▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Bemfola 150 I.E./0,25 ml Injektionslösung in einem Fertigpen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entsprechend 44 Mikrogramm) Follitropin alfa*. Ein Fertigpen enthält 150 I.E. (entsprechend 11 Mikrogramm) in 0,25 ml Lösung.

* rekombinantes humanes Follikel stimulierendes Hormon (r-hFSH), mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einem Fertigpen (Injektion).
Klare farblose Lösung.
Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,7 - 7,3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene Frauen

- Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom, PCOS) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben.
- Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Patientinnen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion, wie In-vitro-Fertilisation (IVF), Intratubarem Gametentransfer (GIFT) oder Intratubarem Zygotentransfer (ZIFT) unterziehen.
- Follitropin alfa wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert.

Erwachsene Männer

- Follitropin alfa wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropem Hypogonadismus leiden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Bemfola sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.
Die Patienten sind mit der korrekten Anzahl Pens für das geplante Behandlungsschema zu versorgen und in der Anwendung der richtigen Injektionstechnik zu schulen.

Dosierung

Die Dosisempfehlungen für Follitropin alfa entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen zu Follitropin alfa zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten empfohlenen Anfangsdosen zu halten.
Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von Follitropin alfa zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

Bemfola wird über einen bestimmten Zeitraum täglich injiziert. Bei Frauen mit Menstruation sollte die Behandlung innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen.
Üblicherweise wird die Therapie mit 75-150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis kann um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert werden, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich ist. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und/oder durch Messungen des Östrogenspiegels beurteilt werden kann. Die maximale Tagesdosis liegt üblicherweise bei Gaben von bis zu 225 I.E. FSH. Falls nach 4-wöchiger Behandlung kein Erfolg zu verzeichnen ist, sollte die Stimulation in diesem Zyklus abgebrochen und die Patientin weiteren Untersuchungen unterzogen werden; anschließend kann ein neuer Zyklus mit höherer Anfangsdosierung begonnen werden.
Nach erfolgreicher Stimulation werden 24-48 Stunden nach der letzten Follitropin alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5.000-10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden.

Bei überschießender ovarieller Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Stimulationstherapie zur Erreichung einer mehrfachen Follikelreifung bei Frauen vor In-vitro-Fertilisation oder anderen Methoden der assistierten Reproduktion

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150-225 I.E. Follitropin alfa. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring des Serum-Östrogenspiegels und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG einmalig 24-48 Stunden nach der letzten Follitropin alfa-Injektion verabreicht.

Eine gängige Behandlung zur Unterdrückung des endogenen LH-Peaks und zur Kontrolle der tonischen LH-Werte ist die Downregulation mit einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten (GnRH ist Gonadotropin freisetzendes Hormon). Bei einer Downregulation wird mit der Anwendung von Follitropin alfa üblicherweise etwa 2 Wochen nach Beginn der Agonist-Verabreichung begonnen. Die Behandlung mit beiden Präparaten wird fortgeführt bis eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt ist. Beispielsweise werden nach einer zweiwöchigen Vorbehandlung mit einem Agonisten während der ersten 7 Tage 150-225 I.E. Follitropin alfa pro Tag verabreicht. Danach wird die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst.

Die Erfahrungen mit IVF zeigen, dass im Allgemeinen die Erfolgschancen der Behandlung während der ersten 4 Behandlungsversuche stabil bleiben und danach allmählich abnehmen.

Frauen mit Anovulation aufgrund eines schweren LH- und FSH-Mangels

Bei Frauen, die an LH- und FSH-Mangel (hypogonadotropem Hypogonadismus) leiden, ist das Ziel der Anwendung von Bemfola zusammen mit Lutropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graaf'schen Follikels, aus dem nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) die Eizelle freigesetzt wird. Follitropin alfa muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Da diese Patientinnen unter einer Amenorrhoe leiden und ihre endogene Östrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Üblicherweise wird die Therapie mit täglich 75 I.E. Lutropin alfa und 75-150 I.E. FSH begonnen. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messungen des Östrogenspiegels beurteilt werden kann.

Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung vorzugsweise in Intervallen von 7-14 Tagen und in Schritten von 37,5-75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24-48 Stunden nach der letzten Follitropin alfa- und Lutropin alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Alternativ kann eine IUI durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus-Luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis wieder aufgenommen werden.

Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

Bemfola soll über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten dreimal pro Woche in einer Dosis von 150 I.E. zusammen mit hCG angewendet werden. Wenn der Patient nach dieser Zeit keine erwünschte Reaktion zeigt, kann die Kombinationstherapie fortgesetzt werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Behandlung von 18 Monaten und länger erforderlich sein kann, um die Spermatogenese zu induzieren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt keine relevante Einsatzmöglichkeit von Follitropin alfa bei älteren Patienten. Sicherheit und Wirksamkeit von Follitropin alfa bei älteren Patienten wurden nicht ermittelt.

Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Follitropin alfa bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion wurden nicht ermittelt.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Bemfola wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von Bemfola muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nur solche Patienten sollten sich Bemfola selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Da der Bemfola-Fertigpen mit Einzeldosis-Patrone für nur eine Injektion vorgesehen ist, sollten die Patienten klare Anweisungen erhalten, um eine falsche Anwendung der Einzeldosisdarreichungsform zu vermeiden.

Anweisungen zur Anwendung mit dem Fertigpen, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Follitropin alfa, gegen FSH oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom

Follitropin alfa darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie zum Beispiel bei:

- primärer Ovarialinsuffizienz
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- primärer testikulärer Insuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Follitropin alfa ist eine stark wirkende gonadotrope Substanz, die leichte bis schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Sie darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit Fertilitätsproblemen und deren Behandlung umfassend vertraut sind.

Die Gonadotropintherapie erfordert einen gewissen zeitlichen Aufwand von Ärzten und medizinischem Personal sowie die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Einrichtungen zum Zyklus-Monitoring. Ein sicherer und wirksamer Einsatz von Follitropin alfa erfordert die Überwachung der ovariellen Reaktion der Frauen mittels Ultraschall, vorzugsweise in Kombination mit regelmäßigen Messungen der Östradiolwerte im Serum. Die ovarielle Reaktion verschiedener Patientinnen auf die FSH-Gabe kann zu einem gewissen Grad variieren – manche Patientinnen zeigen eine unzureichende ovarielle Reaktion auf FSH, andere eine übersteigerte Reaktion. Es sollte bei Männern wie Frauen jeweils die geringste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit Follitropin alfa engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

Behandlung von Frauen

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt sein. Insbesondere müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Unabhängig davon, ob die Stimulation des Follikelwachstums als Behandlung der anovulatorischen Infertilität oder als assistierte Reproduktion durchgeführt wird, kann bei Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien oder eine Überstimulation auftreten. Durch Anwendung der empfohlenen Dosis von Follitropin alfa und des Behandlungsschemas sowie durch eine sorgfältige Überwachung der Therapie wird die Häufigkeit solcher Vorkommnisse minimiert. Zur exakten Interpretation der Parameter der Follikelentwicklung und Follikelreifung sollte der Arzt Erfahrung in der Interpretation der relevanten Untersuchungsergebnisse besitzen.

In klinischen Studien wurde belegt, dass die Sensitivität der Ovarien für Follitropin alfa erhöht wird, wenn es zusammen mit Lutropin alfa angewendet wird. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosis vorzugsweise in 7- bis 14-tägigen Intervallen und in Schritten von 37,5-75 I.E. erfolgen. Es wurde kein direkter Vergleich von Follitropin alfa/LH mit humanem Menopausengonadotropin (hMG) durchgeführt. Ein Vergleich mit historischen Daten zeigt, dass die unter Follitropin alfa/LH erreichte Ovulationsrate vergleichbar der unter hMG erreichten Ovulationsrate ist.

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt dies häufiger auf und bildet sich für gewöhnlich ohne Behandlung wieder zurück.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien ist ein OHSS ein Zustand, der sich mit zunehmendem Schweregrad manifestieren kann. Er umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualsteroidkonzentrationen im Serum und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten auch in den perikardialen Körperhöhlen führen kann.

