

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 75 UI/0,125 ml soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa*. Ogni penna preriempita rilascia 75 UI (equivalenti a 5,5 microgrammi) in 0,125 ml.

* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone*, r-hFSH) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è 6,7-7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nella donna adulta

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- La follitropina alfa, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è raccomandata per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l.

Nell'uomo adulto

- La follitropina alfa è indicata nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla Gonadotropina Corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin*, hCG).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Bemfola deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

Posologia

Le dosi raccomandate per follitropina alfa sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di follitropina alfa indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di follitropina alfa più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di follitropina alfa più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con Bemfola può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. La dose massima giornaliera non supera generalmente 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; la paziente dovrà essere sottoposta a ulteriori accertamenti, al termine dei quali potrà iniziare il ciclo terapeutico seguente con una dose superiore a quella del ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina (*Intra Uterine Insemination*, IUI).

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di follitropina alfa al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 UI fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di follitropina alfa.

Comunemente si provoca una down-regulation con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di follitropina alfa circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo due settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di follitropina alfa per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella IVF indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

Donne con anovulazione dovuta a grave insufficienza di LH ed FSH

Nelle donne carenti di LH ed FSH (ipogonadismo ipogonadotropo), l'obiettivo della terapia con Bemfola in associazione alla lutropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale verrà liberato l'ovocita dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). La follitropina alfa deve essere somministrata con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Poiché tali pazienti sono amenorroiche ed hanno una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa e lutropina alfa, si devono somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo.

In alternativa, può essere eseguita una IUI.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropa (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosi di FSH più basse rispetto al ciclo precedente.

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

Bemfola deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

Popolazioni particolari

Popolazione anziana

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di follitropina alfa nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di follitropina alfa nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Bemfola va somministrato per via sottocutanea. La prima iniezione di Bemfola deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione di Bemfola deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la penna preriempita Bemfola con cartuccia monodose è destinata a una singola iniezione, i pazienti devono ricevere istruzioni chiare per evitare l'uso scorretto della presentazione monodose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo follitropina alfa, all'FSH o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria;
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta a sindrome dell'ovaio policistico;
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta;
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

La follitropina alfa non deve essere usata anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La follitropina alfa è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a gravi e deve essere usata solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno da parte del medico, il supporto di personale infermieristico e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di follitropina alfa prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con follitropina alfa. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di follitropina alfa raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica alla follitropina alfa quando veniva somministrata in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra follitropina alfa /LH e gonadotropina umana menopausale (hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con follitropina alfa/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emoconcentrazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono la sindrome dell'ovaio policistico, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (ad es. > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l in caso di anovulazione; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l nell'ART) e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (ad es. > 3 follicoli di diametro \geq 14 mm in caso di anovulazione; \geq 20 follicoli di diametro \geq 12 mm nell'ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di follitropina alfa può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l e/o \geq 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la

paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS grave si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo o indotto è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con follitropina alfa/ hCG. La follitropina alfa non deve essere utilizzata quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Contenuto di sodio

Bemfola contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose ed è quindi sostanzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di follitropina alfa con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre l'uso concomitante di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di follitropina alfa necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con follitropina alfa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Bemfola durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di follitropina alfa.

Allattamento

Bemfola non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

L'uso di Bemfola è indicato nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

Ci si attende che Bemfola non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata a una OHSS grave (vedere paragrafo 4.4).

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata qui di seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia generalmente associata a OHSS grave (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: aumento di peso

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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a follitropina alfa, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Bemfola è un medicinale biosimilare, ossia un medicinale che si è dimostrato simile, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, al medicinale di riferimento GONAL-f. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Effetti farmacodinamici

Nelle donne il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi. Nelle donne con anovulazione, l'obiettivo della terapia con follitropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo, dal quale verrà liberato l'ovulo dopo la somministrazione di Hcg.

Efficacia clinica e sicurezza nella donna

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-Hfsh (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella 1) e nell'induzione dell'ovulazione, la follitropina alfa è risultata più potente dell'FSH urinario

in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di follitropina alfa a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella 1: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di follitropina alfa e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	follitropina alfa (n = 130)	FSH urinario (n = 116)
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati (p<0,05).

Efficacia clinica e sicurezza nell'uomo

Negli uomini con deficit di FSH, la follitropina alfa, somministrata in associazione con Hcg per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di circa 1 giorno. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata di follitropina alfa viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni. La follitropina alfa stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altre sezioni di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa (≥ 40 UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate (≥ 5 UI/kg/die), follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogena, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (Hmg) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che Bemfola non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188

Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio fosfato monobasico diidrato
Acido fosforico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi a temperatura non superiore ai 25°C. Il prodotto deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia da 1,5 ml (vetro Tipo I) contenente 0,125 ml di soluzione iniettabile, con tappo a stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma.

Confezione contenente una penna preriempita, un ago e un batuffolo imbevuto di alcool, da utilizzare con la penna per la somministrazione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere il foglio illustrativo.

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

Bemfola 75 UI/0,125 ml (5,5 microgrammi/0,125 ml) non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare la penna e l'ago utilizzati subito 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

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers
Liechtenstein

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/909/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 150 UI/0,25 ml soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa*. Ogni penna preriempita rilascia 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) in 0,25 ml.

* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone, r-Hfsh*) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

Il Ph della soluzione è 6,7-7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nella donna adulta

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- La follitropina alfa, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è raccomandata per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l.

Nell'uomo adulto

- La follitropina alfa è indicata nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla Gonadotropina Corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin, Hcg*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Bemfola deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

Posologia

Le dosi raccomandate per follitropina alfa sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di follitropina alfa indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di follitropina alfa più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di follitropina alfa più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con Bemfola può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. La dose massima giornaliera non supera generalmente 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; la paziente dovrà essere sottoposta a ulteriori accertamenti, al termine dei quali potrà iniziare il ciclo terapeutico seguente con una dose superiore a quella del ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-Hcg) o da 5.000 a 10.000 UI di Hcg in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di Hcg sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina (*Intra Uterine Insemination*, IUI).

