankungen

Erkrankungen, die einer Schwangerschaft entgegenstehen, müssen vor Beginn der Behandlung mit REKOVELLE ebenfalls ausgeschlossen werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

REKOVELLE wurde nicht bei Patientinnen mit mittelschweren/schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen untersucht.

Natriumgehalt

REKOVELLE 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 mit REKOVELLE durchgeführt. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden während der REKOVELLE-Behandlung nicht berichtet und sind auch nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

REKOVELLE ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Bei der klinischen Anwendung von Gonadotropinen wurden nach einer kontrollierten ovariellen Stimulation keine teratogenen Risiken berichtet. Es gibt keine Daten zur unbeabsichtigten Exposition von Schwangeren mit REKOVELLE. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität bei REKOVELLE-Dosen, die über der empfohlenen Höchstdosis für Menschen lagen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

REKOVELLE ist in der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

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

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

REKOVELLE 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 berichteten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit REKOVELLE sind Kopfschmerzen, Unterleibsbe-

schwerden, OHSS, Unterleibsschmerzen, Übelkeit, Schmerzen der weiblichen Adnexe und Fatigue. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen könnte nach wiederholten Behandlungszyklen abnehmen, da dies während klinischer Studien beobachtet wurde.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle (Tabelle 2) enthält die in klinischen Pivotalstudien bei mit REKOVELLE behandelten Patientinnen aufgetretenen Nebenwirkungen, unterteilt nach MedDRA-Systemorganklassen und den folgenden Häufigkeiten: häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das OHSS ist ein intrinsisches Risiko der ovariellen Stimulation. Zu den bekannten gastrointestinalen Symptomen im Zusammenhang mit dem OHSS zählen Abdominalschmerzen, Abdominalbeschwerden, aufgeblähtes Abdomen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Es ist bekannt, dass Ovarialtorsion und Thromboembolien seltene Komplikationen einer Stimulationsbehandlung der Ovarien sind (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität im Sinne einer Entwicklung von anti-FSH-Antikörpern ist ein potenzielles Risiko der Gonadotropintherapie (siehe Abschnitt 5.1).

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 Auswirkung einer Überdosierung ist nicht bekannt. Es besteht jedoch das Risiko, dass es zu einem OHSS kommt (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA10

Wirkungsmechanismus

Die wichtigste Wirkung von parenteral angewendetem FSH ist die Entwicklung multipler reifer Follikel.

Follitropin delta ist ein rekombinantes humanes FSH. Die Aminosäuresequenzen der beiden FSH-Untereinheiten in Follitropin delta sind identisch mit den körpereigenen humanen FSH-Sequenzen. Da Follitropin delta in der humanen Zelllinie PER.C6 hergestellt wird, unterscheidet sich das Glykosylierungsprofil von Follitropin alfa und Follitropin beta.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der Gabe gleicher Tagesdosen (i.e.) von REKOVELLE und Follitropin alfa wurde bei Patientinnen nach der Gabe von REKOVELLE mit Hilfe eines Bioassays *in vivo* bei Ratten (Steelman-Pohley Assay) ein stärkeres Ansprechen der Ovarien (Estradiol, Inhibin B und Follikelvolumen) als bei Follitropin alfa beobachtet. Da der Bioassay bei Ratten die Wirkstärke von FSH in REKOVELLE beim Menschen möglicherweise nicht exakt wiedergibt, wird REKOVELLE in Mikrogramm und nicht in i.e. dosiert.

Mit zunehmender Dosis von REKOVELLE und der AMH-Konzentration im Serum steigt die Anzahl der gewonnenen Eizellen. Ein höheres Körpergewicht führte hingegen dazu, dass weniger Eizellen gewonnen werden können (klinisch nur relevant für REKOVELLE-Dosen unter 12 Mikrogramm). Das resultierende REKOVELLE-Dosierungsschema ist in Abschnitt 4.2 aufgeführt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Studie ESTHER-1 war eine randomisierte, Prüfartzt-verblindete, kontrollierte Stu-

Tabelle 2: Nebenwirkungen in klinischen Pivotalstudien

| Systemorganklasse | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) |
|--|---|--|
| Psychiatrische Erkrankungen | | Stimmungsschwankungen |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Somnolenz Schwindel |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Nausea | Diarrhoe Erbrechen Obstipation Abdominalbeschwerden |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | OHSS Unterleibsschmerzen Schmerzen der weiblichen Adnexe Unterleibsbeschwerden | Vaginale Blutungen Schmerzen der Brust Empfindlichkeit der Brust |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fatigue | |