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem

schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z.B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.
Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines OHSS umfassen polyzystisches Ovarialsyndrom, hohe absolute oder rasch ansteigende Östradiolspiegel im Serum (z.B. > 900 pg/ml oder > 3.300 pmol/l bei anovulatorischen Patientinnen; > 3.000 pg/ml oder > 11.000 pmol/l bei assistierter Reproduktion) und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (z.B. > 3 Follikel mit einem Durchmesser von ≥ 14 mm bei anovulatorischen Patientinnen; ≥ 20 Follikel mit einem Durchmesser von ≥ 12 mm bei assistierter Reproduktion).
Durch Einhaltung der empfohlenen Follitropin-alfa-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen des Östradiolspiegels empfohlen.
Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z.B. ein Östradiolspiegel im Serum von > 5.500 pg/ml oder > 20.200 pmol/l und/oder insgesamt ≥ 40 Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.
Bei der assistierten Reproduktion kann durch Absaugen sämtlicher Follikel vor der Ovulation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überstimulation verringert werden.
Ein leichtes oder mittelschweres OHSS klingt normalerweise spontan ab. Wenn es zu einem schweren OHSS kommt, wird empfohlen, eine noch laufende Gonadotropinbehandlung ggf. abzubrechen, die Patientin zu hospitalisieren und mit einer geeigneten Therapie gegen OHSS zu beginnen.

Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die höherer Ordnung, bergen ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen.
Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird die sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion empfohlen.
Bei Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, steht das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich mit der Anzahl der übertragenen Embryonen, ihrer Qualität und dem Alter der Patientin im Zusammenhang.
Die Patientinnen müssen vor Behandlungsbeginn über das potenzielle Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft informiert werden.

Fehlgeburten

Die Häufigkeit von Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Patientinnen, die sich einer Stimulationsbehandlung oder einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, höher als nach einer natürlichen Empfängnis.

Ektope Schwangerschaften

Bei Frauen mit Eileitererkrankungen in der Anamnese besteht das Risiko einer ektopen Schwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Konzeption oder durch Fertilitätsbehandlungen eingetreten ist. Die Häufigkeit einer ektopen Schwangerschaft nach Anwendung einer Technik der assistierten Reproduktion liegt höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Neoplasien der Fortpflanzungsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Ovulationsinduktion unterzogen haben, wurde von gutartigen wie auch von bösartigen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Bisher konnte noch nicht geklärt werden, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen Einfluss auf das Risiko unfruchtbarer Frauen für diese Tumoren hat.

Kongenitale Missbildungen

Die Häufigkeit kongenitaler Missbildungen nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion könnte etwas höher liegen als nach spontaner Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf eine unterschiedliche Vorbelastung der Eltern (z.B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder bei Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie eine eigene oder familiäre Anamnese, kann eine Gonadotropinbehandlung das Risiko einer Verschlechterung bzw. des Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Patientinnen muss der Nutzen einer Gonadotropinbehandlung genau

gegen das Risiko abgewogen werden. Eine Schwangerschaft bzw. ein OHSS bergen jedoch bereits an sich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.

Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit Follitropin alfa/hCG nicht an. Follitropin alfa sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Es wird empfohlen, 4 bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung zur Beurteilung des Ansprechens eine Spermauntersuchung durchzuführen.

Natriumgehalt

Bemfola enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit anderen Arzneimitteln zur ovariellen Stimulation (z.B. hCG, Clomifencitrat) kann die follikuläre Reaktion verstärken, wohingegen bei gleichzeitiger Anwendung eines GnRH-Agonisten oder -Antagonisten zur hypophysären Desensibilisierung eine höhere Dosis von Follitropin alfa erforderlich sein kann, um eine adäquate ovarielle Reaktion zu erzielen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher bei einer Follitropin-alfa-Therapie nicht beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Bemfola während einer Schwangerschaft. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (weniger als 300 ausgetragene Schwangerschaften) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Follitropin alfa hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von Follitropin alfa auszuschließen.

Stillzeit

Bemfola ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

Bemfola ist zur Anwendung bei Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bemfola hat wahrscheinlich keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Ovarialzysten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle).