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento e rinunciare alla somministrazione di Hcg (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di follitropina alfa al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-Hcg o da 5.000 UI fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (Hcg), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di follitropina alfa.

Comunemente si provoca una down-regulation con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di follitropina alfa circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo due settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di follitropina alfa per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella IVF indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

Donne con anovulazione dovuta a grave insufficienza di LH ed FSH

Nelle donne carenti di LH ed FSH (ipogonadismo ipogonadotropo), l'obiettivo della terapia con Bemfola in associazione alla lutropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale verrà liberato l'ovocita dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (Hcg). La follitropina alfa deve essere somministrata con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Poiché tali pazienti sono amenorroiche ed hanno una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa e lutropina alfa, si devono somministrare 250 microgrammi di r-Hcg o da 5.000 a 10.000 UI di Hcg in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'Hcg e il giorno successivo.

In alternativa, può essere eseguita una IUI.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropa (LH/Hcg), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'Hcg non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosi di FSH più basse rispetto al ciclo precedente.

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

Bemfola deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'Hcg, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

Popolazioni particolari

Popolazione anziana

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di follitropina alfa nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di follitropina alfa nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Bemfola va somministrato per via sottocutanea. La prima iniezione di Bemfola deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione di Bemfola deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la penna preriempita Bemfola con cartuccia monodose è destinata a una singola iniezione, i pazienti devono ricevere istruzioni chiare per evitare l'uso scorretto della presentazione monodose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo follitropina alfa, all'FSH o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria;
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta a sindrome dell'ovaio policistico;
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta;
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

La follitropina alfa non deve essere usata anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La follitropina alfa è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a gravi e deve essere usata solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno da parte del medico, il supporto di personale infermieristico e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di follitropina alfa prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con follitropina alfa. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di follitropina alfa raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica alla follitropina alfa quando veniva somministrata in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra follitropina alfa /LH e gonadotropina umana menopausale (Hmg). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con follitropina alfa/LH sia simile a quello ottenuto con Hmg.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emoconcentrazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono la sindrome dell'ovaio policistico, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (ad es. > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l in caso di anovulazione; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l nell'ART) e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (ad es. > 3 follicoli di diametro \geq 14 mm in caso di anovulazione; \geq 20 follicoli di diametro \geq 12 mm nell'ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di follitropina alfa può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'Hcg svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l e/o \geq 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di Hcg e di istruire la

paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di Hcg.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS grave si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo o indotto è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con follitropina alfa/ Hcg. La follitropina alfa non deve essere utilizzata quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Contenuto di sodio

Bemfola contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose ed è quindi sostanzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di follitropina alfa con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. Hcg, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre l'uso concomitante di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di follitropina alfa necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con follitropina alfa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Bemfola durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di follitropina alfa.

Allattamento

Bemfola non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

L'uso di Bemfola è indicato nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

Ci si attende che Bemfola non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata a una OHSS grave (vedere paragrafo 4.4).

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata qui di seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia generalmente associata a OHSS grave (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: aumento di peso

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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a follitropina alfa, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Bemfola è un medicinale biosimilare, ossia un medicinale che si è dimostrato simile, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, al medicinale di riferimento GONAL-f. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Effetti farmacodinamici

Nelle donne il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi. Nelle donne con anovulazione, l'obiettivo della terapia con follitropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo, dal quale verrà liberato l'ovulo dopo la somministrazione di hCG.

Efficacia clinica e sicurezza nella donna

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella 1) e nell'induzione dell'ovulazione, la follitropina alfa è risultata più potente dell'FSH urinario

in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di follitropina alfa a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella 1: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di follitropina alfa e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	follitropina alfa (n = 130)	FSH urinario (n = 116)
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati ($p < 0,05$).

Efficacia clinica e sicurezza nell'uomo

Negli uomini con deficit di FSH, la follitropina alfa, somministrata in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di circa 1 giorno. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata di follitropina alfa viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni. La follitropina alfa stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altre sezioni di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa (≥ 40 UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate (≥ 5 UI/kg/die), follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogena, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che Bemfola non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188

Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio fosfato monobasico diidrato
Acido fosforico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi a temperatura non superiore ai 25°C. Il prodotto deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia da 1,5 ml (vetro Tipo I) contenente 0,25 ml di soluzione iniettabile, con tappo a stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma.

Confezione contenente una penna preriempita, un ago e un batuffolo imbevuto di alcool, da utilizzare con la penna per la somministrazione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere il foglio illustrativo.

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

Bemfola 150 UI/0,25 ml (11 microgrammi/0,25 ml) non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare la penna e l'ago utilizzati subito 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

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers
Liechtenstein

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/909/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 225 UI/0,375 ml soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa*. Ogni penna preriempita rilascia 225 UI (equivalenti a 16,5 microgrammi) in 0,375 ml.

* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone, r-hFSH*) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è 6,7-7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nella donna adulta

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- La follitropina alfa, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è raccomandata per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l.

Nell'uomo adulto

- La follitropina alfa è indicata nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla Gonadotropina Corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Bemfola deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

Posologia

Le dosi raccomandate per follitropina alfa sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di follitropina alfa indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di follitropina alfa più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di follitropina alfa più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con Bemfola può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. La dose massima giornaliera non supera generalmente 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; la paziente dovrà essere sottoposta a ulteriori accertamenti, al termine dei quali potrà iniziare il ciclo terapeutico seguente con una dose superiore a quella del ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina (*Intra Uterine Insemination*, IUI).

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di follitropina alfa al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 UI fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di follitropina alfa.

