

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REKOVELLE 12 microgram/0,36 ml oplossing voor injectie
REKOVELLE 36 microgram/1,08 ml oplossing voor injectie
REKOVELLE 72 microgram/2,16 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

REKOVELLE 12 microgram/0,36 ml oplossing voor injectie

Eén multidoseringspatroon bevat 12 microgram follitropine-delta* per 0,36 ml oplossing.

REKOVELLE 36 microgram/1,08 ml oplossing voor injectie

Eén multidoseringspatroon bevat 36 microgram follitropine-delta* per 1,08 ml oplossing.

REKOVELLE 72 microgram/2,16 ml oplossing voor injectie

Eén multidoseringspatroon bevat 72 microgram follitropine-delta* per 2,16 ml oplossing.

Eén ml oplossing bevat 33,3 microgram follitropine-delta*.

* Recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (FSH) geproduceerd in een menselijke cellijn (PER.C6) door middel van recombinant-DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere, kleurloze oplossing met een pH van 6,0-7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gecontroleerde ovariumstimulatie voor de ontwikkeling van meerdere follikels bij vrouwen die geassisteerde voortplantingstechnieken (ART) ondergaan, zoals een in-vitrofertilisatie- (IVF) of intracytoplasmatische sperma-injectiecyclus (ICSI).

Er is geen klinische onderzoekservaring met REKOVELLE in het lange GnRH-agonistprotocol (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen.

Dosering

De dosering van REKOVELLE wordt voor elke patiënt geïndividualiseerd en heeft als doel een ovariële respons te verkrijgen die gepaard gaat met een gunstig veiligheids-/werkzaamheidsprofiel, d.w.z. voldoende aantal gewonnen oöcyten bereiken en ingrepen verminderen om ovarieel

hyperstimulatiesyndroom (OHSS) te voorkomen. REKOVELLE is gedoseerd in microgrammen (zie rubriek 5.1). Het doseringsschema is specifiek voor REKOVELLE en de dosis in microgram kan niet op andere gonadotrofinen worden toegepast.

Voor de eerste behandelingscyclus wordt de individuele dagelijkse dosis bepaald op basis van de serumspiegels van het anti-Müller-hormoon (AMH) en het lichaamsgewicht van de vrouw. De dosis moet gebaseerd zijn op een recente AMH-bepaling (d.w.z. binnen de afgelopen 12 maanden), gemeten met de volgende diagnostische test van Roche: ELECSYS AMH Plus immunoassay (zie rubriek 4.4). De individuele dagelijkse dosis moet de hele stimulatieperiode worden gehandhaafd. Voor vrouwen met AMH < 15 pmol/l is de dagelijkse dosis 12 microgram, ongeacht hun lichaamsgewicht. Voor vrouwen met AMH ≥ 15 pmol/l neemt de dagelijkse dosis af van 0,19 tot 0,10 microgram/kg bij een stijgende AMH-concentratie (tabel 1). De dosis moet worden afgerond tot op de dichtstbij gelegen 0,33 microgram, zodat deze overeenkomt met de doseringsschaal op de injectiepen. De maximale dagelijkse dosis voor de eerste behandelingscyclus is 12 microgram.

Voor de berekening van de dosis REKOVELLE moet het lichaamsgewicht worden gemeten zonder schoenen en jas, vlak vóór het begin van de stimulatie.

Tabel 1 Doseringsschema

AMH (pmol/l)	< 15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥ 40
Vaste dagelijkse dosis	12	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,10
REKOVELLE	mcg	mcg/kg									

De AMH-concentratie moet worden uitgedrukt in pmol/l en worden afgerond tot op het dichtstbij gelegen gehele getal. Als de AMH-concentratie in ng/ml is, moet de concentratie vóór gebruik worden omgerekend in pmol/l door vermenigvuldiging met 7,14 (ng/ml x 7,14 = pmol/l).