die bei 1.326 IVF/ICSI-Patientinnen. In der Studie wurden das individuell festgelegte Dosierungsschema von REKOVELLE, bei dem die Tagesdosis für jede Patientin bestimmt, für die Dauer der Stimulation festgelegt und nicht mehr angepasst wird (siehe Abschnitt 4.2), mit nach Masse abgefülltem Follitropin alfa mit einer Anfangsdosis von 11 Mikrogramm (150 I.E.) für die ersten fünf Tage, gefolgt von Dosisanpassungen ab dem 6. Tag der Stimulation auf Basis der Follikelentwicklung in einem GnRH-Antagonisten-Protokoll verglichen. Die Patientinnen waren bis zu 40 Jahre alt und hatten regelmäßige Menstruationszyklen mit einer angenehmen Ovulation. Der Transfer einer Blastozyste an Tag 5 war obligatorisch mit Ausnahme von Patientinnen zwischen 38 und 40 Jahren, bei denen ein Transfer von zwei Blastozysten vorgenommen wurde, wenn keine qualitativ hochwertigen Blastozysten verfügbar waren. Die beiden co-primären Endpunkte waren der Anteil der laufenden Schwangerschaften und die aktuelle Implantationsrate im neuen Zyklus, definiert als mindestens ein überlebensfähiger intrauteriner Fetus 10–11 Wochen nach dem Transfer bzw. die Anzahl der überlebensfähigen intrauterinen Feten 10–11 Wochen nach dem Transfer, dividiert durch die Anzahl der transferierten Blastozysten.

Die Studie hat gezeigt, dass REKOVELLE bezüglich der laufenden Schwangerschaftsrate und der aktuellen Implantationsrate mindestens so wirksam war wie Follitropin alfa, wie Tabelle 3 zeigt.

Siehe untenstehende Tabelle 3

Die Auswirkungen des AMH-basierten Dosierungsschemas von REKOVELLE wurden auch anhand von sekundären Endpunkten wie der ovariellen Reaktion und OHSS-Risikomanagement beurteilt.

In der gesamten Studienpopulation betrug die durchschnittliche Anzahl gewonnener Eizellen 10,0 ± 5,6 bei REKOVELLE (n = 636) mit individuellem Dosierungsschema und 10,4 ± 6,5 bei Follitropin alfa (n = 643) mit einer Anfangsdosis von 150 I.E. und anschließenden Dosisanpassungen.

Bei Patientinnen mit AMH ≥ 15 pmol/l war die ovarielle Reaktion bei REKOVELLE (n = 355) bzw. Follitropin alfa (n = 353) wie folgt: durchschnittliche Anzahl gewonnener Eizellen 11,6 ± 5,9 bzw. 13,3 ± 6,9 und der Anteil mit ≥ 20 Eizellen 10,1 % (36/355) bzw. 15,6 % (55/353).

Bei ovulatorischen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien betrug die Häufigkeit für

frühes mittelschweres/schweres OHSS und/oder präventive Maßnahmen für frühes OHSS bei REKOVELLE 7,7 % und bei Follitropin alfa 26,7 %.

Sicherheit – Immunogenität

Bei Patientinnen, die bis zu drei Behandlungszyklen mit REKOVELLE erhielten, wurden Anti-FSH-Antikörper vor und nach der Gabe bestimmt (665 Patientinnen in Zyklus 1 der Studie ESTHER-1 sowie 252 Patientinnen in Zyklus 2 und 95 Patientinnen in Zyklus 3 der Studie ESTHER-2). Die Inzidenz von Anti-FSH-Antikörpern nach der Behandlung mit REKOVELLE betrug 1,1 % in Zyklus 1, 0,8 % in Zyklus 2 und 1,1 % in Zyklus 3. Diese Raten waren ähnlich wie die Inzidenz von bereits vorhandenen Anti-FSH-Antikörpern vor der Exposition mit REKOVELLE in Zyklus 1, die 1,4 % betrug, und waren mit den Inzidenzen von Anti-FSH-Antikörpern nach der Behandlung mit Follitropin alfa vergleichbar. Bei allen Patientinnen mit Anti-FSH-Antikörpern waren die Titer nicht nachweisbar oder sehr niedrig und ohne neutralisierende Wirkung. Die wiederholte Behandlung mit REKOVELLE von Patientinnen mit bereits vorhandenen oder durch die Behandlung induzierten Anti-FSH-Antikörpern hat zu keiner Erhöhung des Antikörpertiters geführt, ging nicht mit einer verminderten ovariellen Reaktion einher und hat keine immunbedingten Nebenwirkungen ausgelöst.

Es gibt aus klinischen Studien keine Erfahrung mit REKOVELLE im langen GnRH-Agonisten-Protokoll.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil von Follitropin delta wurde bei gesunden weiblichen Probanden sowie bei IVF/ICSI-Patientinnen untersucht, bei denen eine kontrollierte ovarielle Stimulation (COS) durchgeführt wurde. Nach wiederholter täglicher subkutaner Anwendung erreicht REKOVELLE den Steady-State innerhalb von 6 bis 7 Tagen. Dabei ist der Spiegel dreimal höher als nach der ersten Gabe. Es besteht ein umgekehrter Zusammenhang zwischen dem REKOVELLE-Spiegel im Serum und dem Körpergewicht. Dies spricht für die individuelle Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts. Follitropin delta führt zu einer stärkeren Exposition als Follitropin alfa.

