

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REKOVELLE 12 microgrammi/0,36 mL soluzione iniettabile in una penna pre-riempita

REKOVELLE 36 microgrammi/1,08 mL soluzione iniettabile in una penna pre-riempita

REKOVELLE 72 microgrammi/2,16 mL soluzione iniettabile in una penna pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

REKOVELLE 12 microgrammi/0,36 mL soluzione iniettabile

Una penna pre-riempita multidose rilascia 12 microgrammi di follitropina delta* in 0,36 mL di soluzione.

REKOVELLE 36 microgrammi/1,08 mL soluzione iniettabile

Una penna pre-riempita multidose rilascia 36 microgrammi di follitropina delta* in 1,08 mL di soluzione.

REKOVELLE 72 microgrammi/2,16 mL soluzione iniettabile

Una penna pre-riempita multidose rilascia 72 microgrammi di follitropina delta* in 2,16 mL di soluzione.

Un mL di soluzione contiene 33,3 microgrammi di follitropina delta*

*ormone umano follicolo-stimolante ricombinante (FSH) prodotto in una linea cellulare umana (PER.C6) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.

Soluzione limpida e incolore con pH di 6,0-7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Stimolazione ovarica controllata per lo sviluppo di follicoli multipli nelle donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (assisted reproductive technologies, ART), come la fecondazione *in vitro* (*in vitro* fertilisation, IVF) o un ciclo di iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (intracytoplasmic sperm injection, ICSI).

Non c'è esperienza di studi clinici con REKOVELLE nel protocollo lungo con agonista del GnRH (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei problemi di fertilità.

Posologia

La posologia di REKOVELLE è personalizzata per ogni paziente e mira ad ottenere una risposta ovarica associata ad un profilo di sicurezza/efficacia favorevole, ad es. si propone di raggiungere un numero adeguato di ovociti recuperati e ridurre gli interventi di prevenzione della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). REKOVELLE è dosato in microgrammi (vedere paragrafo 5.1). Il regime di dosaggio è specifico per REKOVELLE e la dose dei microgrammi non può essere applicata ad altre gonadotropine.

Per il primo ciclo di trattamento, la dose giornaliera individuale sarà determinata sulla base della concentrazione sierica dell'ormone anti-Mülleriano (AMH) e del peso corporeo della donna. La dose deve essere basata su una recente determinazione di AMH (ad esempio negli ultimi 12 mesi) misurata dai seguenti test diagnostici: ELECSY AMH Plus immunoassay di Roche (cioè il test utilizzato negli studi di sviluppo clinico), o in alternativa ACCESS AMH Advanced di Beckman Coulter o LUMIPULSE G AMH di Fujirebio (vedere paragrafo 4.4). La dose giornaliera individuale deve essere mantenuta per tutto il periodo di stimolazione. Per le donne con AMH <15 pmol/L la dose giornaliera è di 12 microgrammi, indipendentemente dal peso corporeo. Per le donne con AMH ≥15 pmol/L, in base all'aumento della concentrazione di AMH, la dose giornaliera diminuisce da 0,19 a 0,10 microgrammi/kg (Tabella 1). La dose deve essere arrotondata ai più vicini 0,33 microgrammi in modo da permettere la corrispondenza con la scala di dosaggio sulla penna per iniezione. La dose massima giornaliera per il primo ciclo di trattamento è di 12 microgrammi.

Per il calcolo della dose di REKOVELLE, il peso corporeo deve essere misurato senza scarpe e soprabito appena prima dell'inizio della stimolazione.

Tabella 1 Regime di dosaggio

AMH (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
Dose fissa giornaliera di REKOVELLE	12	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,10
	mcg	mcg/kg									

La concentrazione di AMH deve essere espressa in pmol/L e arrotondata al numero intero più vicino. Se la concentrazione di AMH è in ng/mL, la concentrazione deve essere convertita in pmol/L moltiplicando per 7,14 (ng/mL x 7,14 = pmol/L) prima dell'uso.

mcg: microgrammi

Il trattamento con REKOVELLE deve essere iniziato il 2° o 3° giorno dopo l'inizio del ciclo mestruale e deve essere continuato fino a che non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (≥ 3 follicoli ≥17 mm), che in media avviene il nono giorno di trattamento (range da 5 a 20 giorni). Per indurre la maturazione follicolare finale, viene somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di gonadotropina corionica umana ricombinante (hCG) oppure 5.000 UI di hCG. Nelle pazienti con un eccessivo sviluppo follicolare (≥ 25 follicoli ≥12 mm), il trattamento con REKOVELLE deve essere interrotto e non deve essere eseguita l'attivazione della maturazione follicolare finale con hCG.