mcg: microgram

De behandeling met REKOVELLE moet 2 of 3 dagen na het begin van de menstruatie worden gestart en worden voortgezet tot een adequate follikelontwikkeling (≥ 3 follikels ≥ 17 mm) is bereikt, wat gemiddeld op de negende dag van de behandeling het geval is (variërend van 5 tot 20 dagen). Er wordt één injectie van 250 microgram recombinant humaan choriongonadotrofine (hCG) of 5.000 IE hCG toegediend om het laatste stadium van de follikelrijping te induceren. Bij patiënten met een overmatige follikelontwikkeling (> 25 follikels ≥ 12 mm) moet de behandeling met REKOVELLE gestopt worden en mag er geen inductie van het laatste stadium van de follikelrijping met hCG plaatsvinden.

Voor volgende behandelingscycli moet de dagelijkse dosis REKOVELLE worden gehandhaafd of aangepast op grond van de ovariële respons van de patiënt in de vorige cyclus. Als de patiënt in de vorige cyclus een adequate ovariële respons had zonder OHSS te ontwikkelen, moet dezelfde dagelijkse dosis worden gebruikt. In geval van een ovariële hyporespons in de vorige cyclus moet de dagelijkse dosis in de volgende cyclus met 25% of 50% worden verhoogd, naargelang de waargenomen mate van respons. In geval van een ovariële hyperrespons in de vorige cyclus moet de dagelijkse dosis in de volgende cyclus met 20% of 33% worden verlaagd, naargelang de waargenomen mate van respons. Bij patiënten die in een vorige cyclus OHSS ontwikkelden of risico op OHSS liepen, is de dagelijkse dosis voor de volgende cyclus 33% lager dan de dosis die gebruikt werd in de cyclus waarin zich OHSS of het risico op OHSS voordeed. De maximale dagelijkse dosis is 24 microgram.

Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van REKOVELLE zijn niet specifiek onderzocht in klinische onderzoeken bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Hoewel ze beperkt zijn, duiden gegevens niet op een noodzaak om bij deze patiëntenpopulatie een ander doseringsschema van REKOVELLE te hanteren (zie rubriek 4.4).

Patiënten met polycysteus-ovariumsyndroom en anovulatoire stoornissen

Er is geen onderzoek gedaan naar anovulatoire patiënten met polycysteus-ovariumsyndroom. Ovulatoire patiënten met polycysteuze ovaria werden ingesloten in klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Er is geen relevante toepassing van REKOVELLE bij ouderen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van REKOVELLE bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

De patroon is ontworpen voor gebruik samen met de REKOVELLE-injectiepen. REKOVELLE is bedoeld voor subcutaan gebruik, bij voorkeur in de buikwand. De eerste injectie moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Patiënten moeten worden geïnstrueerd over het gebruik van de REKOVELLE-injectiepen en het toedienen van injecties. Zelftoediening mag alleen worden uitgevoerd door goed-gemotiveerde en voldoende geïnstrueerde patiënten die kunnen beschikken over deskundig advies.

Voor instructies over de toediening met de REKOVELLE-injectiepen, zie de gebruiksaanwijzing die bij de pen wordt geleverd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tumoren in hypothalamus of hypofyse.
- Vergroting van de ovaria of ovariumcysten, anders dan door polycysteus-ovariumsyndroom.
- Gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak (zie rubriek 4.4).
- Ovarium-, uterus- of mammacarcinoom (zie rubriek 4.4).

In de volgende situaties is het behandelingsresultaat waarschijnlijk ongunstig. Daarom mag REKOVELLE niet worden toegediend bij:

- Primair ovariumfalen.
- Malformatie van de geslachtsorganen niet verenigbaar met zwangerschap.
- Fibroïde tumoren van de uterus niet verenigbaar met zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

REKOVELLE bevat een krachtige gonadotrope stof die lichte tot ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, en mag alleen gebruikt worden door artsen die zeer goed vertrouwd zijn met problemen van onvruchtbaarheid en de behandeling daarvan.

Behandeling met gonadotrofine vereist beschikbaarheid van de artsen en ondersteunend personeel, evenals de beschikbaarheid van geschikte controlevoorzieningen. Een veilig en effectief gebruik van REKOVELLE vereist een regelmatige controle van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of in combinatie met bepaling van de oestradiolspiegels in het serum. De dosis REKOVELLE wordt voor elke patiënt geïndividualiseerd om een ovariële respons te verkrijgen met een gunstig veiligheids-/werkzaamheidsprofiel. Er kan enige mate van variabiliteit zijn in de respons op FSH-toediening tussen patiënten onderling, waarbij sommige patiënten een slechte respons op FSH vertonen en anderen een overmatige respons.

Vóór aanvang van de behandeling moet worden vastgesteld of de onvruchtbaarheid van het paar geschikt is en moeten vermeende contra-indicaties voor de zwangerschap worden uitgesloten. In het bijzonder moeten patiënten worden onderzocht op hypothyroïdie en hyperprolactinemie, en moet adequate specifieke behandeling worden gegeven.

Het gebruik van resultaten die zijn verkregen uit andere assays dan het ELECSYS AMH Plus immunoassay van Roche voor de dosisbepaling van REKOVELLE, wordt niet aangeraden aangezien er op dit moment geen standaardisering is van de beschikbare AMH-assays.

Patiënten bij wie stimulering van follikelgroei wordt toegepast, kunnen te maken krijgen met vergroting van de ovaria en lopen het risico om OHSS te ontwikkelen. Het opvolgen van het doserings- en toedieningsschema van REKOVELLE en zorgvuldige controle van de behandeling zullen de incidentie van dergelijke gevallen tot een minimum beperken.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een zekere mate van vergroting van de ovaria is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariumstimulatie. Dit komt vaker voor bij patiënten met polycysteus-ovariumsyndroom en neemt gewoonlijk af zonder behandeling. In tegenstelling tot ongecompliceerde vergroting van de ovaria is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat een uitgesproken vergroting van de ovaria, hoge serumspiegels van geslachtshormonen en een toename in de vasculaire permeabiliteit, wat kan resulteren in vochtophoping in de peritoneale, pleurale en – in zeldzame gevallen – pericardiale holte.

Het is belangrijk de waarde te benadrukken van zorgvuldige en frequente controle van de follikelontwikkeling om het risico op OHSS te beperken. De volgende symptomen kunnen worden waargenomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, buikklachten en opgezette buik, ernstige ovariumvergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen waaronder misselijkheid, braken en diarree. Een klinisch onderzoek kan hypovolemie, hemoconcentratie, verstoringen van de elektrolytenbalans, ascites, hemoperitoneum, pleurale effusie, hydrothorax of acute pulmonale benauwdheid aantonen. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door ovariumtorsie of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

Overmatige respons van de ovaria op de gonadotrofine-behandeling geeft zelden aanleiding tot OHSS, tenzij hCG wordt toegediend om het laatste stadium van de follikelrijping te induceren. Verder kan het syndroom ernstiger zijn of langer aanhouden in geval van zwangerschap. Het is daarom aan te raden in gevallen van ovariële hyperstimulatie geen hCG toe te dienen en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of een barrière-anticonceptiemiddel te gebruiken. OHSS kan snel verergeren (binnen 24 uur tot een paar dagen) en een ernstig medisch voorval worden. Meestal treedt het op nadat een hormoonbehandeling is stopgezet. Ook kan, als gevolg van de hormonale veranderingen tijdens de zwangerschap, late ontwikkeling van OHSS optreden. Vanwege het risico op de ontwikkeling van OHSS moeten patiënten na het induceren van het laatste stadium van de follikelrijping ten minste twee weken worden gecontroleerd.