Comunemente si provoca una down-regulation con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di follitropina alfa circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo due settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di follitropina alfa per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella IVF indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

Donne con anovulazione dovuta a grave insufficienza di LH ed FSH

Nelle donne carenti di LH ed FSH (ipogonadismo ipogonadotropo), l'obiettivo della terapia con Bemfola in associazione alla lutropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale verrà liberato l'ovocita dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). La follitropina alfa deve essere somministrata con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Poiché tali pazienti sono amenorroiche ed hanno una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa e lutropina alfa, si devono somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo.

In alternativa, può essere eseguita una IUI.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropa (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosi di FSH più basse rispetto al ciclo precedente.

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

Bemfola deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

Popolazioni particolari

Popolazione anziana

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di follitropina alfa nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di follitropina alfa nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Bemfola va somministrato per via sottocutanea. La prima iniezione di Bemfola deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione di Bemfola deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la penna preriempita Bemfola con cartuccia monodose è destinata a una singola iniezione, i pazienti devono ricevere istruzioni chiare per evitare l'uso scorretto della presentazione monodose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo follitropina alfa, all'FSH o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria;
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta a sindrome dell'ovaio policistico;
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta;
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

La follitropina alfa non deve essere usata anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La follitropina alfa è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a gravi e deve essere usata solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno da parte del medico, il supporto di personale infermieristico e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di follitropina alfa prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con follitropina alfa. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di follitropina alfa raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica alla follitropina alfa quando veniva somministrata in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra follitropina alfa /LH e gonadotropina umana menopausale (hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con follitropina alfa/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono la sindrome dell'ovaio policistico, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (ad es. > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l in caso di anovulazione; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l nell'ART) e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (ad es. > 3 follicoli di diametro \geq 14 mm in caso di anovulazione; \geq 20 follicoli di diametro \geq 12 mm nell'ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di follitropina alfa può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l e/o \geq 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la

paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS grave si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo o indotto è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con follitropina alfa/ hCG. La follitropina alfa non deve essere utilizzata quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Contenuto di sodio

Bemfola contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose ed è quindi sostanzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di follitropina alfa con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre l'uso concomitante di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di follitropina alfa necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con follitropina alfa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Bemfola durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di follitropina alfa.

Allattamento

Bemfola non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

L'uso di Bemfola è indicato nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

Ci si attende che Bemfola non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata a una OHSS grave (vedere paragrafo 4.4).

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata qui di seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia generalmente associata a OHSS grave (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: aumento di peso

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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a follitropina alfa, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Bemfola è un medicinale biosimilare, ossia un medicinale che si è dimostrato simile, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, al medicinale di riferimento GONAL-f. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Effetti farmacodinamici

Nelle donne il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi. Nelle donne con anovulazione, l'obiettivo della terapia con follitropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo, dal quale verrà liberato l'ovulo dopo la somministrazione di hCG.

Efficacia clinica e sicurezza nella donna

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella 1) e nell'induzione dell'ovulazione, la follitropina alfa è risultata più potente dell'FSH urinario

in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di follitropina alfa a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella 1: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di follitropina alfa e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	follitropina alfa (n = 130)	FSH urinario (n = 116)
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati ($p < 0,05$).

Efficacia clinica e sicurezza nell'uomo

Negli uomini con deficit di FSH, la follitropina alfa, somministrata in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di circa 1 giorno. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata di follitropina alfa viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni. La follitropina alfa stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altre sezioni di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa (≥ 40 UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate (≥ 5 UI/kg/die), follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogena, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che Bemfola non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188

Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio fosfato monobasico diidrato
Acido fosforico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi a temperatura non superiore ai 25°C. Il prodotto deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia da 1,5 ml (vetro Tipo I) contenente 0,375 ml di soluzione iniettabile, con tappo a stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma.

Confezione contenente una penna preriempita, un ago e un batuffolo imbevuto di alcool, da utilizzare con la penna per la somministrazione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere il foglio illustrativo.

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

Bemfola 225 UI/0,375 ml (16,5 microgrammi/0,375 ml) non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare la penna e l'ago utilizzati subito 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

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers
Liechtenstein

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/909/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 300 UI/0,50 ml soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa*. Ogni penna preriempita rilascia 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) in 0,5 ml.

* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone, r-hFSH*) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è 6,7-7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nella donna adulta

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- La follitropina alfa, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è raccomandata per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l.

Nell'uomo adulto

- La follitropina alfa è indicata nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla Gonadotropina Corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Bemfola deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

Posologia

Le dosi raccomandate per follitropina alfa sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di follitropina alfa indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di follitropina alfa più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di follitropina alfa più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con Bemfola può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. La dose massima giornaliera non supera generalmente 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; la paziente dovrà essere sottoposta a ulteriori accertamenti, al termine dei quali potrà iniziare il ciclo terapeutico seguente con una dose superiore a quella del ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina (*Intra Uterine Insemination*, IUI).

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di follitropina alfa al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 UI fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di follitropina alfa.

Comunemente si provoca una down-regulation con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di follitropina alfa circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo due settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di follitropina alfa per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella IVF indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

Donne con anovulazione dovuta a grave insufficienza di LH ed FSH

Nelle donne carenti di LH ed FSH (ipogonadismo ipogonadotropo), l'obiettivo della terapia con Bemfola in associazione alla lutropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale verrà liberato l'ovocita dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). La follitropina alfa deve essere somministrata con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Poiché tali pazienti sono amenorroiche ed hanno una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa e lutropina alfa, si devono somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo.

In alternativa, può essere eseguita una IUI.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropa (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosi di FSH più basse rispetto al ciclo precedente.

