

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 75 UI/0,125 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 150 IU/0.25 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 225 IU/0.375 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 300 IU/0.50 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 450 IU/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*.

Bemfola 75 UI/0,125 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita rilascia 75 UI (equivalenti a 5,5 microgrammi) in 0,125 mL.

Bemfola 150 IU/0.25 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita rilascia 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) in 0,25 mL.

Bemfola 225 IU/0.375 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita rilascia 225 UI (equivalenti a 16,5 microgrammi) in 0,375 mL.

Bemfola 300 IU/0.50 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita rilascia 300 UI (equivalente a 22 microgrammi) in 0,5 mL.

Bemfola 450 IU/0.75 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
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 (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è tra 6,7 e 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 donne 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 indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH.

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 follitropina alfa 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 sottoindicate.

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 follitropina alfa 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 da 75 a 150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, preferibilmente 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, da 24 a 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 .

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 a 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 a 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 a 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 grave insufficienza di LH ed FSH

Nelle donne carenti di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con follitropina alfa in associazione con una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di promuovere lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). La follitropina alfa deve essere somministrata con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorrea ed ha 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 da 75 a 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 a 75 UI ad intervalli di 7 a 14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24 a 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 inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (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 (vedere paragrafo 4.4).

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

Follitropina alfa 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

Anziani

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 usato per via sottocutanea. L'iniezione va effettuata ogni giorno alla stessa ora. 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.

Il sito d'iniezione va alternato ogni quotidianamente.

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 o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria;
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non correlata alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta;
- emorragie ginecologiche ad origine 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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

Raccomandazioni generali

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 sanitario 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 corticosteroidica, iperprolattinemia e 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 alle dosi 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 a 75 UI ad intervalli di 7 a 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, squilibrio 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 giovane età, una massa

corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, 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 $> 5.500 \text{ pg/ml}$ o $> 20.200 \text{ pmol/l}$ e/o ≥ 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 una gravidanza multipla 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 la fertilità. 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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza 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 follitropina alfa 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

Follitropina alfa non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

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

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

La follitropina alfa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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 (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione delle frequenze usata in 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 (sia associata a che indipendentemente da OHSS)

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

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. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e

nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

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: 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

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Distribuzione

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 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 60% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine

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 follitropina alfa 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
Dopo l'apertura, il medicinale deve essere iniettato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Nel periodo di validità, il medicinale integro può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi e deve essere gettato via 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), con tappo a stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma, assemblata in una penna pre-riempita.

Bemfola 75 IU/0,125 mL:
Ogni cartuccia contiene 0,125 mL di soluzione iniettabile.

Bemfola 150 IU/0,25 mL:
Ogni cartuccia contiene 0,25 mL di soluzione iniettabile.

Bemfola 225 IU/0,375 mL:
Ogni cartuccia contiene 0,375 mL di soluzione iniettabile.

Bemfola 300 IU/0,50 mL:
Ogni cartuccia contiene 0,5 mL di soluzione iniettabile.

Bemfola 450 IU/0,75 mL:
Ogni cartuccia contiene 0,75 mL di soluzione iniettabile.

Confezioni da 1, 5 o 10 penne preriempite, incluso un ago monouso e un batuffolo imbevuto di alcool per ciascuna penna. Un ago e un batuffolo imbevuto di alcool, da utilizzare con la penna per la somministrazione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Bemfola penna preriempita 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.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bemfola 75 IU/0.125 mL:
EU/1/13/909/001
EU/1/13/909/006
EU/1/13/909/007

Bemfola 150 IU/0.25 mL:
EU/1/13/909/002
EU/1/13/909/008
EU/1/13/909/009

Bemfola 225 IU/0.375 mL:
EU/1/13/909/003
EU/1/13/909/010
EU/1/13/909/011

Bemfola 300 IU/0.50 mL:
EU/1/13/909/004
EU/1/13/909/012
EU/1/13/909/013

Bemfola 450 IU/0.75 mL:
EU/1/13/909/005
EU/1/13/909/014
EU/1/13/909/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27/04/2014
Data del rinnovo più recente:

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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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
Gewerbestrasse 7
FL-9496 Balzers
Liechtenstein

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea 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).