Per i successivi cicli di trattamento, la dose giornaliera di REKOVELLE deve essere mantenuta o modificata in base alla risposta ovarica della paziente nel ciclo precedente. Se la paziente ha avuto un'adeguata risposta ovarica nel ciclo precedente senza sviluppare OHSS, deve essere utilizzata la stessa dose giornaliera. In caso di risposta ovarica ridotta nel ciclo precedente, la dose giornaliera nel ciclo successivo deve essere aumentata del 25% o 50%, a seconda del grado di risposta osservata. In caso di risposta ovarica elevata nel ciclo precedente, la dose giornaliera nel ciclo successivo deve essere ridotta del 20% o 33%, a seconda del grado di risposta osservata. Nelle pazienti che hanno sviluppato OHSS o che erano a rischio di OHSS in un ciclo precedente, la dose giornaliera per il ciclo successivo è inferiore del 33% rispetto alla dose utilizzata nel ciclo in cui si è verificato OHSS o a rischio di OHSS. La dose massima giornaliera è di 24 microgrammi.

Anziani

L'uso di REKOVELLE nella popolazione anziana non è pertinente.

Pazienti con compromissione renale e compromissione epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di REKOVELLE nelle pazienti con compromissione renale o compromissione epatica non sono state specificatamente studiate in studi clinici. Anche se limitati, i dati non hanno indicato la necessità di un diverso regime di dosaggio di REKOVELLE in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con sindrome dell'ovaio policistico con disturbi anovulatori

Le pazienti anovulatorie con sindrome dell'ovaio policistico non sono state studiate. Le pazienti ovulatorie con ovaio policistico sono state incluse negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1)

Popolazione pediatrica

L'uso di REKOVELLE nella popolazione pediatrica non è pertinente.

Modo di somministrazione

REKOVELLE è destinato ad un uso sottocutaneo, preferibilmente nella parete addominale. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretto controllo medico. Le pazienti devono essere istruite su come usare la penna per iniezione REKOVELLE e su come effettuare le iniezioni. L'autosomministrazione deve essere effettuata solo da pazienti ben motivate, adeguatamente addestrate e che abbiano possibilità di ricevere consigli da un esperto.

Per le istruzioni sulla modalità di somministrazione con la penna pre-riempita, vedere le "Istruzioni per l'uso".

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria.
- Ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico.
- Emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).
- Carcinoma ovarico, uterino o della mammella (vedere paragrafo 4.4).

Nelle seguenti situazioni, è improbabile che l'esito del trattamento sia favorevole, e quindi REKOVELLE non deve essere somministrato:

- insufficienza ovarica primaria
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

REKOVELLE contiene una potente sostanza ad azione gonadotropica in grado di causare reazioni avverse da lievi a gravi, e deve essere usato solo da medici che hanno molta familiarità con problemi di infertilità e con la loro gestione.

La terapia con gonadotropina richiede impegno di tempo da parte dei medici e operatori sanitari di supporto, così come la disponibilità di adeguate strutture di monitoraggio. Un uso sicuro ed efficace di REKOVELLE richiede un monitoraggio ad intervalli regolari della risposta ovarica tramite ecografia da sola o in combinazione con la misurazione dei livelli sierici di estradiolo. La dose di REKOVELLE è personalizzata per ogni paziente per ottenere una risposta ovarica con un profilo favorevole di sicurezza/efficacia. Ci può essere un certo grado di variabilità individuale nella risposta alla somministrazione di FSH, con una risposta scarsa a FSH in alcune pazienti e una risposta eccessiva in altre.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere valutata l'infertilità di coppia così come eventuali controindicazioni proprie della gravidanza. In particolare, le pazienti devono essere valutate per ipotiroidismo e iperprolattinemia e trattate con specifico e adeguato trattamento.