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

Bemfola deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

Popolazioni particolari

Popolazione anziana

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di follitropina alfa nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di follitropina alfa nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Bemfola va somministrato per via sottocutanea. La prima iniezione di Bemfola deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione di Bemfola deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la penna preriempita Bemfola con cartuccia monodose è destinata a una singola iniezione, i pazienti devono ricevere istruzioni chiare per evitare l'uso scorretto della presentazione monodose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo follitropina alfa, all'FSH o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria;
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta a sindrome dell'ovaio policistico;
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta;
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

La follitropina alfa non deve essere usata anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La follitropina alfa è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a gravi e deve essere usata solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno da parte del medico, il supporto di personale infermieristico e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di follitropina alfa prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con follitropina alfa. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di follitropina alfa raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica alla follitropina alfa quando veniva somministrata in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra follitropina alfa /LH e gonadotropina umana menopausale (hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con follitropina alfa/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono la sindrome dell'ovaio policistico, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (ad es. > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l in caso di anovulazione; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l nell'ART) e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (ad es. > 3 follicoli di diametro \geq 14 mm in caso di anovulazione; \geq 20 follicoli di diametro \geq 12 mm nell'ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di follitropina alfa può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l e/o \geq 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la

paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS grave si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo o indotto è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con follitropina alfa/ hCG. La follitropina alfa non deve essere utilizzata quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Contenuto di sodio

Bemfola contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose ed è quindi sostanzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di follitropina alfa con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre l'uso concomitante di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di follitropina alfa necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con follitropina alfa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Bemfola durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di follitropina alfa.

Allattamento

Bemfola non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

L'uso di Bemfola è indicato nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

Ci si attende che Bemfola non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata a una OHSS grave (vedere paragrafo 4.4).

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata qui di seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia generalmente associata a OHSS grave (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: aumento di peso

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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a follitropina alfa, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Bemfola è un medicinale biosimilare, ossia un medicinale che si è dimostrato simile, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, al medicinale di riferimento GONAL-f. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Effetti farmacodinamici

Nelle donne il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi. Nelle donne con anovulazione, l'obiettivo della terapia con follitropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo, dal quale verrà liberato l'ovulo dopo la somministrazione di hCG.

Efficacia clinica e sicurezza nella donna

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella 1) e nell'induzione dell'ovulazione, la follitropina alfa è risultata più potente dell'FSH urinario

in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di follitropina alfa a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella 1: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di follitropina alfa e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	follitropina alfa (n = 130)	FSH urinario (n = 116)
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati (p<0,05).

Efficacia clinica e sicurezza nell'uomo

Negli uomini con deficit di FSH, la follitropina alfa, somministrata in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di circa 1 giorno. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata di follitropina alfa viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni. La follitropina alfa stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altre sezioni di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa (≥ 40 UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate (≥ 5 UI/kg/die), follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogena, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che Bemfola non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188

Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio fosfato monobasico diidrato
Acido fosforico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi a temperatura non superiore ai 25°C. Il prodotto deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia da 1,5 ml (vetro Tipo I) contenente 0,5 ml di soluzione iniettabile, con tappo a stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma.

Confezione contenente una penna preriempita, un ago e un batuffolo imbevuto di alcool, da utilizzare con la penna per la somministrazione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere il foglio illustrativo.

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

Bemfola 300 UI/0,50 ml (22 microgrammi/0,5 ml) non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare la penna e l'ago utilizzati subito 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

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers
Liechtenstein

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/909/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 450 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa*. Ogni penna preriempita rilascia 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) in 0,75 ml.

* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone, r-hFSH*) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è 6,7-7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nella donna adulta

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- La follitropina alfa, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è raccomandata per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l.

Nell'uomo adulto

- La follitropina alfa è indicata nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla Gonadotropina Corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Bemfola deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

Posologia

Le dosi raccomandate per follitropina alfa sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di follitropina alfa indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di follitropina alfa più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di follitropina alfa più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con Bemfola può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. La dose massima giornaliera non supera generalmente 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; la paziente dovrà essere sottoposta a ulteriori accertamenti, al termine dei quali potrà iniziare il ciclo terapeutico seguente con una dose superiore a quella del ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina (*Intra Uterine Insemination*, IUI).

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di follitropina alfa al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 UI fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di follitropina alfa.

Comunemente si provoca una down-regulation con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di follitropina alfa circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo due settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di follitropina alfa per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella IVF indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

Donne con anovulazione dovuta a grave insufficienza di LH ed FSH

Nelle donne carenti di LH ed FSH (ipogonadismo ipogonadotropo), l'obiettivo della terapia con Bemfola in associazione alla lutropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale verrà liberato l'ovocita dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). La follitropina alfa deve essere somministrata con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Poiché tali pazienti sono amenorroiche ed hanno una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa e lutropina alfa, si devono somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo.

In alternativa, può essere eseguita una IUI.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropa (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosi di FSH più basse rispetto al ciclo precedente.

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

Bemfola deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

Popolazioni particolari

Popolazione anziana

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di follitropina alfa nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di follitropina alfa nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Bemfola va somministrato per via sottocutanea. La prima iniezione di Bemfola deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione di Bemfola deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la penna preriempita Bemfola con cartuccia monodose è destinata a una singola iniezione, i pazienti devono ricevere istruzioni chiare per evitare l'uso scorretto della presentazione monodose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo follitropina alfa, all'FSH o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria;
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta a sindrome dell'ovaio policistico;
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta;
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

La follitropina alfa non deve essere usata anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La follitropina alfa è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a gravi e deve essere usata solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno da parte del medico, il supporto di personale infermieristico e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di follitropina alfa prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con follitropina alfa. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di follitropina alfa raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica alla follitropina alfa quando veniva somministrata in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5-75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra follitropina alfa /LH e gonadotropina umana menopausale (hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con follitropina alfa/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono la sindrome dell'ovaio policistico, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (ad es. > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l in caso di anovulazione; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l nell'ART) e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (ad es. > 3 follicoli di diametro \geq 14 mm in caso di anovulazione; \geq 20 follicoli di diametro \geq 12 mm nell'ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di follitropina alfa può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l e/o \geq 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la

paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS grave si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo o indotto è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con follitropina alfa/ hCG. La follitropina alfa non deve essere utilizzata quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Contenuto di sodio

Bemfola contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose ed è quindi sostanzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di follitropina alfa con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre l'uso concomitante di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di follitropina alfa necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con follitropina alfa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Bemfola durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di follitropina alfa.