Resorption

Nach täglicher subkutaner Anwendung von REKOVELLE wird der maximale Serumspiegel nach 10 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 %.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt nach subkutaner Gabe etwa 25 l, und das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt nach intravenöser Gabe 9 l. Innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs steigt die Exposition gegenüber Follitropin delta proportional zur Dosis.

Elimination

Nach subkutaner Gabe beträgt die scheinbare Clearance von Follitropin delta 0,6 l/h, und die Clearance nach intravenöser Gabe 0,3 l/h. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt nach Gabe einer einmaligen subkutanen Injektion 40 Stunden und nach mehreren subkutanen Injektionen 28 Stunden. Die scheinbare Clearance bei Follitropin delta ist gering, d.h. 0,6 l/h nach mehrfacher subkutaner Gabe, und führt zu einer hohen Exposition. Follitropin delta wird wahrscheinlich ähnlich wie andere Follitropine eliminiert, d.h. vorwiegend über die Nieren. Der unverändert im Urin ausgeschiedene Anteil von Follitropin delta wurde auf 9 % geschätzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur lokalen Verträglichkeit, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Überdosierung von Follitropin delta hatte pharmakologische oder verstärkte pharmakologische Wirkungen zur Folge. Follitropin delta wirkte sich bei Ratten negativ auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung aus, wenn es in Dosen von ≥ 0,8 Mikrogramm/kg/Tag verabreicht wurde. Dies ist mehr als die empfohlene Höchstdosis beim Menschen. Diese Ergebnisse haben eingeschränkte Relevanz für die klinische Anwendung von REKOVELLE.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Phenol
- Polysorbat 20
- Methionin
- Natriumsulfat-Decahydrat
- Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
- Phosphorsäure 85 % (zur pH-Wert-Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch: 28 Tage, bei Lagerung nicht über 25 °C. Die Patrone im REKOVELLE Injektionspen belassen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Tabelle 3: laufende Schwangerschaftsrate und aktuelle Implantationsrate in der Studie ESTHER-1

| | REKOVELLE mit individuellem Dosierungsschema (n = 665) | Follitropin alfa (n = 661) | Differenz [95 % CI] |
|-------------------------------|---|-----------------------------------|----------------------------|
| Laufende Schwangerschaftsrate | 30,7 % | 31,6 % | -0,9 % [-5,9 %; 4,1 %] |
| Aktuelle Implantationsrate | 35,2 % | 35,8 % | -0,6 % [-6,1 %; 4,8 %] |

Population: alle randomisierten und behandelten Patientinnen

Vor der ersten Injektion in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

REKOVELLE kann aus dem Kühlschrank genommen und ohne erneute Kühlung und nicht über 25 °C einschließlich des Zeitraumes nach Anbruch bis zu 3 Monate gelagert werden. Danach muss es entsorgt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach der ersten Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

REKOVELLE 12 Mikrogramm/0,36 ml Injektionslösung

3 ml-Mehrdosen-Patrone (Glasart I) mit einem Kolben (Halobutyl-Gummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit Einsatz (Gummi). Jede Patrone enthält 0,36 ml Lösung. Packung mit 1 Patrone und 3 Injektionsnadeln (rostfreier Stahl) zur Anwendung mit dem REKOVELLE Injektionspen.

REKOVELLE 36 Mikrogramm/1,08 ml Injektionslösung

3 ml-Mehrdosen-Patrone (Glasart I) mit einem Kolben (Halobutyl-Gummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit Einsatz (Gummi). Jede Patrone enthält 1,08 ml Lösung. Packung mit 1 Patrone und 6 Injektionsnadeln (rostfreier Stahl) zur Anwendung mit dem REKOVELLE Injektionspen.

REKOVELLE 72 Mikrogramm/2,16 ml Injektionslösung

3 ml-Mehrdosen-Patrone (Glasart I) mit einem Kolben (Halobutyl-Gummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit Einsatz (Gummi). Jede Patrone enthält 2,16 ml Lösung. Packung mit 1 Patrone und 9 Injektionsnadeln (rostfreier Stahl) zur Anwendung mit dem REKOVELLE Injektionspen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie Partikel enthält oder nicht klar ist.

REKOVELLE ist zur Anwendung mit dem REKOVELLE Injektionspen bestimmt, der separat zur Verfügung gestellt wird. Die Bedienungsanleitung für den Pen muss befolgt werden. Benutzte Nadeln sind direkt nach der Injektion zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 Kopenhagen S
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1150/001
EU/1/16/1150/002
EU/1/16/1150/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.12.2016

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSE

REKOVELLE 12 Mikrogramm/0,36 ml Injektionslösung

1 Mehrdosen-Patrone mit 3 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem REKOVELLE Injektionspen

REKOVELLE 36 Mikrogramm/1,08 ml Injektionslösung

1 Mehrdosen-Patrone mit 6 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem REKOVELLE Injektionspen

REKOVELLE 72 Mikrogramm/2,16 ml Injektionslösung

1 Mehrdosen-Patrone mit 9 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem REKOVELLE Injektionspen

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Ferring Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
24103 Kiel
Telefon: (0431) 58 52-0
Telefax: (0431) 58 52-74

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende E-Mail-Adresse: info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt