

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REKOVELLE 12 microgramos/0,36 ml solución inyectable en pluma prellenada
REKOVELLE 36 microgramos/1,08 ml solución inyectable en pluma prellenada
REKOVELLE 72 microgramos/2,16 ml solución inyectable en pluma prellenada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

REKOVELLE 12 microgramos/0,36 ml solución inyectable

Una pluma prellenada multidosis proporciona 12 microgramos de folitropina delta* en 0,36 ml de solución.

REKOVELLE 36 microgramos/1,08 ml solución inyectable

Una pluma prellenada multidosis proporciona 36 microgramos de folitropina delta* en 1,08 ml de solución.

REKOVELLE 72 microgramos/2,16 ml solución inyectable

Una pluma prellenada multidosis proporciona 72 microgramos de folitropina delta* en 2,16 ml de solución.

1 ml de solución contiene 33,3 microgramos de folitropina delta*

* hormona folículo estimulante recombinante (FSH) producida en línea celular humana (PER.C6) por tecnología ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (Inyectable).

Solución transparente e incolora de pH de 6,0-7,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Estimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA) tales como fecundación *in vitro* (FIV) o ciclo de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

No hay ensayos clínicos con REKOVELLE en protocolo largo con agonistas de GnRH (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

La posología de REKOVELLE está individualizada para cada paciente y el objetivo es obtener una respuesta ovárica que se asocie con un perfil favorable de eficacia/seguridad, esto es, su objetivo es lograr recuperar un número adecuado de ovocitos y reducir las intervenciones para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). REKOVELLE se dosifica en microgramos (ver

sección 5.1). La pauta de dosificación es específico de REKOVELLE y la dosis en microgramos no se puede aplicar a otras gonadotropinas.

Para el primer ciclo de tratamiento, se determinará la dosis diaria individual de acuerdo a los valores de concentración de hormona antimulleriana (AMH) en sangre de la paciente y su peso corporal. La dosis se ajustará de acuerdo a una determinación reciente de AMH (de los últimos 12 meses) medido por el test diagnóstico de Roche: ELECSYS AMH Plus immunoassay (ver sección 4.4). La dosis diaria individual se mantendrá durante el período de estimulación. Para mujeres con valor de AMH <15 pmol/l la dosis diaria es de 12 microgramos, independientemente del peso corporal. Para mujeres con valor de AMH \geq 15 pmol/l la dosis diaria disminuye de 0,19 a 0.10 microgramos/kg según aumente la concentración de AMH (Tabla 1). La dosis se redondeará hasta los 0,33 microgramos más cercanos para coincidir con la escala de dosis de la pluma de inyección. La dosis diaria máxima para el primer ciclo de tratamiento es 12 microgramos.

Tabla 1 Pauta de dosis

AMH (pmol/l)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	\geq 40
Dosis diaria fijada de 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						

El tratamiento con REKOVELLE debe iniciarse 2 ó 3 días después de que empiece el sangrado menstrual, y continuar hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (\geq 3 folículos \geq 17 mm), lo que de media se produce en el día nueve de tratamiento (varía de 5 a 20 días). Se administrará una sola inyección de 250 microgramos de gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) o 5.000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final. En pacientes con un desarrollo folicular excesivo (de \geq 25 folículos \geq 12 mm), el tratamiento con REKOVELLE se debe abandonar y no debe realizarse la maduración folicular final con hCG.

Para ciclos de tratamiento sucesivos, la dosis diaria de REKOVELLE debe mantenerse o modificarse según la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo previo. Si la paciente tuvo una respuesta ovárica adecuada en el primer ciclo sin desarrollar SHO, se debe usar la misma dosis diaria. En el caso de hiporrespuesta ovárica en el ciclo previo, la dosis diaria debe aumentarse de un 25% a un 50% en el siguiente ciclo, dependiendo del grado de respuesta observada. En caso de hiperrespuesta ovárica en el ciclo previo, la dosis diaria en los ciclos siguientes debe disminuirse de un 20% a un 33%, dependiendo de la magnitud de la respuesta observada. En pacientes que hayan desarrollado SHO o estuvieron en riesgo de desarrollarla en un ciclo previo, la dosis diaria para el ciclo siguiente será un 33% más baja que la dosis usada en el ciclo que se produjo el SHO o el riesgo de SHO. La dosis máxima diaria es de 24 microgramos.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

La seguridad, eficacia y farmacocinética de REKOVELLE en pacientes con insuficiencia renal o hepática no se han estudiado específicamente en los ensayos clínicos. A pesar de que los datos son limitados, no indican la necesidad de una pauta de dosis diferente en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes con síndrome de ovario poliquístico con desórdenes anovulatorios

No se ha estudiado a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y desórdenes anovulatorios. Pacientes con ovarios poliquísticos con ovulación han sido incluidas en los ensayos clínicos (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

REKOVELLE no tiene uso relevante en este grupo de población. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de REKOVELLE en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

REKOVELLE no está indicado para su uso en población pediátrica.

Forma de administración

REKOVELLE está destinado a la administración subcutánea, preferiblemente en la pared abdominal. La primera inyección se debe realizar bajo supervisión médica directa. Se debe enseñar a los pacientes sobre cómo usar la pluma de REKOVELLE y cómo realizar las inyecciones. La autoadministración solo se debe llevar a cabo en pacientes motivados, adecuadamente entrenados y con acceso a recomendación de un experto.

Para las instrucciones de administración con la pluma prellenada, ver las “Instrucciones de Uso”.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- tumores en el área hipotálamo-hipofisaria
- quistes ováricos o aumento de los ovarios no provocados por el síndrome del ovario poliquístico
- hemorragia ginecológica de causa desconocida (ver sección 4.4)
- tumor en los ovarios, útero o mamas (ver sección 4.4)

En las siguientes situaciones, el resultado del tratamiento raramente es favorable, y por lo tanto REKOVELLE no debe administrarse:

- fallo ovárico primario
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- miomas uterinos incompatibles con el embarazo

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

REKOVELLE contiene una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas de moderadas a graves, y sólo debe utilizarse bajo la supervisión de médicos especialistas en problemas de infertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere un cierto tiempo de dedicación a los médicos y profesionales de la salud, al igual que la disponibilidad de equipos de monitorización apropiados. En mujeres, el uso seguro y eficaz de REKOVELLE requiere la monitorización de la respuesta ovárica con ecografía, solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico, regularmente. La dosis de REKOVELLE está individualizada para cada paciente con el fin de obtener una respuesta ovárica con un perfil de seguridad/eficacia favorable. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes en la respuesta a la administración de FSH, con una respuesta pobre a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe valorar la infertilidad de las parejas, así como las posibles contraindicaciones para el embarazo. En particular, en las pacientes debe descartarse el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia, y dar el tratamiento específico apropiado.

No se recomienda la utilización de los resultados obtenidos con otro ensayo diferente de ELECSYS AMH Plus inmunoassay de Roche para la determinación de la dosis de REKOVELLE, ya que actualmente no existe estandarización de los ensayos de AMH disponibles.

Las pacientes en tratamiento de estimulación del crecimiento folicular pueden presentar un agrandamiento de los ovarios o desarrollar SHO. La adherencia a la posología y pautas de administración de REKOVELLE, así como la monitorización adecuada del tratamiento, minimizará la incidencia de dichos eventos.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Se espera un cierto grado de agrandamiento ovárico con la estimulación ovárica controlada. Se observa de forma más común en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y normalmente remite cuando se retira el tratamiento. A diferencia del agrandamiento ovárico sin complicaciones, el SHO es un síndrome que puede manifestarse en grados crecientes de gravedad. Comprende un marcado agrandamiento ovárico, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, el cual puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica.

Es importante enfatizar el valor de la monitorización rigurosa y frecuente del desarrollo folicular con la finalidad de reducir el SHO. Se puede observar la sintomatología siguiente en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento extenso del ovario, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La exploración clínica puede revelarnos hipovolemia, hemoconcentración, trastornos hidroelectrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax o distress respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse produciendo torsión ovárica o episodios tromboembólicos tales como embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.