Allattamento

Bemfola non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

L'uso di Bemfola è indicato nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

Ci si attende che Bemfola non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata a una OHSS grave (vedere paragrafo 4.4).

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata qui di seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia generalmente associata a OHSS grave (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: aumento di peso

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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a follitropina alfa, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Bemfola è un medicinale biosimilare, ossia un medicinale che si è dimostrato simile, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, al medicinale di riferimento GONAL-f. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Effetti farmacodinamici

Nelle donne il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi. Nelle donne con anovulazione, l'obiettivo della terapia con follitropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo, dal quale verrà liberato l'ovulo dopo la somministrazione di hCG.

Efficacia clinica e sicurezza nella donna

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella 1) e nell'induzione dell'ovulazione, la follitropina alfa è risultata più potente dell'FSH urinario

in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di follitropina alfa a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella 1: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di follitropina alfa e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	follitropina alfa (n = 130)	FSH urinario (n = 116)
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati (p<0,05).

Efficacia clinica e sicurezza nell'uomo

Negli uomini con deficit di FSH, la follitropina alfa, somministrata in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di circa 1 giorno. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata di follitropina alfa viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni. La follitropina alfa stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altre sezioni di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa (≥ 40 UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate (≥ 5 UI/kg/die), follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogena, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che Bemfola non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188

Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio fosfato monobasico diidrato
Acido fosforico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi a temperatura non superiore ai 25°C. Il prodotto deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia da 1,5 ml (vetro Tipo I) contenente 0,75 ml di soluzione iniettabile, con tappo a stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma.

Confezione contenente una penna preriempita, un ago e un batuffolo imbevuto di alcool, da utilizzare con la penna per la somministrazione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere il foglio illustrativo.

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

Bemfola 450 UI/0,75 ml (33 microgrammi/0,75 ml) non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare la penna e l'ago utilizzati subito 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

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers
Liechtenstein

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/909/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE 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

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH
Donaustraße 99
Klosterneuburg 3400
Austria

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Finox Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers
Liechtenstein

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)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7, della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

bemfola 75 UI/0,125 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita rilascia 75 UI di follitropina alfa, equivalenti a 5,5 microgrammi, in 0,125 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna preriempita
1 ago per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere refrigerato e deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers

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

EU/1/13/909/001

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bemfol 75 ui/0,125 ml

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

bemfol 75 UI/0,125 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,125 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

bemfola 150 UI/0,25 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita rilascia 150 UI di follitropina alfa, equivalenti a 11 microgrammi, in 0,25 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna preriempita
1 ago per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere refrigerato e deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers

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

EU/1/13/909/002

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bemfola 150 ui/0,25 ml

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

bemfola 150 UI/0,25 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,25 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

bemfola 225 UI/0,375 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita rilascia 225 UI di follitropina alfa, equivalenti a 16,5 microgrammi, in 0,375 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna preriempita
1 ago per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere refrigerato e deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers

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

EU/1/13/909/003

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bemfola 225 ui/0,375 ml

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

bemfol 225 UI/0,375 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,375 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

bemfola 300 UI/0,50 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita rilascia 300 UI di follitropina alfa, equivalenti a 22 microgrammi, in 0,5 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna preriempita
1 ago per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere refrigerato e deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers

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

EU/1/13/909/004

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bemfolia 300 ui/0,5 ml

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

bemfola 300 UI/0,50 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

bemfola 450 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita rilascia 450 UI di follitropina alfa, equivalenti a 33 microgrammi, in 0,75 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna preriempita
1 ago per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere refrigerato e deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FINOX Biotech AG
Gärten 71
FL-9496 Balzers

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

EU/1/13/909/005

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bemfola 450 ui/0,75 ml

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

bemfol 450 UI/0,75 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,75 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Bemfola 75 UI/0,125 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 150 UI/0,25 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 225 UI/0,375 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 300 UI/0,50 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 450 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in penna preriempita

Follitropina alfa

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Bemfola e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Bemfola
3. Come usare Bemfola
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bemfola
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Bemfola e a cosa serve

Che cos'è Bemfola

Questo medicinale contiene il principio attivo follitropina alfa, che è quasi identico a un ormone naturale prodotto dall'organismo e chiamato "ormone follicolostimolante" (FSH). L'FSH è una gonadotropina, un tipo di ormone che riveste un ruolo importante nella fertilità e nella riproduzione degli esseri umani. Nelle donne, l'FSH è necessario per la crescita e lo sviluppo dei sacchi (follicoli) nelle ovaie, che contengono gli ovuli. Negli uomini, l'FSH è necessario per la produzione del liquido seminale.

A cosa serve Bemfola

Nella donna adulta, Bemfola viene utilizzato:

- per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato "clomifene citrato";
- insieme a un altro medicinale chiamato "lutropina alfa" ("ormone luteinizzante" o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione perché il loro organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH);
- per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a iniziare una

gravidanza), come la “fecondazione in vitro”, il “trasferimento intratubarico di gameti” o il “trasferimento intratubarico di zigoti”;

Nell’uomo adulto, Bemfola viene utilizzato:

- insieme a un altro medicinale chiamato “gonadotropina corionica umana” (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini non fertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Bemfola

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Non usi Bemfola

- se è allergico (ipersensibile) all’ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6);
- se è affetto da un tumore dell’ipotalamo o dell’ipofisi (entrambi parti del cervello);
- se è una **donna**
 - con ovaie grandi o sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
 - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
 - con cancro dell’ovaio, dell’utero o della mammella
- con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l’insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell’apparato riproduttivo;
- se è un **uomo**
 - con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi Bemfola se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS*)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l’assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile. Il trattamento con Bemfola solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l’ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l’hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

Gravidanza multipla

Durante l'uso di Bemfola, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di Bemfola nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con Bemfola.

Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, Bemfola non fa effetto. Se il medico decide di tentare un trattamento con Bemfola, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

Bambini e adolescenti

L'uso di Bemfola non è indicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Bemfola

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Se usa Bemfola con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa Bemfola contemporaneamente a un agonista o antagonista dell'"ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di Bemfola per produrre follicoli.

Gravidanza e allattamento

Non usi Bemfola durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Bemfola contiene sodio

Bemfola contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Bemfola

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come usare il medicinale

- Bemfola va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). La penna preimpilata viene usata una sola volta e poi gettata via. La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

- La prima iniezione di Bemfola deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
- Il medico o l'infermiere le mostreranno come usare la penna preriempita Bemfola per iniettare il medicinale.
- Se si somministra Bemfola da solo, legga con attenzione e segua le "Istruzioni per l'uso". Queste istruzioni si trovano alla fine del foglio illustrativo.

Quale dose utilizzare

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI) e in millilitri (ml).

Donne

Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti

- Bemfola viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare Bemfola entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale abituale di Bemfola è compresa tra 75 e 150 UI (0,12-0,25 ml) ogni giorno.
- La dose di Bemfola può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- La dose massima giornaliera di Bemfola non supera in genere le 225 UI (0,375 ml).
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5.000-10.000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Bemfola. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata dopo 4 settimane, quel ciclo di trattamento con Bemfola deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di Bemfola.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, OHSS). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di Bemfola.

Se non ha l'ovulazione, non ha cicli mestruali e le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH

- La dose iniziale abituale di Bemfola è compresa tra 75 e 150 UI (0,12-0,25 ml) insieme a 75 UI (0,12 ml) di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
- La dose di Bemfola può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5.000-10.000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Bemfola e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina, con deposizione dello sperma direttamente nell'utero.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con Bemfola deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di Bemfola.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento con Bemfola verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, OHSS). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di Bemfola.

Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita

- La dose iniziale abituale di Bemfola è compresa tra 150 e 225 UI (0,25-0,37 ml) ogni giorno, iniziando dal giorno 2 o 3 del suo ciclo di trattamento.
- La dose di Bemfola può essere aumentata, a seconda della risposta. La dose massima giornaliera è di 450 UI (0,75 ml).
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Questo sviluppo dura in genere 10 giorni, ma la durata può variare tra 5 e 20 giorni. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5.000-10.000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Bemfola. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

In altri casi, il medico potrebbe innanzitutto bloccare l'ovulazione con un agonista o un antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). In tal caso, il trattamento con Bemfola inizia circa due settimane dopo l'inizio del trattamento con l'agonista. Sia Bemfola sia l'agonista del GnRH vengono somministrati fino allo sviluppo desiderato dei follicoli. Ad esempio, dopo due settimane di trattamento con l'agonista del GnRH, vengono somministrate 150-255 UI di Bemfola per 7 giorni. La dose viene quindi modificata in base alla risposta dell'ovaio. Se si utilizza un antagonista del GnRH, questo viene somministrato dal 5° o 6° giorno di trattamento con Bemfola fino all'induzione dell'ovulazione.

Uomini

- La dose abituale di Bemfola è di 150 UI (0,25 ml) insieme all'hCG.
- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi

Se usa più Bemfola di quanto deve

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di Bemfola. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, OHSS).

Se dimentica di usare Bemfola

Se dimentica di usare Bemfola, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Bemfola può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati importanti

Effetti indesiderati gravi nella donna

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell’addome o nel torace. Questo effetto indesiderato è non comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1000).
- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10.000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”).

Effetti indesiderati gravi nell’uomo e nella donna

- Talvolta, le reazioni allergiche quali reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000).

Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l’uso di Bemfol.

Altri effetti indesiderati nella donna

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche)
- Cefalea
- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Dolore addominale
- Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L’asma può peggiorare

Altri effetti indesiderati nell’uomo

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bemfola

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Nel periodo di validità, il medicinale integro può essere conservato a temperatura non superiore a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere nuovamente refrigerato e deve essere gettato via qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

Una volta aperto, il medicinale deve essere iniettato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bemfola

- Il principio attivo è follitropina alfa.
- Bemfola 75 UI/0,125 ml: ogni cartuccia contiene 75 UI (equivalenti a 5,5 microgrammi) di follitropina alfa in 0,125 ml di soluzione.
- Bemfola 150 UI/0,25 ml: ogni cartuccia contiene 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) di follitropina alfa in 0,25 ml di soluzione.
- Bemfola 225 UI/0,375 ml: ogni cartuccia contiene 225 UI (equivalenti a 16,5 microgrammi) di follitropina alfa in 0,375 ml di soluzione.
- Bemfola 300 UI/0,50 ml: ogni cartuccia contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,50 ml di soluzione.
- Bemfola 450 UI/0,75 ml: ogni cartuccia contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,75 ml di soluzione.
- Ciascun mL della soluzione contiene 600 UI di follitropina alfa (equivalenti a 44 microgrammi).

- Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Bemfola e contenuto della confezione

- Bemfola si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita.
- Bemfola è fornito in confezioni contenenti 1 penna preriempita, 1 ago monouso e 1 batuffolo imbevuto di alcool.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

FINOX Biotech AG, Gärten 71, FL-9496 Balzers

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Bemfola penna preriempita 75 UI /0,125 ml
Bemfola penna preriempita 150 UI /0,25 ml
Bemfola penna preriempita 225 UI /0,375 ml
Bemfola penna preriempita 300 UI /0,50 ml
Bemfola penna preriempita 450 UI /0,75 ml

Istruzioni per l'uso

SOMMARIO

- 1. Come usare la penna preriempita Bemfola**
- 2. Prima di iniziare a usare la penna preriempita**
- 3. Come preparare una penna preriempita per l'iniezione**
- 4. Come impostare la dose**
- 5. Come iniettare la dose**
- 6. Dopo l'iniezione**

1. Come usare la penna preriempita Bemfola

- Prima di iniziare a usare la penna preriempita, legga per intero queste istruzioni.
- Usi la penna solo per lei e non permetta a nessun altro di utilizzarla.
- I numeri riportati sul quadrante della dose sono espressi in Unità Internazionali o UI. **Il medico le avrà detto quante UI dovrà iniettare ogni giorno.**
- **Il medico/farmacista le dirà quante penne Bemfola dovrà usare per il ciclo completo di trattamento.**
- Pratichi l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.

2. Prima di iniziare a usare la penna preriempita

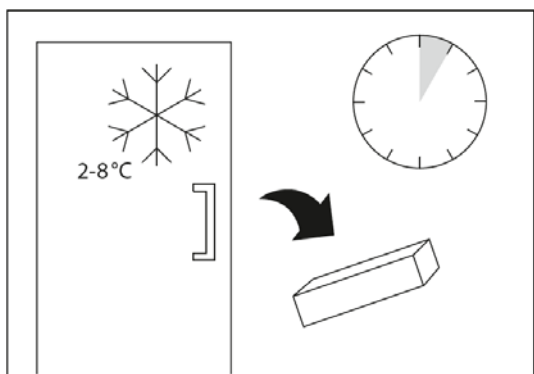
2.1. Lavarsi le mani

- È importante che le mani e gli oggetti che usa per preparare la penna siano il più possibile puliti.

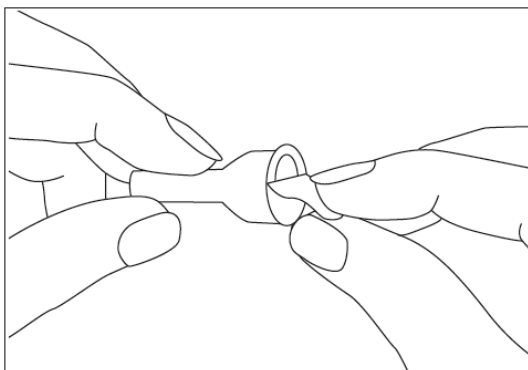
2.2. Scegliere un piano di lavoro pulito

- Sono posti adatti un tavolo o una superficie puliti.

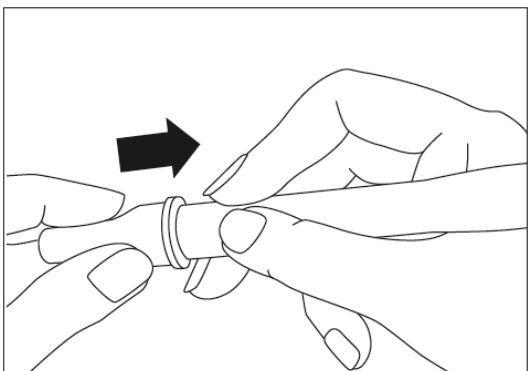
3. Come preparare una penna preriempita per l'iniezione



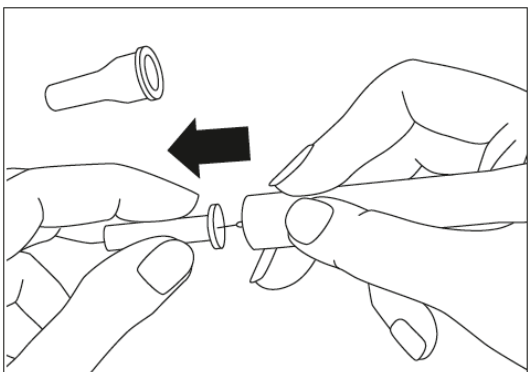
Eseguire l'iniezione ogni giorno alla stessa ora. Estrarre la penna dal frigorifero 5-10 minuti prima di usarla. Nota: controllare che il medicinale non sia congelato.



Rimuovere la linguetta dall'ago per l'iniezione.

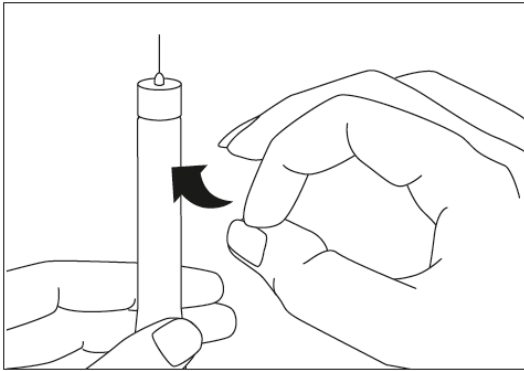


Applicare l'ago per l'iniezione fino a quando non è saldamente fissato. Attenzione:
Non spingere la manopola di impostazione della dose durante l'inserimento dell'ago per l'iniezione.

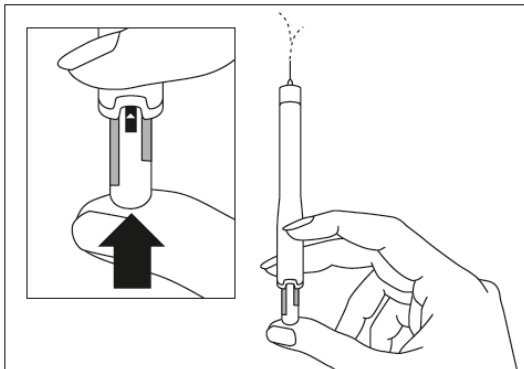


Rimuovere i cappucci esterni e interni di protezione dell'ago.