Trombo-embolische voorvallen

Vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen, zoals een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis, ernstige obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m²) of trombofilie, kunnen een verhoogd risico hebben op veneuze of arteriële trombo-embolische voorvallen tijdens of na een behandeling met gonadotrofinen. Een behandeling met gonadotrofinen kan het risico op verergering of optreden van dergelijke voorvallen verder doen toenemen. Bij deze vrouwen moeten de voordelen en de risico's van gonadotrofinetoediening worden afgewogen. Let wel, zowel de zwangerschap zelf als OHSS brengt een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen met zich mee.

Ovariumtorsie

Na behandeling met ART is ovariumtorsie gemeld. Dit kan samenhangen met andere risicofactoren als OHSS, zwangerschap, eerdere buikoperatie, voorgeschiedenis van ovariumtorsie, eerdere of huidige ovariumcyste en polycysteus-ovariumsyndroom. Door vroegtijdige diagnosestelling en onmiddellijke detorsie kan beschadiging van het ovarium als gevolg van verminderde bloedtoevoer worden beperkt.

Meerlingzwangerschap

Meerlingzwangerschap brengt een verhoogd risico met zich mee op ongewenste maternale en perinatale effecten. Bij patiënten die een ART-procedure ondergaan, is het risico op meerlingzwangerschap hoofdzakelijk gerelateerd aan het aantal en de kwaliteit van de teruggeplaatste embryo's alsook de leeftijd van de patiënt, hoewel een tweelingzwangerschap in zeldzame gevallen kan ontstaan uit de terugplaatsing van één embryo. Patiënten moeten vóór aanvang van de behandeling worden ingelicht over het potentiële risico op meerlinggeboortes.

Zwangerschapsafbreking

De incidentie van zwangerschapsafbreking als gevolg van een miskraam of abortus is hoger bij patiënten die gecontroleerde ovariumstimulatie voor ART ondergaan, dan bij natuurlijke conceptie.

Ectopische zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van eileideraandoeningen lopen het risico op een ectopische zwangerschap, zowel bij spontane conceptie als bij een vruchtbaarheidsbehandeling. De prevalentie van een ectopische zwangerschap na ART bleek hoger te zijn dan bij de algemene populatie.

Neoplasmata van voortplantingsorganen

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige neoplasmata van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem bij vrouwen die veelvuldig therapie kregen voor de behandeling van onvruchtbaarheid. Het is niet duidelijk of behandeling met gonadotrofinen het risico op dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

Congenitale afwijkingen

De prevalentie van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na spontane conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (zoals de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

Overige medische aandoeningen

Voordat de behandeling met REKOVELLE wordt gestart, moeten medische aandoeningen die een contra-indicatie vormen voor zwangerschap, eveneens worden beoordeeld.

Verminderde nier- en leverfunctie

REKOVELLE is niet onderzocht bij patiënten met een matig/ernstig verminderde nier- of leverfunctie.

Natriumgehalte

REKOVELLE bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met REKOVELLE. Er zijn geen klinisch significante interacties met andere geneesmiddelen gemeld tijdens behandeling met REKOVELLE; deze zijn ook niet te verwachten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

REKOVELLE is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Er zijn geen teratogene risico's gemeld bij klinisch gebruik van gonadotrofinen voor gecontroleerde ovariumstimulatie. Er zijn geen gegevens over onbedoelde blootstelling aan REKOVELLE bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met doses REKOVELLE boven de aanbevolen maximumdosis voor mensen is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

REKOVELLE is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

REKOVELLE is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

REKOVELLE heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen tijdens een behandeling met REKOVELLE zijn hoofdpijn, bekkenklachten, OHSS, bekkenpijn, misselijkheid, pijnlijke uterus en/of adnexen en vermoeidheid. Klinische onderzoeken duiden erop dat de frequentie van deze bijwerkingen zou kunnen afnemen bij herhaalde behandelingscycli.