La respuesta excesiva del ovario al tratamiento con gonadotropinas puede dar lugar a veces a un SHO cuando se administre hCG para provocar la maduración folicular final. Además, el síndrome puede ser más grave y prolongado si se produce embarazo. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica no controlada es prudente interrumpir la administración de hCG y advertir a la paciente que debe utilizar algún método barrera o no tener relaciones sexuales durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (desde las 24 primeras horas a varios días) para llegar a instaurarse como un cuadro médico serio. Ocurre más a menudo cuando el tratamiento hormonal ha sido interrumpido. Además, como consecuencia de los cambios hormonales durante el embarazo, puede producirse un desarrollo tardío del SHO. Debido al riesgo de desarrollar SHO debe hacerse un seguimiento de las pacientes durante al menos dos semanas tras desencadenar la maduración folicular final.

Procesos tromboembólicos

Las mujeres con procesos tromboembólicos recientes o en curso o con factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica tales como antecedentes personales o familiares, obesidad grave (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, pueden tener un mayor riesgo de efectos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. El tratamiento con gonadotropinas puede incrementar el riesgo de exacerbación o de ocurrencia de estos procesos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser evaluados frente a los riesgos. Debe tenerse en cuenta, que el embarazo por sí mismo también conlleva un incremento de riesgo de los procesos tromboembólicos.

Torsión ovárica

La ocurrencia de la torsión ovárica ha sido notificada en ciclos de TRA. Puede estar asociada con otros factores de riesgo tales como SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión

ovárica, quiste ovárico anterior o actual y ovarios poliquísticos. El daño sobre el ovario debido a la disminución en la llegada de sangre, puede limitarse con el diagnóstico temprano y la detorsión inmediata.

Embarazo múltiple

El embarazo múltiple conlleva un incremento en el riesgo de acontecimientos adversos maternos y perinatales. En pacientes sometidas a TRA el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente, aunque los embarazos gemelares raramente se desarrollan con la transferencia de un solo embrión. Se debe advertir a la paciente del riesgo de gestación múltiple antes de empezar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida de embarazo por aborto es más alta en pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada para TRA que tras una concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo se consigue espontáneamente como con tratamientos de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico después de someterse a TRA se ha descrito en mayor número en este grupo que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han notificado neoplasias de los ovarios o de otras zonas del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a tratamientos de infertilidad con diferentes pautas terapéuticas. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alta que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto puede ser debido a diferencias en las características parentales (edad materna, características del semen, etc.) y también a los embarazos múltiples.

Otras condiciones médicas

Las condiciones médicas que contraindican el embarazo deben evaluarse también antes de empezar el tratamiento con REKOVELLE.

Insuficiencia renal y hepática

REKOVELLE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada/grave.

Contenido en Sodio

REKOVELLE contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción de otros medicamentos con REKOVELLE. No se han notificado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos, ni se esperan, durante la terapia con REKOVELLE.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

REKOVELLE no está indicado durante el embarazo. No se ha descrito riesgo de teratogenicidad en el uso clínico de gonadotropinas para la estimulación ovárica controlada. No existen datos de exposición accidental a REKOVELLE en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis de REKOVELLE por encima de la dosis máxima recomendada en humanos (sección 5.3).

Lactancia

REKOVELLE no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

REKOVELLE está indicado para el uso en infertilidad (ver sección 4.1).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de REKOVELLE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en el tratamiento con REKOVELLE son dolor de cabeza, molestia pélvica, SHO, dolor pélvico, náuseas, dolor en los anejos uterinos y fatiga. La frecuencia de estos efectos adversos puede disminuir en ciclos repetidos, ya que esto se ha observado durante los ensayos clínicos.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que aparece a continuación (Tabla 2) muestra las reacciones adversas en pacientes tratadas con REKOVELLE en los ensayos clínicos pivotales de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, como sigue; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Table 2 Reacciones adversas en los ensayos clínicos pivotales