L'utilizzo dei risultati ottenuti con test diagnostici diversi da ELECSYS AMH Plus immunoassay di Roche, ACCESS AMH Advanced di Beckman Coulter o LUMIPULSE G AMH di Fujirebio per la determinazione della dose REKOVELLE, non è raccomandato, in quanto attualmente non vi è alcuna standardizzazione dei test AMH disponibili.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare possono sperimentare ingrossamento ovarico e possono essere a rischio di sviluppo di OHSS. L'aderenza al dosaggio e al regime di

somministrazione di REKOVELLE e un attento monitoraggio della terapia minimizzerà l'incidenza di tali eventi.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più frequente nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico e di solito regredisce senza trattamento. A differenza dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, l'OHSS è una condizione che può manifestarsi con crescenti gradi di gravità. Tale situazione comprende un marcato ingrossamento ovarico, elevati livelli sierici di steroidi sessuali e un aumento della permeabilità vascolare che può provocare un accumulo di liquidi nelle cavità peritoneali, pleuriche e, raramente, in quelle pericardiche.

È importante sottolineare il valore di un attento e frequente monitoraggio dello sviluppo follicolare per ridurre il rischio di OHSS. I seguenti sintomi possono essere osservati in casi gravi di OHSS: dolore, disagio e distensione addominale, grave ingrossamento ovarico, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, squilibri elettrolitici, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici, idrotorace o insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, un'OHSS grave può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

Un'eccessiva risposta ovarica al trattamento con gonadotropina dà raramente luogo a OHSS a meno che l'hCG non venga somministrato per indurre la maturazione follicolare finale. Inoltre, la sindrome può essere più grave e più lunga in caso si instauri una gravidanza. Pertanto, nei casi di iperstimolazione ovarica è prudente non somministrare hCG e consigliare alla paziente di astenersi da rapporti sessuali o di usare metodi contraccettivi di barriera per almeno 4 giorni. L'OHSS può progredire rapidamente (entro 24 ore e fino a diversi giorni) per diventare un evento clinico serio. Molto spesso si verifica dopo che il trattamento ormonale è stato interrotto. Inoltre, come conseguenza delle variazioni ormonali durante la gravidanza, può verificarsi uno sviluppo ritardato dell'OHSS. A causa del rischio di sviluppare OHSS, la paziente deve essere seguita per almeno due settimane dopo l'attivazione della maturazione follicolare finale.

Eventi tromboembolici

Le donne con malattia tromboembolica recente o in corso o con fattori di rischio generalmente riconosciuti per eventi tromboembolici, come un'anamnesi personale o familiare, grave obesità (indice di massa corporea $>30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia possono avere un aumentato rischio di eventi tromboembolici venosi o arteriosi, durante o a seguito del trattamento con gonadotropine. Il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o il verificarsi di tali eventi. In queste donne, devono essere valutati i benefici della somministrazione di gonadotropine in rapporto ai rischi. Occorre notare tuttavia che la gravidanza stessa, così come l'OHSS, comportano anche un aumentato rischio di eventi tromboembolici.

Torsione ovarica

Il verificarsi di torsione ovarica è stata riportata per cicli di ART. Essa può essere associata ad altri fattori di rischio come OHSS, gravidanza, precedente chirurgia addominale, storia passata di torsione ovarica, precedente o attuale cisti ovarica e ovaio policistico. Un danno all'ovaio causato dal ridotto afflusso di sangue può essere limitato da una diagnosi precoce e da una immediata detorsione.

Gravidanza multipla

Una gravidanza multipla comporta un aumentato rischio di esiti negativi materni e perinatali. Nelle pazienti sottoposte a procedure di ART il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente, anche se una gravidanza gemellare può in rari casi svilupparsi da trasferimenti di singoli embrioni. Le pazienti devono essere avvisate del rischio potenziale di nascite multiple prima di iniziare il trattamento.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di gravidanze interrotte con l'aborto indotto o spontaneo è maggiore nelle pazienti sottoposte a stimolazione ovarica controllata per ART rispetto a quanto avviene a seguito del concepimento naturale.

Gravidanza ectopica

Le donne con una storia di disturbi alle tube sono a rischio di gravidanza ectopica, sia in caso di gravidanza ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per la fertilità. La prevalenza di gravidanza ectopica dopo ART è stata riportata essere più elevata rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono state riportate neoplasie, ovariche e di altre parti del sistema riproduttivo, sia benigne che maligne, in donne che sono state sottoposte a ripetuti cicli di trattamento per la cura dell'infertilità. Non è stato stabilito se il trattamento con gonadotropine aumenta o meno il rischio di questi tumori in donne non fertili.

Malformazione congenita

La prevalenza di malformazioni congenite dopo ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Si pensa che questo possa essere dovuto a differenze nelle caratteristiche dei genitori (ad esempio età materna, caratteristiche dello sperma) e a gravidanze multiple.

Altre condizioni mediche

Condizioni mediche che rappresentano controindicazioni per la gravidanza devono essere valutate prima di iniziare il trattamento con REKOVELLE.

Danno renale e compromissione epatica

REKOVELLE non è stato studiato nelle pazienti con danno renale e compromissione epatica di grado moderato/grave.

Contenuto di sodio

REKOVELLE contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con REKOVELLE. Durante la terapia con REKOVELLE non sono state riportate interazioni clinicamente significative con altri medicinali e tali interazioni non sono attese.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

REKOVELLE non è indicato durante la gravidanza. Non è stato riportato nessun rischio teratogeno, in seguito a stimolazione ovarica controllata, durante l'uso clinico di gonadotropine. Non ci sono dati riguardanti l'esposizione involontaria a REKOVELLE in donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva con dosi di REKOVELLE superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (paragrafo 5.3).

Allattamento

REKOVELLE non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

REKOVELLE è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

REKOVELLE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate durante il trattamento con REKOVELLE sono cefalea, fastidio alla pelvi, OHSS, dolore pelvico, nausea, dolore agli annessi uterini e stanchezza. La frequenza di queste reazioni avverse potrebbe diminuire con cicli terapeutici ripetuti, come è stato osservato negli studi clinici.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente (Tabella 2) mostra le reazioni avverse nelle pazienti trattate con REKOVELLE negli studi clinici registrativi secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse negli studi clinici registrativi

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Disturbi psichiatrici		Sbalzi d'umore
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza Capogiro
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea Vomito Costipazione Fastidio addominale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	OHSS Dolore pelvico Dolore agli annessi uterini Fastidio alla pelvi	Emorragia vaginale Dolore al seno Tensione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alle sedi di somministrazione	Stanchezza	

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

L'OHSS è un rischio intrinseco della stimolazione ovarica. I sintomi gastrointestinali noti associati a OHSS includono dolore, disagio e distensione addominale, nausea, vomito e diarrea. La torsione ovarica e gli eventi tromboembolici sono noti per essere rare complicazioni del trattamento di stimolazione ovarica (vedere paragrafo 4.4).

L'immunogenicità in termini di sviluppo di anticorpi anti-FSH è un rischio potenziale della terapia con gonadotropina (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'effetto di un sovradosaggio non è noto, tuttavia, vi è il rischio che si verifichi OHSS (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA10.

Meccanismo d'azione

L'effetto più importante derivante dalla somministrazione parenterale di FSH è lo sviluppo di più follicoli maturi.

La follitropina delta è un FSH ricombinante umano. Nella follitropina delta le sequenze di aminoacidi delle due subunità dell'FSH sono identiche alle sequenze dell'FSH endogeno umano. Dal momento che la follitropina delta è prodotta nella linea cellulare umana PER.C6, il profilo di glicosilazione è diverso da quello della follitropina alfa e della follitropina beta.

Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione giornaliera di dosi uguali in UI di REKOVELLE e follitropina alfa, come determinato nel saggio biologico *in vivo* nel ratto (saggio Steelman-Pohley), è stata osservata nelle pazienti una risposta ovarica (es. estradiolo, inibina B e volume follicolare) più alta dopo la somministrazione di REKOVELLE rispetto alla follitropina alfa. Dal momento che il saggio biologico nel ratto potrebbe non riflettere completamente la potenza nell'uomo dell'FSH contenuto in REKOVELLE, REKOVELLE è dosato in microgrammi e non in UI. I dati degli studi clinici suggeriscono che una dose giornaliera di 10,0 microgrammi [95% CI 9,2; 10,8] di REKOVELLE fornisce, per la maggior parte delle pazienti, una risposta ovarica paragonabile a quella ottenuta con 150 UI/giorno di follitropina alfa.

Il numero di ovociti recuperati aumenta con la dose di REKOVELLE e la concentrazione sierica di AMH. Al contrario, l'aumento del peso corporeo porta ad una diminuzione del numero di ovociti recuperati (cl clinicamente rilevante solo per dosi di REKOVELLE sotto i 12 microgrammi). Il regime di dosaggio risultante per REKOVELLE è descritto nel paragrafo 4.2.

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio ESTHER-1 è stato uno studio randomizzato, con valutatore in cieco, controllato, effettuato in 1326 pazienti sottoposte a IVF/ICSI. Lo studio ha confrontato il regime di dosaggio personalizzato di REKOVELLE, in cui la dose giornaliera è stata stabilita per ciascuna paziente e mantenuta fissa nel corso della stimolazione senza alcun aggiustamento (vedere paragrafo 4.2), con la follitropina alfa filled-by-mass (dosata in base alla massa) alla dose iniziale di 11 microgrammi (150 UI) per i primi cinque giorni, seguita da aggiustamenti della dose a partire dal 6° giorno di stimolazione sulla base dello sviluppo follicolare secondo un protocollo che utilizza un antagonista del GnRH. Le pazienti avevano un'età inferiore o uguale a 40 anni e cicli mestruali regolari, presumibilmente ovulatori. Il trasferimento di un singolo blastocisti al 5° giorno era obbligatorio ad eccezione delle pazienti di età compresa tra 38-40 anni nelle quali, se non erano disponibili blastocisti di buona qualità, è stato eseguito un doppio trasferimento di blastocisti. I due endpoints co-primari erano tasso di gravidanza in corso e tasso di impianto in corso in ciclo a fresco, definiti rispettivamente come almeno un feto vivo intrauterino 10-11 settimane dopo il trasferimento e come il numero di feti vivi intrauterini 10-11 settimane dopo il trasferimento, diviso per il numero di blastocisti trasferiti.

Lo studio ha dimostrato che REKOVELLE era efficace almeno quanto la follitropina alfa in termini di tasso di gravidanza in corso e tasso di impianto in corso, come indicato nella tabella 3.

Tabella 3 Tasso di gravidanza in corso e tasso di impianto in corso nello studio ESTHER-1

	REKOVELLE nel regime di dosaggio personalizzato (N=665)	Follitropina alfa (N=661)	Differenza [95% CI]
Tasso di gravidanza in corso	30,7%	31,6%	-0,9% [-5,9%; 4,1%]
Tasso di impianto in corso	35,2%	35,8%	-0,6% [-6,1%; 4,8%]

Popolazione: tutti i randomizzati ed esposti

L'impatto del regime di dosaggio di REKOVELLE basato su AMH è stato valutato anche negli endpoints secondari, come la risposta ovarica e la gestione del rischio dell'OHSS.

Nella popolazione totale dello studio, il numero medio di ovociti recuperati era $10,0 \pm 5,6$ con REKOVELLE (N = 636) nel regime di dosaggio personalizzato e $10,4 \pm 6,5$ con follitropina alfa (N = 643) alla dose iniziale di 150 UI seguita da aggiustamenti della dose.

Tra le pazienti con AMH ≥ 15 pmol/L, la risposta ovarica con REKOVELLE (N = 355) e follitropina alfa (N = 353) era rispettivamente la seguente: numero medio di ovociti recuperati $11,6 \pm 5,9$ e $13,3 \pm 6,9$ e la proporzione delle pazienti con ≥ 20 ovociti, era 10,1% (36/355) e 15,6% (55/353).

Nelle pazienti ovulatorie con ovaio policistico, l'incidenza di una precoce OHSS moderata/grave e/o di interventi di prevenzione per OHSS precoce è stata del 7,7% con REKOVELLE e 26,7% con follitropina alfa.

Sicurezza - immunogenicità

Gli anticorpi anti-FSH sono stati misurati prima della somministrazione e dopo la somministrazione in pazienti sottoposte fino a tre cicli ripetuti di trattamento con REKOVELLE (665 pazienti nel 1° ciclo dello studio ESTHER-1 così come 252 pazienti nel 2° ciclo e 95 pazienti nel 3° ciclo dello studio ESTHER-2). L'incidenza di anticorpi anti-FSH dopo il trattamento con REKOVELLE era del 1,1% nel 1° ciclo, 0,8% nel 2° ciclo e 1,1% nel 3° ciclo. Questi tassi erano simili all'incidenza di preesistenti anticorpi anti-FSH prima dell'esposizione a REKOVELLE nel 1° ciclo, che è stata dell'1,4%, e paragonabile all'incidenza di anticorpi anti-FSH dopo il trattamento con follitropina alfa. In tutte le pazienti con anticorpi anti-FSH, le concentrazioni non erano rilevabili o molto basse e senza capacità neutralizzante. Il trattamento ripetuto con REKOVELLE in pazienti con anticorpi anti-FSH pre-esistenti o indotti dal trattamento, non ha aumentato il titolo anticorpale, non è stato associato a diminuzione della risposta ovarica e non ha indotto gli eventi avversi immuno-correlati.

Non c'è esperienza di studi clinici con REKOVELLE nel protocollo lungo con agonista del GnRH.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico della follitropina delta è stato studiato in soggetti sani di sesso femminile e in pazienti IVF/ICSI sottoposte a stimolazione ovarica controllata. Dopo somministrazioni sottocutanee giornaliere ripetute, REKOVELLE raggiunge lo steady-state tra 6-7 giorni con concentrazione tre volte superiore rispetto alla concentrazione dopo la prima dose. I livelli circolanti di follitropina delta sono inversamente proporzionali al peso corporeo, ciò supporta la personalizzazione del dosaggio in base al peso corporeo. La follitropina delta determina una maggiore esposizione rispetto alla follitropina alfa.

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea giornaliera di REKOVELLE, il tempo per raggiungere la massima concentrazione sierica è di 10 ore. La biodisponibilità assoluta è di circa il 64%.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione è di circa 25 L dopo somministrazione sottocutanea e il volume di distribuzione allo steady state è di 9 L dopo somministrazione endovenosa. All'interno della dose terapeutica, l'esposizione a follitropina delta aumenta proporzionalmente con la dose.

Eliminazione

Dopo somministrazione sottocutanea, la clearance apparente di follitropina delta è di 0,6 L/h e la clearance dopo somministrazione endovenosa è di 0,3 L/h. L'emivita di eliminazione finale dopo singola somministrazione sottocutanea è di 40 ore e dopo somministrazioni sottocutanee multiple è di 28 ore. La clearance apparente per la follitropina delta è bassa, es. 0,6 L/h dopo somministrazione sottocutanea multipla, e ciò determina un'esposizione elevata. Si prevede che la follitropina delta sia eliminata in modo simile ad altre follitropine, cioè principalmente attraverso i reni. La frazione di follitropina delta escreta immodificata nelle urine è stata stimata essere del 9%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e tolleranza locale. Il sovradosaggio di follitropina delta ha provocato azioni farmacologiche o azioni farmacologiche esagerate. La follitropina delta ha avuto un effetto negativo sulla fertilità e lo sviluppo embrionale precoce nel ratto quando somministrata a dosi $\geq 0,8$ microgrammi/kg/die, dose che è al di sopra della dose massima raccomandata nell'uomo. La rilevanza di questi risultati per l'uso clinico di REKOVELLE è limitata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fenolo
Polisorbato 20
L-metionina
Sodio solfato decaidrato
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato
Acido fosforico concentrato (aggiustatore di pH)
Sodio idrossido (aggiustatore di pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Durante l'utilizzo: 28 giorni se conservato a temperatura uguale o inferiore a 25° C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

REKOVELLE può essere rimosso dal frigorifero, senza essere nuovamente refrigerato, e può essere conservato a temperatura uguale o inferiore a 25 °C fino a 3 mesi, compreso il periodo dopo il primo utilizzo. Dopo tale periodo deve essere eliminato.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

REKOVELLE 12 microgrammi/0,36 mL soluzione iniettabile

Cartuccia multidose da 3 mL (vetro di tipo I) con stantuffo (gomma alobutilica) e tappo a ghiera (alluminio) con intarsio (gomma). Ciascuna cartuccia contiene 0,36 mL di soluzione.
Confezione da 1 penna pre-riempita e 3 aghi per iniezione (acciaio inossidabile).

REKOVELLE 36 microgrammi/1,08 mL soluzione iniettabile

Cartuccia multidose da 3 mL (vetro di tipo I) con stantuffo (gomma alobutilica) e tappo a ghiera (alluminio) con intarsio (gomma). Ciascuna cartuccia contiene 1,08 mL di soluzione.
Confezione da 1 penna pre-riempita e 9 aghi per iniezione (acciaio inossidabile).

REKOVELLE 72 microgrammi/2,16 mL soluzione iniettabile

Cartuccia multidose da 3 mL (vetro di tipo I) con stantuffo (gomma alobutilica) e tappo a ghiera (alluminio) con intarsio (gomma). Ciascuna cartuccia contiene 2,16 mL di soluzione.

Confezione da 1 penna pre-riempita e 15 aghi per iniezione (acciaio inossidabile).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o non è limpida.

Seguire le istruzioni per l'utilizzo della penna. Gettare gli aghi usati immediatamente dopo l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1150/004
EU/1/16/1150/005
EU/1/16/1150/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Dicembre 2016

Data dell'ultimo rinnovo: 16 Luglio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Bio-Technology General (Israel) Ltd.
Be'er Tuvia Industrial Zone
POB 571
Kiryat Malachi 8310402
Israele

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP. Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).