Häufig wurde über ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) leichten oder mittleren Schweregrades berichtet, das als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses angesehen werden muss. Ein schweres OHSS tritt gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten kann es zu einer Thromboembolie kommen, für gewöhnlich in Zusammenhang mit einem schweren OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000)

Behandlung von Frauen

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Thromboembolien, gewöhnlich in Zusammenhang mit einem schweren OHSS (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

Häufig: Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik)

Gelegentlich: Schweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)
Behandlung von Männern
Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Akne
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufig: Gynäkomastie, Varikozele
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)
Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Die Auswirkungen einer Überdosierung von Follitropin alfa sind nicht bekannt, es besteht jedoch die Möglichkeit für das Auftreten eines OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA05.
Bemfola ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das nachweislich eine ähnliche Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit wie das Referenzarzneimittel GONAL-f aufweist. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/verfügbar.
Pharmakodynamische Wirkungen
Bei Frauen besteht die Hauptwirkung von parenteral appliziertem FSH in der Entwicklung reifer Graaf'scher Follikel. Bei anovulatorischen Frauen ist das Ziel der Behandlung mit Follitropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graaf'schen Follikels, aus dem die Eizelle nach Verabreichung von hCG freigesetzt wird.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen
In klinischen Studien wurden Patientinnen mit schwerem FSH- und LH-Mangel durch endogene LH-Serumspiegel von < 1,2 I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.
In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (ART) (siehe untenstehende Tabelle 1) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war Follitropin alfa wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten.
Bei Anwendung von Follitropin alfa im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.
Tabelle 1: Ergebnisse von Studie GF 8407 (randomisierte Studie im Parallel-Gruppendesign zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken)

	Follitropin alfa (n = 130)	urinäres FSH (n = 116)
Anzahl der gewonnenen Eizellen	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Benötigte Tage für FSH-Stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Erforderliche FSH-Gesamtdosis (Anzahl an FSH 75 I.E. Ampullen)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen (%)	56,2	85,3

Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen waren für alle aufgelisteten Kriterien statistisch signifikant ($p < 0,05$).
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern
Bei Männern mit FSH-Mangel induziert Follitropin alfa bei gleichzeitiger Anwendung von hCG über mindestens 4 Monate hinweg die Spermatogenese.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1 Tag aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 10 l, die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Stunde. Ein Achtel der eingesetzten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 70 %. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert, und der Steady-State wird nach 3-4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert wurde, hat Follitropin alfa trotz LH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze nachweislich die Follikelentwicklung und Steroidgenese wirksam stimuliert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität, bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche sich zusätzlich zu den bereits in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähntenEigenschaften ergeben würden.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Ratten beobachtet, denen über einen längeren Zeitraum pharmakologische Dosierungen von Follitropin alfa (≥ 40 I.E./kg /Tag) verabreicht wurden.

Bei Gabe von hohen Dosen (≥ 5 I.E./kg/Tag) verursachte Follitropin alfa eine Abnahme der Anzahl lebensfähiger Föten ohne dabei teratogen zu sein, sowie eine Wehenanomalie, ähnlich wie sie auch nach Gabe von humanem Menopausengonadotropin (hMG) aus Urin beobachtet wurde. Da die Anwendung von Bemfola in der Schwangerschaft jedoch nicht indiziert ist, sind diese Daten von untergeordneter klinischer Bedeutung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 188
Sucrose
Methionin
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Dauer der Haltbarkeit aus dem Kühlschrank genommen und ohne erneute Kühlung bis zu 3 Monate bei Temperaturen bis maximal 25°C aufbewahrt werden. Ist das Arzneimittel nach 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,25 ml Injektionslösung in einer 1,5 ml Patrone (Glas Typ I), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einem gebördelten Aluminium Bördelkappe mit Gummieinsatz.

Packungsgrössen von 1, 5 und 10 Fertigpens. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrössen in den Verkehr gebracht. Zur Verabreichung werden zusammen mit dem Pen eine Nadel und einen Alkoholtupfer verwendet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Packungsbeilage beachten.

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bemfola 150 I.E./0,25 ml (11 Mikrogramm/0,25 ml) ist so konstruiert, dass die Patrone nicht entnommen werden kann.

Benutzter Pen und Injektionsnadel sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

FINOX Biotech AG
Gewerbestrasse 7
FL-9496 Balzers
Liechtenstein

8. Zulassungsnummer

EU/1/13/909/002, 008-009

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. März 2014

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.