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia Mareo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea Vómitos Estreñimiento Molestia abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	SHO Dolor pélvico Dolor en los anejos uterinos Molestia pélvica	Hemorragia vaginal Dolor mamario Sensibilidad mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

SHO es un riesgo intrínseco de la estimulación ovárica. Los síntomas gastrointestinales conocidos relacionados con el SHO incluyen dolor abdominal, molestia y distensión, náuseas, vómitos y diarrea. La torsión ovárica y los procesos tromboembólicos son complicaciones raras del tratamiento de estimulación ovárica (ver sección 4.4).

La inmunogenicidad en relación con el desarrollo de anticuerpos anti-FSH es un riesgo potencial de la terapia con gonadotropinas (ver sección 5.1).

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al correo electrónico: farmacovigilancia@biopasgroup.com.

4.9 Sobredosis

No se conocen los efectos de una sobredosificación, sin embargo puede tener lugar el síndrome de hiperestimulación ovárica. (Ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores genitales, gonadotropinas, código ATC: G03GA10

Mecanismo de acción

El efecto más importante que resulta de la administración parenteral de FSH es el desarrollo de múltiples folículos maduros.

La Folitropina delta es FSH recombinante humana. La secuencia de aminoácidos de las dos subunidades de FSH en la folitropina delta son idénticas a las secuencias endógenas de FSH humanas. Dado que la folitropina delta se produce en la línea celular humana PER. C6, el perfil de glicosilación es diferente al de la folitropina alfa y la folitropina beta.

Efectos farmacodinámicos

Tras la administración diaria de dosis equivalentes en UI de REKOVELLE y de folitropina alfa según la determinación en ratas por bioensayo *in vivo* (ensayo de Steelman-Pohley), se observa una respuesta ovárica más alta (esto es estradiol, inhibina B y volumen folicular) en las pacientes tras la administración de REKOVELLE comparada con folitropina alfa. Dado que el bioensayo en ratas puede no reflejar completamente la potencia de la FSH de REKOVELLE en humanos, REKOVELLE se dosifica en microgramos y no en UI.

El número de ovocitos recuperados aumenta con la dosis de REKOVELLE y la concentración de AMH. Por otro lado, el peso corporal creciente lleva a la reducción en el número de ovocitos recuperados (solo clínicamente relevante para dosis de REKOVELLE por debajo de los 12 microgramos). El régimen de dosis resultante de REKOVELLE se encuentra en la sección 4.2.

Eficacia clínica y seguridad

El ensayo ESTHER-1 fue un ensayo controlado, aleatorizado, ciego para el evaluador realizado en 1.326 pacientes sometidas a FIV/ICSI. El ensayo comparó la pauta de dosis individualizada de REKOVELLE, en el cual la dosis diaria se establece para cada paciente y se fija durante toda la estimulación sin ajustes (ver sección 4.2), con la folitropina alfa ajustada por masa, a una dosis de inicio de 11 microgramos (150 UI) para los primeros cinco días seguidos de ajustes de dosis desde el día 6 de la estimulación según el desarrollo folicular en un protocolo con antagonista de la GnRH. Las pacientes con una edad de hasta 40 años y ciclos menstruales regulares presuntamente ovulatorios. Se realizó una transferencia única de blastocisto en el día 5 excepto en las pacientes de 38-40 años en las cuales se realizó una transferencia doble de blastocistos, si no había blastocistos de buena calidad disponibles. Las dos variables primarias fueron la tasa de embarazo en curso y la tasa de implantación en curso en el primer ciclo, definidos como al menos un feto viable intrauterino 10-11 semanas después de la transferencia y número de fetos viables intraútero a las 10-11 semanas tras la transferencia dividido entre el número de blastocistos transferidos, respectivamente. El ensayo demostró que REKOVELLE era al menos tan efectivo como la folitropina alfa en términos de tasa de embarazo en curso y tasa de implantación en curso, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Tasa de embarazo en curso y tasa de implantación en curso en el ensayo ESTHER-1

	REKOVELLE en una pauta de dosis individualizada (N=665)	Folitropina Alfa (N=661)	Diferencia [95% CI]
Tasa de embarazo en Curso	30,7%	31,6%	-0,9% [-5,9%; 4,1%]
Tasa de implantación en curso	35,2%	35,8%	-0,6% [-6,1%; 4,8%]

Población: aleatorizada y expuesta

El impacto de la dosificación de REKOVELLE basado en la AMH se evaluó también mediante variables secundarias, tales como la respuesta ovárica y el manejo del riesgo de SHO.