4. Come impostare la dose

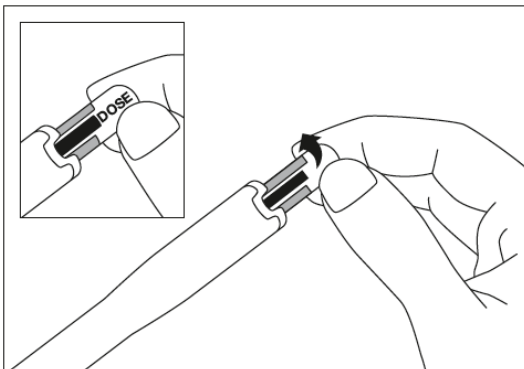


Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto. Picchiettare leggermente la penna in modo da fare risalire eventuali bolle d'aria.



Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto. Premere la manopola di impostazione della dose fino all'arresto. Nota: la barra di attivazione scompare e una piccola quantità di liquido fuoriesce.

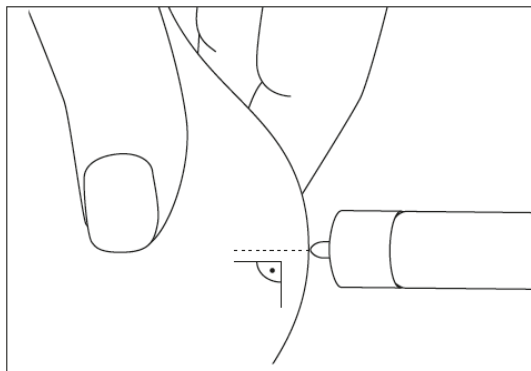
Se non fuoriesce una piccola quantità di liquido la penna non deve essere utilizzata.



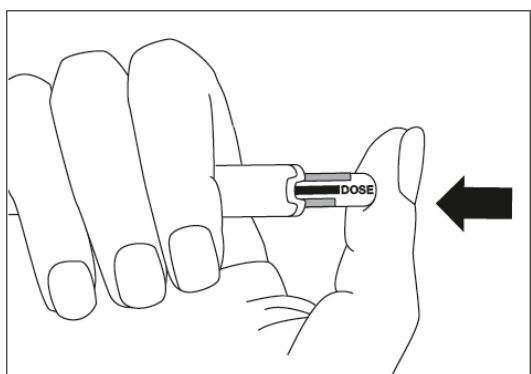
Ruotare la manopola di impostazione della dose fino a quando la dose desiderata (barra della dose) non compare nel quadrante. Nota: ora la penna è pronta per l'iniezione. Attenzione: non spingere la manopola di impostazione della dose.

5. Come iniettare la dose

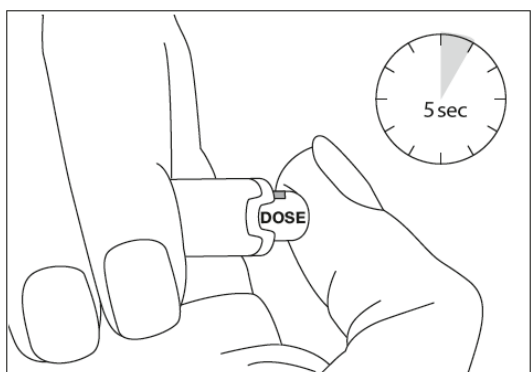
Iniettare immediatamente la soluzione: il medico o infermiere devono averla già informata sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa.



Pulire la sede dell'iniezione con il batuffolo imbevuto di alcool. Piegare leggermente la pelle e inserire l'ago completamente con un angolo tra i 45° e 90° con un movimento tipo-freccia. Attenzione: non spingere la manopola di impostazione della dose durante l'inserimento dell'ago.



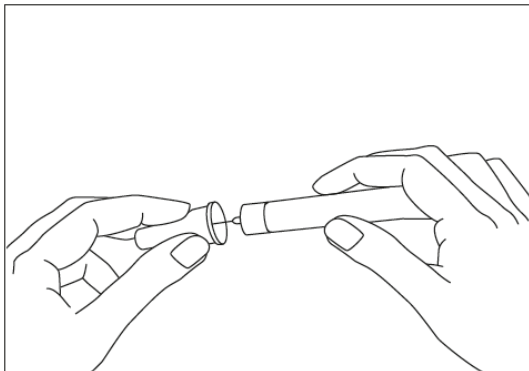
Premere la manopola di impostazione della dose fino all'arresto. Nota: spingere lentamente ma continuamente; la barra della dose scompare.



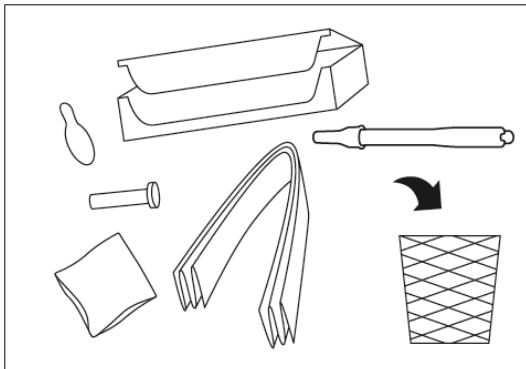
Fine dell'iniezione: la barra della dose è scomparsa completamente dietro il quadrante (il quadrante mostra la dose iniettata). Attendere 5 secondi, poi estrarre l'ago.

Dopo avere estratto l'ago: pulire la pelle con un batuffolo imbevuto di alcool con un movimento circolare.

6. Dopo l'iniezione



Riposizionare accuratamente il cappuccio esterno dell'ago.



Gettare via la scatola, il cappuccio interno dell'ago, la linguetta, il batuffolo imbevuto di alcool e le istruzioni per l'uso nei rifiuti domestici. Restituire le penne preriempite utilizzate al farmacista.