Lijst van de bijwerkingen

De onderstaande tabel (tabel 2) toont de bijwerkingen bij patiënten die met REKOVELLE behandeld zijn in de klinische hoofdonderzoeken volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen in klinische hoofdonderzoeken

Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Psychische stoornissen		Stemmingswisselingen
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Slaperigheid Duizeligheid
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Diarree Braken Constipatie Buikklachten
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	OHSS Bekkenpijn Pijn in de uterus en/of adnexen Bekkenklachten	Vaginale bloedingen Borstpijn Gevoelige borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

OHSS is een intrinsiek risico bij ovariumstimulatie. Bekende gastro-intestinale symptomen die met OHSS in verband worden gebracht, zijn buikpijn, buikklachten en een opgezet buik, misselijkheid, braken en diarree. Ovariumtorsie en trombo-embolische voorvallen zijn bekend als zeldzame complicaties van ovariumstimulatiebehandeling (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit die verband houdt met de ontwikkeling van anti-FSH-antistoffen is een mogelijk risico van de behandeling met gonadotrofine (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Het effect van een overdosis is niet bekend. Toch bestaat het risico dat OHSS optreedt (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, gonadotrofinen, ATC-code: G03GA10

Werkingsmechanisme

Het belangrijkste effect van parenterale toediening van FSH is de ontwikkeling van meerdere rijpe follikels.

Follitropine-delta is een recombinant humaan FSH. De aminozuurvolgorde van de twee FSH-subeenheden in follitropine-delta is identiek aan die van endogeen humaan FSH. Aangezien follitropine-delta geproduceerd wordt in een menselijke cellijn PER.C6, heeft het een ander glycosyleringsprofiel dan follitropine-alfa en follitropine-bèta.

Farmacodynamische effecten

Na dagelijkse toediening van gelijke IE-doses REKOVELLE en follitropine-alfa, zoals bepaald in de *in-vivo*-bioassay bij de rat (Steelman-Pohley-assay), is bij de patiënten die REKOVELLE kregen een hogere ovariële respons (d.w.z. oestradiol, inhibine B en follikelvolumen) waargenomen vergeleken met follitropine-alfa. Aangezien de bioassay bij de rat de werking van het FSH in REKOVELLE bij de mens wellicht niet volledig weerspiegelt, wordt REKOVELLE in microgram (in plaats van IE) gedoseerd.

Het aantal gewonnen oöcyten stijgt met de dosis REKOVELLE en AMH-concentratie in het serum. Een toenemend lichaamsgewicht, daarentegen, leidt tot een daling van het aantal gewonnen oöcyten (alleen klinisch relevant voor REKOVELLE-doses van minder dan 12 microgram). Het hieruit resulterende REKOVELLE-doseringsschema is te vinden in rubriek 4.2.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het ESTHER-1-onderzoek was een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met geblindeerde assessor bij 1.326 IVF/ICSI-patiënten. Het onderzoek vergeleek het geïndividualiseerde doseringsschema van REKOVELLE, waarbij voor elke patiënt de dagelijkse dosis wordt bepaald en gehandhaafd gedurende de stimulatie zonder dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2), met follitropine-alfa '*filled-by-mass*' bij een aanvangsdosis van 11 microgram (150 IE) gedurende de eerste vijf dagen, gevolgd door dosisaanpassingen vanaf dag 6 van de stimulatie op basis van de follikelontwikkeling in een GnRH-antagonistprotocol. De patiënten waren maximaal 40 jaar oud en hadden een regelmatige menstruatiecyclus, waarvan werd aangenomen dat deze ovulatoir was. Een enkelvoudige blastocysttransfer op dag 5 was verplicht, behalve bij patiënten van 38-40 jaar bij wie een dubbele blastocysttransfer werd uitgevoerd als er geen blastocysten van goede kwaliteit beschikbaar waren. De twee coprimaire eindpunten waren het percentage doorgaande zwangerschappen en het percentage doorgaande implantaties in de nieuwe cyclus, gedefinieerd als ten minste één intra-uteriene levensvatbare foetus op 10-11 weken na de transfer respectievelijk het aantal intra-uteriene levensvatbare foetussen op 10-11 weken na de transfer, gedeeld door het aantal overgeplaatste blastocysten.