En la población global del ensayo, la media de ovocitos recuperados fue $10,0 \pm 5,6$ con REKOVELLE (N=636) con una dosificación individualizada y $10,4 \pm 6,5$ con la folitropina alfa (N=643) con una dosis de inicio de 150 UI seguida de ajustes de dosis.

Entre las pacientes con $HAM \geq 15$ pmol/l, la respuesta ovárica con REKOVELLE (N=355) y con la folitropina alfa (N=353), respectivamente, fue la siguiente: media de ovocitos recuperados: $11,6 \pm 5,9$ y $13,3 \pm 6,9$, y el porcentaje de pacientes con ≥ 20 ovocitos fue 10,1% (36/355) y 15,6% (55/353).

En pacientes ovulatorias con ovarios poliquísticos, la incidencia de SHO temprano moderado/grave y/o intervenciones preventivas para SHO temprano fue del 7,7% con REKOVELLE y del 26,7% con la folitropina alfa.

Seguridad – inmunogenicidad

Los anticuerpos anti-FSH se midieron pre-dosis y post-dosis en las pacientes que habían recibido hasta tres ciclos de tratamiento repetidos con REKOVELLE (665 pacientes en el ciclo 1 en el ensayo ESTHER-1, además de 252 pacientes en el ciclo 2 y 95 pacientes en el ciclo 3 en el ensayo ESTHER-2). La incidencia de anticuerpos anti-FSH tras el tratamiento con REKOVELLE fue de 1,1% en el ciclo 1, 0,8% en el ciclo 2 y 1,1% en el ciclo 3. Estos porcentajes fueron similares a la incidencia de los anticuerpos anti-FSH pre-existentes antes de la exposición a REKOVELLE en el ciclo 1 que fue de 1,4%, y comparable con las incidencias de anticuerpos anti-FSH tras el tratamiento con folitropina

alfa. En todas las pacientes con anticuerpos anti-FSH, los títulos fueron indetectables o muy bajos y sin capacidad neutralizante. El tratamiento repetido con REKOVELLE en pacientes con anticuerpos anti-FSH pre-existentes o inducidos por el tratamiento no incrementó los títulos de los anticuerpos, no se asoció con una respuesta ovárica disminuida, y no indujo reacciones adversas relacionadas con la inmunidad.

No hay ensayos clínicos en protocolo largo con agonistas de la GnRH con REKOVELLE.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de la folitropina delta se ha investigado en mujeres sanas y en pacientes de FIV/ICSI sometidas a estimulación ovárica controlada. Tras administraciones subcutáneas repetidas diarias, REKOVELLE alcanza un estado de equilibrio en un periodo de 6 a 7 días con una concentración 3 veces mayor comparada con la concentración tras la primera dosis. Los niveles circulantes de folitropina delta están inversamente relacionados con el peso corporal, lo que respalda la pauta de dosificación individualizada de acuerdo al peso corporal. La folitropina delta conlleva una exposición mayor que la folitropina alfa.

Absorción

Tras la administración subcutánea diaria de REKOVELLE, el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima en sangre es de 10 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 64%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 25 l tras la administración subcutánea y el volumen de distribución en estado estacionario es de 9 l tras la administración intravenosa. Dentro del rango terapéutico de dosis, la exposición a la folitropina delta aumenta proporcionalmente con la dosis.

Eliminación

Siguiendo una administración subcutánea, el aclaramiento aparente de la folitropina delta es de 0,6 l/h y el aclaramiento tras la administración intravenosa es de 0,3 l/h. La semivida de eliminación tras la administración única subcutánea es de 40 horas y tras la administración múltiple subcutánea es de 28 horas. El aclaramiento aparente para la folitropina delta es bajo, esto es 0,6 l/h tras administraciones subcutáneas múltiples, lo que conduce a una mayor exposición. Se espera que la folitropina delta se elimine de forma similar a otras folitropinas, esto es principalmente por los riñones.

La fracción de folitropina delta inalterada excretada por la orina se espera que sea el 9%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología, toxicidad de dosis repetida y tolerabilidad local no revelan un riesgo especial en humanos. La sobredosis de folitropina delta produjo acciones farmacológicas o acciones farmacológicas exageradas. La folitropina delta tuvo un efecto negativo en la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratas cuando se administró a dosis de $\geq 0,8$ microgramos/kg/day, lo que está por encima de la dosis máxima recomendada para humanos. La importancia de estos hallazgos para el uso clínico de REKOVELLE es limitada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fenol
Polisorbato 20
L-metionina
Sulfato de sodio decahidrato
Fosfato de disodio dodecahidrato
Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de validez

3 años.

En uso: Utilizar por no más de 28 días y Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C–8 °C).

No congelar.

Antes del primer uso, conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras el primer uso del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

REKOVELLE 12 microgramos/0,36 ml solución inyectable

Cartuchos multidosis de 3 ml (vidrio de Tipo I) con émbolo (goma de halobutilo) y tapa enroscable (aluminio) y con una incrustación (goma). Cada cartucho contiene 0,36 ml de solución.

Tamaño del envase de 1 pluma prellenada y 3 agujas para inyección (acero inoxidable).

REKOVELLE 36 microgramos/1,08 ml solución inyectable

Cartuchos multidosis de 3 ml (vidrio de Tipo I) con émbolo (goma de halobutilo) y tapa enroscable (aluminio) y con una incrustación (goma). Cada cartucho contiene 1,08 ml de solución.

Tamaño del envase de 1 pluma prellenada y 6 agujas para inyección (acero inoxidable).

REKOVELLE 72 microgramos/2,16 ml solución inyectable

Cartuchos multidosis de 3 ml (vidrio de Tipo I) con émbolo (goma de halobutilo) y tapa enroscable (aluminio) y con una incrustación (goma). Cada cartucho contiene 2,16 ml de solución.

Tamaño del envase de 1 pluma prellenada y 9 agujas para inyección (acero inoxidable).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución no debe ser administrada si contiene partículas o no está transparente.

Se deben seguir las instrucciones de uso de la pluma. Deseche las agujas usadas inmediatamente después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamento Biotecnológico.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Producto de uso delicado adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

FECHA DE REVISION: 30-Enero-2019

REFERENCIAS

1. Module 5.3.5.1 Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication [type of control] – 000004 (ESTHER-1) Clinical Trial Report.
2. Module 5.3.5.1 Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication [type of control] -000071 (ESTHER-2) Clinical Trial Report.
3. E-2.7.4 Summary of Clinical Safety 19267 (1.0).
4. Arce J-C, et. al. Publication: Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone–stratified, dose–response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection.
5. Olsson H, et. al. Dose-Exposure Proportionality of a Novel Recombinant Follicle Stimulating Hormone (rFSH), FE 999049, Derived from a Human Cell Line, with Comparison Between Caucasian and Japanese Women After Subcutaneous Administration.
6. Olsson H, et. al. Dose-Exposure Proportionality of a Novel Recombinant Follicle Stimulating Hormone (rFSH), FE 999049, Derived from a Human Cell Line, with Comparison Between Caucasian and Japanese Women After Subcutaneous Administration.
7. Olsson H, et. al. Different Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Recombinant Follicle-Stimulating Hormone (rFSH) Derived From a Human Cell Line Compared With rFSH From a Non-Human Cell Line.



Fernando Crespo Alvarez
Regulatory Affairs Director LATAM
Ferring Pharmaceuticals