Het onderzoek toonde aan dat REKOVELLE ten minste even doeltreffend was als follitropine-alfa wat betreft het percentage doorgaande zwangerschappen en het percentage doorgaande implantaties, zoals aangegeven in tabel 3.

Tabel 3 Percentage doorgaande zwangerschappen en percentage doorgaande implantaties in het ESTHER-1-onderzoek

	REKOVELLE in een geïndividualiseerd doseringsschema (N = 665)	Follitropine-alfa (N = 661)	Vershil [95%-BI]
Percentage doorgaande zwangerschappen	30,7%	31,6%	-0,9% [-5,9%; 4,1%]
Percentage doorgaande implantaties	35,2%	35,8%	-0,6% [-6,1%; 4,8%]

Populatie: allen gerandomiseerd en blootgesteld

Het effect van het op AMH gebaseerde doseringsschema van REKOVELLE is eveneens beoordeeld op secundaire eindpunten zoals ovariële respons en OHSS-risico.

Bij de gehele onderzoekspopulatie bedroeg het gemiddeld aantal gewonnen oöcyten met REKOVELLE in een geïndividualiseerd doseringsschema $10,0 \pm 5,6$ (N=636) en met follitropine-alfa bij een aanvangsdosis van 150 IE gevolgd door dosisaanpassingen, $10,4 \pm 6,5$ (N=643).

Bij patiënten met AMH ≥ 15 pmol/l was de ovariële respons met REKOVELLE (N = 355) respectievelijk follitropine-alfa (N = 353) het volgende: gemiddeld aantal gewonnen oöcyten $11,6 \pm 5,9$ en $13,3 \pm 6,9$, en het aandeel patiënten met ≥ 20 oöcyten 10,1% (36/355) en 15,6% (55/353).

Bij ovulatoire patiënten met polycysteuze ovaria was de incidentie van vroeg matig/ernstig OHSS en/of preventieve interventies voor vroeg OHSS 7,7% bij REKOVELLE en 26,7% bij follitropine-alfa.

Veiligheid – immunogeniciteit

Voorafgaand aan en na de dosering zijn anti-FSH-antistoffen gemeten bij patiënten die maximaal drie herhaalde behandelingscycli met REKOVELLE ondergingen (665 patiënten in cyclus 1 in het ESTHER-1-onderzoek alsook 252 patiënten in cyclus 2 en 95 patiënten in cyclus 3 in het ESTHER-2-onderzoek). De incidentie van anti-FSH-antistoffen na behandeling met REKOVELLE bedroeg 1,1% in cyclus 1, 0,8% in cyclus 2 en 1,1% in cyclus 3. Deze percentages waren vergelijkbaar met de incidentie van reeds bestaande anti-FSH-antistoffen vóór de blootstelling aan REKOVELLE in cyclus 1, wat 1,4% bedroeg, en vergelijkbaar met de incidenties van anti-FSH-antistoffen na behandeling met follitropine-alfa. Bij alle patiënten met anti-FSH-antistoffen waren de titers niet aantoonbaar of zeer laag en zonder neutraliserend vermogen. Herhaalde behandeling met REKOVELLE van patiënten met reeds bestaande of door de behandeling geïnduceerde anti-FSH-antistoffen leidde niet tot verhoging van de antistoffentiter, is niet in verband gebracht met verminderde ovariële respons en induceerde geen immuungerelateerde bijwerkingen.

Er is geen klinische onderzoekservaring met REKOVELLE in het lange GnRH-agonistprotocol.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel van follitropine-delta is onderzocht bij gezonde vrouwelijke proefpersonen en IVF/ICSI-patiënten die gecontroleerde ovariumstimulatie (COS) ondergingen. Na herhaalde dagelijkse subcutane toediening bereikt REKOVELLE binnen 6 tot 7 dagen een steady-state, met een concentratie die driemaal zo hoog is vergeleken met de concentratie na de eerste dosis. De spiegels van circulerende follitropine-delta zijn omgekeerd evenredig met het lichaamsgewicht, wat geïndividualiseerde dosering op basis van lichaamsgewicht ondersteunt. Follitropine-delta leidt tot een grotere blootstelling dan follitropine-alfa.

Absorptie

Na dagelijkse subcutane toediening van REKOVELLE bedraagt de tijd tot maximale serumconcentratie 10 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 64%.

Distributie

Het schijnbare distributievolume is ongeveer 25 l na subcutane toediening en het distributievolume bij steady-state is 9 l na intraveneuze toediening. Binnen het therapeutische dosisbereik neemt de blootstelling aan follitropine-delta evenredig toe met de dosis.

Eliminatie

Na subcutane toediening is de schijnbare klaring van follitropine-delta 0,6 l/u en na intraveneuze toediening is de klaring 0,3 l/u. De terminale eliminatiehalfwaardetijd na één subcutane toediening is 40 uur en na meerdere subcutane toedieningen 28 uur. De schijnbare klaring van follitropine-delta is laag, dat wil zeggen 0,6 l/u na meerdere subcutane toedieningen, wat leidt tot hoge blootstelling. De eliminatie van follitropine-delta is naar verwachting vergelijkbaar met die van andere follitropines, d.w.z. hoofdzakelijk door de nieren. De fractie follitropine-delta die onveranderd in de urine wordt uitgescheiden, werd geschat op 9%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en lokale tolerantie. Een overdosis follitropine-delta resulteerde in een farmacologische of overmatige farmacologische werking. Toegediend in doses $\geq 0,8$ microgram/kg/dag, d.w.z. meer dan de aanbevolen maximumdosis voor mensen, had follitropine-delta een negatief effect op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten. De relevantie van deze bevindingen voor klinisch gebruik van REKOVELLE is beperkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fenol
Polysorbaat 20
L-methionine
Natriumsulfaatdecahydraat
Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Tijdens gebruik: 28 dagen wanneer bewaard bij of beneden 25°C. Bewaar de patroon in de REKOVELLE-injectiepen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Vóór het eerste gebruik bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

REKOVELLE kan uit de koelkast worden genomen en maximaal 3 maanden, inclusief de periode na het eerste gebruik worden bewaard bij of beneden 25°C, zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden. Daarna moet het product worden vernietigd.

Voor bewaarcondities na eerste gebruik van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

REKOVELLE 12 microgram/0,36 ml oplossing voor injectie

3 ml multidoseringspatroon (type I-glas) met een zuiger (halobutylrubber) en een krimpdop (aluminium) met inleg (rubber). Elke patroon bevat 0,36 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte van 1 patroon en 3 injectienaalden (roestvrij staal), te gebruiken met de REKOVELLE-injectiepen.

REKOVELLE 36 microgram/1,08 ml oplossing voor injectie

3 ml multidoseringspatroon (type I-glas) met een zuiger (halobutylrubber) en een krimpdop (aluminium) met inleg (rubber). Elke patroon bevat 1,08 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte van 1 patroon en 6 injectienaalden (roestvrij staal), te gebruiken met de REKOVELLE-injectiepen.

REKOVELLE 72 microgram/2,16 ml oplossing voor injectie

3 ml multidoseringspatroon (type I-glas) met een zuiger (halobutylrubber) en een krimpdop (aluminium) met inleg (rubber). Elke patroon bevat 2,16 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte van 1 patroon en 9 injectienaalden (roestvrij staal), te gebruiken met de REKOVELLE-injectiepen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing mag niet worden toegediend wanneer deze deeltjes bevat of niet helder is.

REKOVELLE is ontwikkeld voor gebruik in combinatie met de REKOVELLE-injectiepen die afzonderlijk wordt verstrekt. De gebruiksaanwijzing voor de pen moet worden opgevolgd. Gebruikte naalden onmiddellijk na injectie afvoeren.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 København S
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1150/001

EU/1/16/1150/002

EU/1/16/1150/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST