

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 75 RÜ/0,125 ml süstelahus pensüstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter lahust sisaldab 600 RÜ (vastab 44 mikrogrammile) alfafollitropiini*. Üks pensüstel sisaldab 75 RÜ-d (vastab 5,5 mikrogrammile) 0,125 ml-s.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mida toodetakse hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pensüstlis (süstevedelik).

Selge värvitu lahus.

Lahuse pH on 6,7...7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sealhulgas polütsüstiliste munasarjade sündroom, ingl. *polycystic ovarian disease*, PCOS) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole andnud tulemusi.
- Hulgifolliikuleite arengu stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega (ingl. *assisted reproductive technologies*, ART), nagu *in vitro* viljastamine (*in vitro fertilisation*, IVF), gameedi munajuhasisene ülekande (ingl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) ja sügoodi munajuhasisene ülekande (ingl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Alfafollitropiin koos luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on soovitatav follikulaarse arengu stimuleerimiseks raske LH ja FSH puudusega naistel. Kliinilistes uuringutes oli selliste patsientide eristamisel kriteeriumiks endogeense LH tase vereseerumis <1,2 RÜ/l.

Täiskasvanud meestel

- Alfafollitropiin on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Bemfolaga tuleb alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Patsientidele tuleb anda nende ravikuuri jaoks õige arv pensüstleid ja õpetada neid kasutama õiget süstimistehnikat.

Annustamine

Alfafollitropiini soovitatav annustamisskeem on sama, mis uriinist eraldatud FSH korral.

Alfafollitropiiniga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et selle preparaadi puhul ei erine ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid nendest, mida on kasutatud uriinist eraldatud FSH'd sisaldavate ravimite manustamisel. Soovitatav on kinni pidada allpool toodud algannustest.

Kliinilised võrdlusuuringud on näidanud, et keskmiselt vajasisid patsiendid väiksemaid kumulatiivseid annuseid ja lühemat ravikestust võrreldes uriinist eraldatud FSH-ga. Seetõttu peetakse sobivaks manustada alfafollitropiini väiksem koguanus kui uriinist eraldatud FSH korral tavaliselt kasutatav annus, mitte ainult folliikulite arengu optimeerimiseks, vaid ka soovimatu munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks (vt lõik 5.1).

Anovulatsiooniga (sh polütsüstiliste munasarjade sündroomiga) naised

Bemfolat võib manustada igapäevaste süstide kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Tavaliselt kasutatav raviskeem algab annusega 75...150 RÜ FSH-d ööpäevas ning annust võib vajadusel 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega suurendada 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus. Ravi tuleb kohandada vastavalt individuaalse patsiendi ravitulemustele, mida hinnatakse folliikuli suuruse määramisega ultraheliuuringul ja/või östrogenide sekretsiooni määramisega. Maksimaalne annus on tavaliselt kuni 225 RÜ FSH ööpäevas. Kui patsiendil ei teki pärast 4-nädalast ravi piisavat ravivastust, tuleb ravikuur katkestada ning patsienti uuesti hinnata, mille järel võib ta alustada ravi suurema annusega kui ebaõnnestunud tsükli puhul.

Optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset alfakooriongonadotropiini (r-hCG) või 5000...10000 RÜ hCG-d. Patsiendil soovitakse olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise (*intrauterine insemination*, IUI).

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema annusega kui eelmises tsükli.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsioon hulgifolliikulite arenguks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Tavaline superovulatsiooni saavutamiseks kasutatav raviskeem seisneb 150...225 RÜ alfafollitropiini manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval. Ravi jätkatakse patsiendi ravivastusele kohandatud annusega, tavaliselt mitte rohkem kui 450 RÜ ööpäevas, kuni saavutatakse piisav folliikulite areng (seda hinnatakse östrogenide kontsentratsioonide määramisega vereplasmas ja/või ultraheliuuringutega). Tavaliselt saavutatakse piisav folliikulite areng kümnendaks ravipäevaks (vahemik 5...20 päeva).

24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti manustatakse folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 ... 10000 RÜ hCG-d.

Tänapäeval manustatakse endogeense LH pulsatoorse vabanemise pärssimiseks ning LH püsiväärtuste madalal hoidmiseks tavaliselt gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) agonisti või antagonist. Tavalise raviskeemi kohaselt alustatakse alfafollitropiini manustamist umbes 2 nädalat pärast ravi algust agonistiga ning mõlema preparaadi manustamine jätkub seni, kuni saavutatakse adekvaatne folliikulite areng. Näiteks manustatakse peale kahe nädalast ravi agonistiga 7 päeva jooksul 150...225 RÜ alfafollitropiini. Seejärel kohandatakse annust vastavalt munasarjade vastusele.

Üldine *in vitro* viljastamise kogemus näitab, et ravi edukus on esimese nelja katse ajal stabiilne ning hakkab seejärel järk-järgult vähenema.

Raskest LH ja FSH puudusest tingitult anovulatoorsed naised

LH ja FSH puudusega (hüpogonadotroopse hüpogonadismiga) naistel on Bemfola ja alfalutropiini kombinatsioonravi eesmärgiks saavutada ühe Graafi folliikuli küpsemine, millest pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist vabaneb munarakk. Alfafollitropiini tuleb manustada igapäevaste süstide kuurina koos alfalutropiiniga. Kuna sihtgrupi patsientidel esineb amenorröa ja väike endogeense östrogeeni eritus, võib ravi alustada igal ajal.

Soovitav ravirežiim algab 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas koos 75...150 RÜ FSH-ga. Ravi tuleb kohandada individuaalse patsiendi ravivastusele, mida hinnatakse folliikuli suuruse mõõtmisega ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramisega.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatud on stimulatsiooni kestuse pikendamine ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfafollitropiini ja alfalutropiini süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 RÜ ... 10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval.

Alternatiivse võimalusena võib läbi viia IUI.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) puudus pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta. Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema FSH annusega.

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed

Bemfolat manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui pärast seda perioodi ei ole patsiendil ravivastust tekkinud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Erirühmad

Eakad

Bemfola asjakohane kasutamine eakatel puudub. Bemfola ohutust ja efektiivsust eakatel patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Neeru- või maksakahjustus

Bemfola ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Lapsed

Bemfola asjakohane kasutamine lastel puudub.

Manustamisviis

Bemfola on ette nähtud subkutaanseks kasutamiseks. Esimene Bemfola süst tuleb teha arstliku järelevalve all. Bemfolat tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad arstilt nõu küsida.

Et Bemfola üht annust sisaldav pensüstel on ette nähtud ainult üheks süsteks, tuleb patsientidele anda

selged juhised, et vältida üht annust sisaldava ravimvormi väärkasutamist.

Juhised ravimi manustamiseks pensüstliga, vt lõik 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- hüpotalamuse või hüpofüüsi kasvajak;
- munasarja suurenemine või munasarja tsüst, mis ei ole põhjustatud polütsüstiliste munasarjade sündroomist;
- tundmatu etioloogiaga günekoloogilised verejooksud;
- munasarja-, emaka- või rinnanäärmevähk.

Alfafollitropiini ei tohi kasutada juhtudel, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus;
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite väärengud;
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak;
- primaarne testikulaarne puudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alfafollitropiin on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid. Seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiiniga eeldab arsti ja meditsiinilise abipersonali kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. Alfafollitropiini ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb naistel regulaarselt hinnata munasarjade vastust kas ainult ultraheliga või eelistatult kombinatsioonis östradiolisisalduse määramisega seerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnel patsiendil võib vastus FSH-le olla nõrk ja teisel liiga tugev. Nii meestel kui ka naistel peab kasutama vähimat efektiivset annust, millega on võimalik saavutada ravivastus.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiente või neid, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, tuleks alfafollitropiin-ravi ajal hoolikalt jälgida. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb põhjalikult uurida paari viljatuse põhjuseid ja hinnata raseduse võimalikke vastunäidustusi. Eriti tuleb patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse ja hüperprolaktineemia suhtes ning vastavalt ravida.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut kas anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esineda munasarjade suurenemist või tekkida hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni alfafollitropiini soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt hinnata ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos alfafollitropiiniga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse suurenemist alfafollitropiini suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseseid võrdlevaid uuringuid alfafollitropiini/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole tehtud. Varasemate andmete võrdlemisel ilmneb, et alfafollitropiini/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on sarnane hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüütiliste munasarjade sündroomiga naistel ja tavaliselt taandub see ilma ravita.

Erinevalt tüsistumata munasarjade suurenemisest on OHSS seisund, mis võib väljenduda suureneva raskusastmega. OHSS-i korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgenenud ning veresoonte läbilaskvus suurenenud, mis võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõõnde.

OHSS-i rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, kõhupuhitus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja gastrointestinaalsed sümptomid, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüповoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu häired, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotoraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS tüsistuda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmustega, nagu kopsuemboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatud riskitegurid on polütsüütiliste munasarjade sündroom, seerumi östradiooli absoluutselt suur või kiiresti suurenev kontsentratsioon (nt > 900 pg/ml või > 3300 pmol/l anovulatsiooni korral; > 3000 pg/ml või > 11 000 pmol/l tehisviljastamise korral) ja suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid (nt > 3 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 14 mm anovulatsiooni korral; \geq 20 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 12 mm tehisviljastamise korral).

Alfafollitropiini annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine aitavad vähendada munasarjade hüperstimulatsiooni riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Riskitegurite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradiooli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis viitavad sellele, et hCG-l on oluline osa OHSS-i vallandamisel ning et sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, nt seerumi östradioolisisaldus > 5500 pg/ml või > 20 200 pmol/l ja/või kokku \geq 40 folliikulit, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja soovitada patsiendil vähemalt 4 päeva jooksul suguuhtest hoiduda või kasutada kontratseptiivseid barjäärimeetodeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni jooksul) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab maksimaalse tasemeni umbes seitse kuni kümme päeva pärast ravi. Seetõttu tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS-i tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel kestab) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Patsientidel, kellel kutsutakse esile ovulatsioon, on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suurema loodete arvuga, kujutab endast suuremat ohtu nii emale kui ka loodetele.

Mitmikraseduse riski vähendamiseks on soovitatav hoolikas munasarjade vastuse jälgimine.

Patsientidel, kellele tehakse kunstliku viljastamise protseduure, on mitmikraseduse risk seotud peamiselt siiratavate embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi alustamist teavitada mitmike sündimise võimalusest.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse risk nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt, kui ka viljatusravi korral. Emakavälise raseduse esinemissagedus pärast kunstlikku viljastamist on suurem kui üldpopulatsioonis.

Suguorganite kasvaja

Kombinatsioonraviga põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvaja. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvaja riski või mitte.

Kaasasündinud väärarengud

Kaasasündinud väärarengute esinemissagedus on kunstliku viljastamise kasutamisel pisut kõrgem kui spontaansel viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate omaduste erinevustest (nt ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Hiljutise või olemasoleva trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldtuntud riskitegureid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse süvenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadavat kasu ja võimalikke riske. Sealjuures tuleb silmas pidada, et raseduse ja OHSS-iga iseenesest kaasneb trombembooliliste nähtude risk.

Ravi meestel

Endogeense FSH sisalduse suurenemine viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna alfa-follitropiini/hCG ravi tulemusi. Alfa-follitropiini ei tohi kasutada, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saada.

Ravivastuse hindamise osana soovatakse 4...6 kuud pärast ravi algust teha sperma analüüs.

Naatriumisisaldus

Bemfola sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on sisuliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alfa-follitropiini kasutamine koos teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (nt hCG, kломifeensitraat) võib follikulaarset vastust tugevdada; samaaegne GnRH agonisti või antagonist kasutamine hüpofüüsi desensibiliseerimiseks võib aga tekitada vajaduse suurendada piisava munasarjade vastuse saamiseks vajalikku alfa-follitropiini annust. Muid kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole alfa-follitropiinravi ajal täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bemfola kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu rasedate naiste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfa-follitropiini ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes ei ole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3). Puuduvad piisavad kliinilised

andmed, mis välistaksid alfafollitropiini teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

Bemfola ei ole imetamise ajal näidustatud.

Fertiilsus

Bemfola on näidustatud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bemfola eeldatavalt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ja seda tuleb pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Raske OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Esinemissagedused on edaspidi määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)

väga harv ($< 1/10\ 000$)

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine,

kõhulahtisus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: munasarjatsüstid
Sage: kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)
Aeg-ajalt: raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)
Harv: raske OHSS-i tüsistused

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaatilised reaktsioonid ja šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: astma ägenemine või süvenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: akne

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: günekomastia, varikotseele

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)

Uuringud

Sage: kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfafollitropiini üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC kood: G03GA05.

Bemfola on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat, st ravim, mis sarnaneb kvaliteedilt, ohutuselt ja efektiivsuselt võrdlusravimiga GONAL-f. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodünaamilised toimed

Naistel on FSH parenteraalse manustamise järel olulisim toime küpsete Graafi folliikulite arenemine. Anovulatsiooniga naistel on alfafollitropiinravi eesmärgiks ühe küpse Graafi folliikuli tekitamine, millest pärast hCG manustamist vabaneb munarakk.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti raske FSH ja LH puudusega naised kui patsiendid, kelle kesklaboratooriumis määratud LH tase vereseerumis oli $<1,2$ RÜ/l. Siiski tuleb arvestada, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed võivad mõnevõrra erineda.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi r-hFSH-d (alfafollitropiini) ja uriinist eraldatud FSH-d tehisviljastamise (vt tabel 1 allpool) ja ovulatsiooni indutseerimise korral, oli alfafollitropiin efektiivsem kui uriinist eraldatud FSH, sest folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguanus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

Tehisviljastamise korral võimaldas alfafollitropiin saada väiksema koguanuse ja lühema raviperioodiga suurema arvu munaarakke kui uriinist eraldatud FSH.

Tabel 1. Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelrühmadega uuring, milles võrreldi alfafollitropiini ja uriinist eraldatud FSH efektiivsust ja ohutust tehisviljastamisel)

	alfafollitropiin (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Saadud munaarakkude arv	11,0 ±5,9	8,8 ±4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ±1,9	14,5 ±3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ±10,2	40,7 ±13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline ($p < 0,05$) kõigi loetletud kriteeriumide osas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudusega meestel stimuleerib alfafollitropiin spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Veenisisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarses ruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga umbes üks ööpäev. Püsiseisundi tingimustes on jaotusruumala 10 l ja totaalne kliirens 0,6 l/h. Uriiniga eritub 1/8 alfafollitropiini annusest.

Nahaaluse manustamise korral on ravimi absoluutne biosaadavus umbes 70%. Korduva manustamise järel kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt, saavutades püsikontsentratsiooni 3...4 päeva jooksul. Naistel, kellel endogeenne gonadotropiini eritumine on pärsitud, stimuleerib alfafollitropiin efektiivselt folliikulite arengut ja steroidide tootmist hoolimata sellest, et LH väärtused ei ole mõõdetavad

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksik- ja korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele lisaks nendele toimetele, mis on esitatud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse vähenemist, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu vähenemist, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ja kutsumata esile düstookiat, nagu on täheldatud menopausaalse gonadotropiiniga (hMG). Kuna Bemfola on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188
Sahharoos
Metioniin
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Fosforhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel kasutatud, tuleb see hävitada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,125 ml süstelahust 1,5 ml (I tüüpi klaasist) kolbampullis, mis on varustatud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist kattekorgiga, mille all on must kummist tihend.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 pensüstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Üks nõel ja üks alkoholilapp kasutamiseks koos pensüstliga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt pakendi infolehte.

Lahust ei tohi kasutada, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või ei ole selge.

Bemfola 75 RÜ/0,125 ml (5,5 mikrogrammi/0,125 ml) puhul ei ole lubatud kolbampulli eemaldada.

Kasutatud pensüstel ja nõel tuleb hävitada kohe pärast süstimist.

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/909/001
EU/1/13/909/006
EU/1/13/909/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27/03/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 150 RÜ/0,25 ml süstelahus pensüstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter lahust sisaldab 600 RÜ (vastab 44 mikrogrammile) alfafollitropiini*. Üks pensüstel sisaldab 150 RÜ-d (vastab 11 mikrogrammile) 0,25 ml-s.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mida toodetakse hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pensüstlis (süstevedelik).

Selge värvitu lahus.

Lahuse pH on 6,7...7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sealhulgas polütsüstiliste munasarjade sündroom, ingl. *Polycystic ovarian disease*, PCOS) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole andnud tulemusi.
- Hulgifollikulite arengu stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega (ingl. *Assisted reproductive technologies*, ART), nagu *in vitro* viljastamine (*in vitro fertilisation*, IVF), gameedi munajuhasisene ülekanne (ingl. *Gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) ja sügoodi munajuhasisene ülekanne (ingl. *Zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Alfafolitropiin koos luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on soovitatav follikulaarse arengu stimuleerimiseks raske LH ja FSH puudusega naistel. Kliinilistes uuringutes oli selliste patsientide eristamisel kriteeriumiks endogeense LH tase vereseerumis <1,2 RÜ/l.

Täiskasvanud meestel

- Alfafolitropiin on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Bemfolaga tuleb alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Patsientidele tuleb anda nende ravikuuri jaoks õige arv pensüstleid ja õpetada neid kasutama õiget süstimistehnikat.

Annustamine

Alfafollitropiini soovitatav annustamisskeem on sama, mis uriinist eraldatud FSH korral.

Alfafollitropiiniga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et selle preparaadi puhul ei erine ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid nendest, mida on kasutatud uriinist eraldatud FSH'd sisaldavate ravimite manustamisel. Soovitatav on kinni pidada allpool toodud algannustest.

Kliinilised võrdlusuuringud on näidanud, et keskmiselt vajasisid patsiendid väiksemaid kumulatiivseid annuseid ja lühemat ravikestust võrreldes uriinist eraldatud FSH-ga. Seetõttu peetakse sobivaks manustada alfafollitropiini väiksem koguanus kui uriinist eraldatud FSH korral tavaliselt kasutatav annus, mitte ainult folliikulite arengu optimeerimiseks, vaid ka soovimatu munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks (vt lõik 5.1).

Anovulatsiooniga (sh polütsüstiliste munasarjade sündroomiga) naised

Bemfolat võib manustada igapäevaste süstide kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Tavaliselt kasutatav raviskeem algab annusega 75...150 RÜ FSH-d ööpäevas ning annust võib vajadusel 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega suurendada 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus. Ravi tuleb kohandada vastavalt individuaalse patsiendi ravitulemustele, mida hinnatakse folliikuli suuruse määramisega ultraheliuuringul ja/või östrogenide sekretsiooni määramisega. Maksimaalne annus on tavaliselt kuni 225 RÜ FSH ööpäevas. Kui patsiendil ei teki pärast 4-nädalast ravi piisavat ravivastust, tuleb ravikuur katkestada ning patsienti uuesti hinnata, mille järel võib ta alustada ravi suurema annusega kui ebaõnnestunud tsükli puhul.

Optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset alfakooriongonadotropiini (r-hCG) või 5000...10000 RÜ hCG-d. Patsiendil soovitatakse olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise (*intrauterine insemination*, IUI).

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema annusega kui eelmises tsükli.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsioon hulgifolliikulite arenguks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Tavaline superovulatsiooni saavutamiseks kasutatav raviskeem seisneb 150...225 RÜ alfafollitropiini manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval. Ravi jätkatakse patsiendi ravivastusele kohandatud annusega, tavaliselt mitte rohkem kui 450 RÜ ööpäevas, kuni saavutatakse piisav folliikulite areng (seda hinnatakse östrogenide kontsentratsioonide määramisega vereplasmas ja/või ultraheliuuringutega). Tavaliselt saavutatakse piisav folliikulite areng kümnendaks ravipäevaks (vahemik 5...20 päeva).

24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti manustatakse folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 ... 10000 RÜ hCG-d.

Tänapäeval manustatakse endogeense LH pulsatoorse vabanemise pärssimiseks ning LH püsiväärtuste madalal hoidmiseks tavaliselt gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) agonisti või antagonist. Tavalise raviskeemi kohaselt alustatakse alfafollitropiini manustamist umbes 2 nädalat pärast ravi algust agonistiga ning mõlema preparaadi manustamine jätkub seni, kuni saavutatakse adekvaatne folliikulite areng. Näiteks manustatakse peale kahe nädalast ravi agonistiga 7 päeva jooksul 150...225 RÜ alfafollitropiini. Seejärel kohandatakse annust vastavalt munasarjade vastusele.

Üldine *in vitro* viljastamise kogemus näitab, et ravi edukus on esimese nelja katse ajal stabiilne ning hakkab seejärel järk-järgult vähenema.

Raskest LH ja FSH puudusest tingitult anovulatoorsed naised

LH ja FSH puudusega (hüpogonadotroopse hüpogonadismiga) naistel on Bemfola ja alfalutropiini kombinatsioonravi eesmärgiks saavutada ühe Graafi folliikuli küpsemine, millest pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist vabaneb munarakk. Alfafollitropiini tuleb manustada igapäevaste süstide kuurina koos alfalutropiiniga. Kuna sihtgrupi patsientidel esineb amenorröa ja väike endogeense östrogeeni eritus, võib ravi alustada igal ajal.

Soovitav ravirežiim algab 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas koos 75...150 RÜ FSH-ga. Ravi tuleb kohandada individuaalse patsiendi ravivastusele, mida hinnatakse folliikuli suuruse mõõtmisega ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramisega.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatud on stimulatsiooni kestuse pikendamine ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfafollitropiini ja alfalutropiini süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 RÜ ... 10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval.

Alternatiivse võimalusena võib läbi viia IUI.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) puudus pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta. Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema FSH annusega.

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed

Bemfolat manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui pärast seda perioodi ei ole patsiendil ravivastust tekkinud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Erirühmad

Eakad

Bemfola asjakohane kasutamine eakatel puudub. Bemfola ohutust ja efektiivsust eakatel patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Neeru- või maksakahjustus

Bemfola ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Lapsed

Bemfola asjakohane kasutamine lastel puudub.

Manustamisviis

Bemfola on ette nähtud subkutaanselt kasutamiseks. Esimene Bemfola süst tuleb teha arstliku järelevalve all. Bemfolat tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad arstilt nõu küsida.

Et Bemfola üht annust sisaldav pensüstel on ette nähtud ainult üheks süsteks, tuleb patsientidele anda

selged juhised, et vältida üht annust sisaldava ravimvormi väärkasutamist.

Juhised ravimi manustamiseks pensüstliga, vt lõik 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- hüpotalamuse või hüpofüüsi kasvajak;
- munasarja suurenemine või munasarja tsüst, mis ei ole põhjustatud polütsüstiliste munasarjade sündroomist;
- tundmatu etioloogiaga günekoloogilised verejooksud;
- munasarja-, emaka- või rinnanäärmevähk.

Alfafollitropiini ei tohi kasutada juhtudel, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus;
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite väärengud;
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak;
- primaarne testikulaarne puudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alfafollitropiin on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid. Seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiiniga eeldab arsti ja meditsiinilise abipersonali kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. Alfafollitropiini ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb naistel regulaarselt hinnata munasarjade vastust kas ainult ultraheliga või eelistatult kombinatsioonis östradiolisisalduse määramisega seerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnel patsiendil võib vastus FSH-le olla nõrk ja teisel liiga tugev. Nii meestel kui ka naistel peab kasutama vähimat efektiivset annust, millega on võimalik saavutada ravivastus.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiente või neid, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, tuleks alfafollitropiin-ravi ajal hoolikalt jälgida. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb põhjalikult uurida paari viljatuse põhjuseid ja hinnata raseduse võimalikke vastunäidustusi. Eriti tuleb patsiente uurida hüpotüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse ja hüperprolaktineemia suhtes ning vastavalt ravida.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut kas anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esineda munasarjade suurenemist või tekkida hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni alfafollitropiini soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt hinnata ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos alfafollitropiiniga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse suurenemist alfafollitropiini suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseseid võrdlevaid uuringuid alfafollitropiini/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole tehtud. Varasemate andmete võrdlemisel ilmneb, et alfafollitropiini/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on sarnane hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüütiliste munasarjade sündroomiga naistel ja tavaliselt taandub see ilma ravita.

Erinevalt tüsistumata munasarjade suurenemisest on OHSS seisund, mis võib väljenduda suureneva raskusastmega. OHSS-i korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgenenud ning veresoonte läbilaskvus suurenenud, mis võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõõnde.

OHSS-i rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, kõhupuhitus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja gastrointestinaalsed sümptomid, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüповoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu häired, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotoraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS tüsistuda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmustega, nagu kopsuemboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatud riskitegurid on polütsüütiliste munasarjade sündroom, seerumi östradiooli absoluutselt suur või kiiresti suurenev kontsentratsioon (nt > 900 pg/ml või > 3300 pmol/l anovulatsiooni korral; > 3000 pg/ml või > 11 000 pmol/l tehisviljastamise korral) ja suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid (nt > 3 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 14 mm anovulatsiooni korral; \geq 20 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 12 mm tehisviljastamise korral).

Alfafollitropiini annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine aitavad vähendada munasarjade hüperstimulatsiooni riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Riskitegurite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradiooli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis viitavad sellele, et hCG-l on oluline osa OHSS-i vallandamisel ning et sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, nt seerumi östradioolisisaldus > 5500 pg/ml või > 20 200 pmol/l ja/või kokku \geq 40 folliikulit, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja soovitada patsiendil vähemalt 4 päeva jooksul suguuhtest hoiduda või kasutada kontratseptiivseid barjäärimeetodeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni jooksul) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab maksimaalse tasemeni umbes seitse kuni kümme päeva pärast ravi. Seetõttu tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS-i tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel kestab) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Patsientidel, kellel kutsutakse esile ovulatsioon, on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suurema loodete arvuga, kujutab endast suuremat ohtu nii emale kui ka loodetele.

Mitmikraseduse riski vähendamiseks on soovitatav hoolikas munasarjade vastuse jälgimine.

Patsientidel, kellele tehakse kunstliku viljastamise protseduure, on mitmikraseduse risk seotud peamiselt siiratavate embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi alustamist teavitada mitmike sündimise võimalusest.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse risk nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt, kui ka viljatusravi korral. Emakavälise raseduse esinemissagedus pärast kunstlikku viljastamist on suurem kui üldpopulatsioonis.

Suguorganite kasvaja

Kombinatsioonraviga põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvaja. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvaja riski või mitte.

Kaasasündinud väärarengud

Kaasasündinud väärarengute esinemissagedus on kunstliku viljastamise kasutamisel pisut kõrgem kui spontaansel viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate omaduste erinevustest (nt ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Hiljutise või olemasoleva trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldtuntud riskitegureid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse süvenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadavat kasu ja võimalikke riske. Sealjuures tuleb silmas pidada, et raseduse ja OHSS-iga iseenesest kaasneb trombembooliliste nähtude risk.

Ravi meestel

Endogeense FSH sisalduse suurenemine viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna alfa-follitropiini/hCG ravi tulemusi. Alfa-follitropiini ei tohi kasutada, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saada.

Ravivastuse hindamise osana soovatakse 4...6 kuud pärast ravi algust teha sperma analüüs.

Naatriumisisaldus

Bemfola sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on sisuliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alfa-follitropiini kasutamine koos teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (nt hCG, kломifeensitraat) võib follikulaarset vastust tugevdada; samaaegne GnRH agonisti või antagonist kasutamine hüpofüüsi desensibiliseerimiseks võib aga tekitada vajaduse suurendada piisava munasarjade vastuse saamiseks vajalikku alfa-follitropiini annust. Muid kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole alfa-follitropiinravi ajal täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bemfola kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu rasedate naiste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfa-follitropiini ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes ei ole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3). Puuduvad piisavad kliinilised

andmed, mis välistaksid alfafollitropiini teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

Bemfola ei ole imetamise ajal näidustatud.

Fertiilsus

Bemfola on näidustatud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bemfola eeldatavalt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ja seda tuleb pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Raske OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Esinemissagedused on edaspidi määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)

väga harv ($< 1/10\ 000$)

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine,

kõhulahtisus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage:	munasarjatsüstid
Sage:	kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)
Aeg-ajalt:	raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)
Harv:	raske OHSS-i tüsistused

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaatilised reaktsioonid ja šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: astma ägenemine või süvenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: akne

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: günekomastia, varikotseele

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)

Uuringud

Sage: kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfapollitropiini üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC kood: G03GA05.

Bemfola on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat, st ravim, mis sarnaneb kvaliteedilt, ohutuselt ja efektiivsuselt võrdlusravimiga GONAL-f. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodünaamilised toimed

Naistel on FSH parenteraalse manustamise järel olulisim toime küpsete Graafi folliikulite arenemine. Anovulatsiooniga naistel on alfafollitropiinravi eesmärgiks ühe küpse Graafi folliikuli tekitamine, millest pärast hCG manustamist vabaneb munarakk.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti raske FSH ja LH puudusega naised kui patsiendid, kelle kesklaboratooriumis määratud LH tase vereseerumis oli <1,2 RÜ/l. Siiski tuleb arvestada, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed võivad mõnevõrra erineda.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi r-hFSH-d (alfafollitropiini) ja uriinist eraldatud FSH-d tehiseviljastamise (vt tabel 1 allpool) ja ovulatsiooni indutseerimise korral, oli alfafollitropiin efektiivsem kui uriinist eraldatud FSH, sest folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguanus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

Tehiseviljastamise korral võimaldas alfafollitropiin saada väiksema koguanuse ja lühema raviperioodiga suurema arvu munarakke kui uriinist eraldatud FSH.

Tabel 1. Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelrühmadega uuring, milles võrreldi alfafollitropiini ja uriinist eraldatud FSH efektiivsust ja ohutust tehiseviljastamisel)

	alfafollitropiin (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Saadud munarakkude arv	11,0 ±5,9	8,8 ±4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ±1,9	14,5 ±3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ±10,2	40,7 ±13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline (p < 0,05) kõigi loetletud kriteeriumide osas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudusega meestel stimuleerib alfafollitropiin spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Veenisisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarses ruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga umbes üks ööpäev. Püsiseisundi tingimustes on jaotusruumala 10 l ja totaalne kliirens 0,6 l/h. Uriiniga eritub 1/8 alfafollitropiini annusest.

Nahaaluse manustamise korral on ravimi absoluutne biosaadavus umbes 70%. Korduva manustamise järel kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt, saavutades püsikontsentratsiooni 3...4 päeva jooksul. Naistel, kellel endogeenne gonadotropiini eritumine on pärsitud, stimuleerib alfafollitropiin efektiivselt folliikulite arengut ja steroidide tootmist hoolimata sellest, et LH väärtused ei ole mõõdetavad

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksik- ja korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele lisaks nendele toimetele, mis on esitatud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse vähenemist, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu vähenemist, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ja kutsumata esile düstookiat, nagu on täheldatud menopausaalse gonadotropiiniga (hMG). Kuna Bemfola on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188
Sahharoos
Metioniin
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Fosforhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ($2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$). Mitte lasta külmuda.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel kasutatud, tuleb see hävitada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,25 ml süstelahust 1,5 ml (I tüüpi klaasist) kolbampullis, mis on varustatud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist kattekorgiga, mille all on must kummist tihend.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 pensüstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Üks nõel ja üks alkoholilapp kasutamiseks koos pensüstliga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt pakendi infolehte.

Lahust ei tohi kasutada, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või ei ole selge.

Bemfola 150 RÜ/0,25 ml (11 mikrogrammi/0,25 ml) puhul ei ole lubatud kolbampulli eemaldada.

Kasutatud pensüstel ja nõel tuleb hävitada kohe pärast süstimist.

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27/03/2014

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 225 RÜ/0,375 ml süstelahus pensüstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter lahust sisaldab 600 RÜ (vastab 44 mikrogrammile) alfafollitropiini*. Üks pensüstel sisaldab 225 RÜ-d (vastab 16,5 mikrogrammile) 0,375 ml-s.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mida toodetakse hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pensüstlis (süstevedelik).

Selge värvitu lahus.

Lahuse pH on 6,7...7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sealhulgas polütsüstiliste munasarjade sündroom, ingl. *Polycystic ovarian disease*, PCOS) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole andnud tulemusi.
- Hulgifolliikulite arengu stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega (ingl. *Assisted reproductive technologies*, ART), nagu *in vitro* viljastamine (*in vitro fertilisation*, IVF), gameedi munajuhasisene ülekande (ingl. *Gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) ja sügoodi munajuhasisene ülekande (ingl. *Zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Alfafolliitropiin koos luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on soovitatav follikulaarse arengu stimuleerimiseks raske LH ja FSH puudusega naistel. Kliinilistes uuringutes oli selliste patsientide eristamisel kriteeriumiks endogeense LH tase vereseerumis <1,2 RÜ/l.

Täiskasvanud meestel

- Alfafolliitropiin on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Bemfolaga tuleb alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Patsientidele tuleb anda nende ravikuuri jaoks õige arv pensüstleid ja õpetada neid kasutama õiget süstimistehnikat.

Annustamine

Alfafollitropiini soovitatav annustamisskeem on sama, mis uriinist eraldatud FSH korral.

Alfafollitropiiniga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et selle preparaadi puhul ei erine ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid nendest, mida on kasutatud uriinist eraldatud FSH'd sisaldavate ravimite manustamisel. Soovitatav on kinni pidada allpool toodud algannustest.

Kliinilised võrdlusuuringud on näidanud, et keskmiselt vajasisid patsiendid väiksemaid kumulatiivseid annuseid ja lühemat ravikestust võrreldes uriinist eraldatud FSH-ga. Seetõttu peetakse sobivaks manustada alfafollitropiini väiksem koguanus kui uriinist eraldatud FSH korral tavaliselt kasutatav annus, mitte ainult folliikulite arengu optimeerimiseks, vaid ka soovimatu munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks (vt lõik 5.1).

Anovulatsiooniga (sh polütsüstiliste munasarjade sündroomiga) naised

Bemfolat võib manustada igapäevaste süstide kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Tavaliselt kasutatav raviskeem algab annusega 75...150 RÜ FSH-d ööpäevas ning annust võib vajadusel 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega suurendada 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus. Ravi tuleb kohandada vastavalt individuaalse patsiendi ravitulemustele, mida hinnatakse folliikuli suuruse määramisega ultraheliuuringul ja/või östrogenide sekretsiooni määramisega. Maksimaalne annus on tavaliselt kuni 225 RÜ FSH ööpäevas. Kui patsiendil ei teki pärast 4-nädalast ravi piisavat ravivastust, tuleb ravikuur katkestada ning patsienti uuesti hinnata, mille järel võib ta alustada ravi suurema annusega kui ebaõnnestunud tsükli puhul.

Optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset alfakooriongonadotropiini (r-hCG) või 5000...10000 RÜ hCG-d. Patsiendil soovitatakse olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise (*intrauterine insemination*, IUI).

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema annusega kui eelmises tsükli.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsioon hulgifolliikulite arenguks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Tavaline superovulatsiooni saavutamiseks kasutatav raviskeem seisneb 150...225 RÜ alfafollitropiini manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval. Ravi jätkatakse patsiendi ravivastusele kohandatud annusega, tavaliselt mitte rohkem kui 450 RÜ ööpäevas, kuni saavutatakse piisav folliikulite areng (seda hinnatakse östrogenide kontsentratsioonide määramisega vereplasmas ja/või ultraheliuuringutega). Tavaliselt saavutatakse piisav folliikulite areng kümnendaks ravipäevaks (vahemik 5...20 päeva).

24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti manustatakse folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 ... 10000 RÜ hCG-d.

Tänapäeval manustatakse endogeense LH pulsatoorse vabanemise pärssimiseks ning LH püsiväärtuste madalal hoidmiseks tavaliselt gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) agonisti või antagonist. Tavalise raviskeemi kohaselt alustatakse alfafollitropiini manustamist umbes 2 nädalat pärast ravi algust agonistiga ning mõlema preparaadi manustamine jätkub seni, kuni saavutatakse adekvaatne folliikulite areng. Näiteks manustatakse peale kahe nädalast ravi agonistiga 7 päeva jooksul 150...225 RÜ alfafollitropiini. Seejärel kohandatakse annust vastavalt munasarjade vastusele.

Üldine *in vitro* viljastamise kogemus näitab, et ravi edukus on esimese nelja katse ajal stabiilne ning hakkab seejärel järk-järgult vähenema.

Raskest LH ja FSH puudusest tingitult anovulatoorsed naised

LH ja FSH puudusega (hüpogonadotroopse hüpogonadismiga) naistel on Bemfola ja alfalutropiini kombinatsioonravi eesmärgiks saavutada ühe Graafi folliikuli küpsemine, millest pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist vabaneb munarakk. Alfafollitropiini tuleb manustada igapäevaste süstide kuurina koos alfalutropiiniga. Kuna sihtgrupi patsientidel esineb amenorröa ja väike endogeense östrogeeni eritus, võib ravi alustada igal ajal.

Soovitav ravirežiim algab 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas koos 75...150 RÜ FSH-ga. Ravi tuleb kohandada individuaalse patsiendi ravivastusele, mida hinnatakse folliikuli suuruse mõõtmisega ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramisega.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatud on stimulatsiooni kestuse pikendamine ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfafollitropiini ja alfalutropiini süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 RÜ ... 10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval.

Alternatiivse võimalusena võib läbi viia IUI.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) puudus pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta. Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema FSH annusega.

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed

Bemfolat manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui pärast seda perioodi ei ole patsiendil ravivastust tekkinud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Erirühmad

Eakad

Bemfola asjakohane kasutamine eakatel puudub. Bemfola ohutust ja efektiivsust eakatel patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Neeru- või maksakahjustus

Bemfola ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Lapsed

Bemfola asjakohane kasutamine lastel puudub.

Manustamisviis

Bemfola on ette nähtud subkutaanselt kasutamiseks. Esimene Bemfola süst tuleb teha arstliku järelevalve all. Bemfolat tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad arstilt nõu küsida.

Et Bemfola üht annust sisaldav pensüstel on ette nähtud ainult üheks süsteks, tuleb patsientidele anda

selged juhised, et vältida üht annust sisaldava ravimvormi väärkasutamist.

Juhised ravimi manustamiseks pensüstliga, vt lõik 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- hüpotalamuse või hüpofüüsi kasvajak;
- munasarja suurenemine või munasarja tsüst, mis ei ole põhjustatud polütsüstiliste munasarjade sündroomist;
- tundmatu etioloogiaga günekoloogilised verejooksud;
- munasarja-, emaka- või rinnanäärmevähk.

Alfafollitropiini ei tohi kasutada juhtudel, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus;
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite väärengud;
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak;
- primaarne testikulaarne puudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alfafollitropiin on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid. Seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiiniga eeldab arsti ja meditsiinilise abipersonali kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. Alfafollitropiini ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb naistel regulaarselt hinnata munasarjade vastust kas ainult ultraheliga või eelistatult kombinatsioonis östradiolisisalduse määramisega seerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnel patsiendil võib vastus FSH-le olla nõrk ja teisel liiga tugev. Nii meestel kui ka naistel peab kasutama vähimat efektiivset annust, millega on võimalik saavutada ravivastus.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiente või neid, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, tuleks alfafollitropiin-ravi ajal hoolikalt jälgida. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb põhjalikult uurida paari viljatuse põhjuseid ja hinnata raseduse võimalikke vastunäidustusi. Eriti tuleb patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse ja hüperprolaktineemia suhtes ning vastavalt ravida.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut kas anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esineda munasarjade suurenemist või tekkida hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni alfafollitropiini soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt hinnata ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos alfafollitropiiniga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse suurenemist alfafollitropiini suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseseid võrdlevaid uuringuid alfafollitropiini/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole tehtud. Varasemate andmete võrdlemisel ilmneb, et alfafollitropiini/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on sarnane hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüstiliste munasarjade sündroomiga naistel ja tavaliselt taandub see ilma ravita.

Erinevalt tüsistumata munasarjade suurenemisest on OHSS seisund, mis võib väljenduda suureneva raskusastmega. OHSS-i korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgeenenud ning veresoonte läbilaskvus suurenenud, mis võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõnde.

OHSS-i rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, kõhupuhitus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja gastrointestinaalsed sümptomid, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüpovoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu häired, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotoraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS tüsistuda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmustega, nagu kopsuemboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatud riskitegurid on polütsüstiliste munasarjade sündroom, seerumi östradiooli absoluutselt suur või kiiresti suurenev kontsentratsioon (nt > 900 pg/ml või > 3300 pmol/l anovulatsiooni korral; > 3000 pg/ml või > 11 000 pmol/l tehisviljastamise korral) ja suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid (nt > 3 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 14 mm anovulatsiooni korral; \geq 20 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 12 mm tehisviljastamise korral).

Alfafollitropiini annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine aitavad vähendada munasarjade hüperstimulatsiooni riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Riskitegurite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradiooli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis viitavad sellele, et hCG-l on oluline osa OHSS-i vallandamisel ning et sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, nt seerumi östradioolisisaldus > 5500 pg/ml või > 20 200 pmol/l ja/või kokku \geq 40 folliikulit, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja soovitada patsiendil vähemalt 4 päeva jooksul suguuhtest hoiduda või kasutada kontratseptiivseid barjäärimeetodeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni jooksul) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab maksimaalse tasemeni umbes seitse kuni kümme päeva pärast ravi. Seetõttu tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS-i tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel kestab) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Patsientidel, kellel kutsutakse esile ovulatsioon, on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suurema loodete arvuga, kujutab endast suuremat ohtu nii emale kui ka loodetele.

Mitmikraseduse riski vähendamiseks on soovitatav hoolikas munasarjade vastuse jälgimine.

Patsientidel, kellele tehakse kunstliku viljastamise protseduure, on mitmikraseduse risk seotud peamiselt siiratavate embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi alustamist teavitada mitmike sündimise võimalusest.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse risk nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt, kui ka viljatusravi korral. Emakavälise raseduse esinemissagedus pärast kunstlikku viljastamist on suurem kui üldpopulatsioonis.

Suguorganite kasvajad

Kombinatsioonraviga põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvajaid. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvajate riski või mitte.

Kaasasündinud väärarengud

Kaasasündinud väärarengute esinemissagedus on kunstliku viljastamise kasutamisel pisut kõrgem kui spontaansel viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate omaduste erinevustest (nt ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Hiljutise või olemasoleva trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldtuntud riskitegureid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse süvenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadavat kasu ja võimalikke riske. Sealjuures tuleb silmas pidada, et raseduse ja OHSS-iga iseenesest kaasneb trombembooliliste nähtude risk.

Ravi meestel

Endogeense FSH sisalduse suurenemine viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna alfafollitropiini/hCG ravi tulemusi. Alfafollitropiini ei tohi kasutada, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saada.

Ravivastuse hindamise osana soovitatakse 4...6 kuud pärast ravi algust teha sperma analüüs.

Naatriumisisaldus

Bemfola sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on sisuliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alfafollitropiini kasutamine koos teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (nt hCG, klomifeensitraat) võib follikulaarset vastust tugevdada; samaaegne GnRH agonisti või antagonist kasutamine hüpofüüsi desensibiliseerimiseks võib aga tekitada vajaduse suurendada piisava munasarjade vastuse saamiseks vajalikku alfafollitropiini annust. Muid kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole alfafollitropiinravi ajal täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bemfola kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu rasedate naiste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfafollitropiini ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes ei ole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3). Puuduvad piisavad kliinilised

andmed, mis välistaksid alfafollitropiini teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

Bemfola ei ole imetamise ajal näidustatud.

Fertiilsus

Bemfola on näidustatud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bemfola eeldatavalt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ja seda tuleb pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Raske OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Esinemissagedused on edaspidi määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)

väga harv ($< 1/10\ 000$)

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine,

kõhulahtisus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage:	munasarjatsüstid
Sage:	kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)
Aeg-ajalt:	raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)
Harv:	raske OHSS-i tüsistused

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)
------------	---

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv:	kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaatilised reaktsioonid ja šokk
------------	---

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv:	astma ägenemine või süvenemine
------------	--------------------------------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	akne
-------	------

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage:	günekomastia, varikotseele
-------	----------------------------

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)
------------	---

Uuringud

Sage:	kehakaalu tõus
-------	----------------

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfapollitropiini üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC kood: G03GA05.

Bemfola on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat, st ravim, mis sarnaneb kvaliteedilt, ohutuselt ja efektiivsuselt võrdlusravimiga GONAL-f. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodünaamilised toimed

Naistel on FSH parenteraalse manustamise järel olulisim toime küpsete Graafi folliikulite arenemine. Anovulatsiooniga naistel on alfafollitropiinravi eesmärgiks ühe küpse Graafi folliikuli tekitamine, millest pärast hCG manustamist vabaneb munarakk.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti raske FSH ja LH puudusega naised kui patsiendid, kelle kesklaboratooriumis määratud LH tase vereseerumis oli <1,2 RÜ/l. Siiski tuleb arvestada, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed võivad mõnevõrra erineda.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi r-hFSH-d (alfafollitropiini) ja uriinist eraldatud FSH-d tehiseviljastamise (vt tabel 1 allpool) ja ovulatsiooni indutseerimise korral, oli alfafollitropiin efektiivsem kui uriinist eraldatud FSH, sest folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguanus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

Tehiseviljastamise korral võimaldas alfafollitropiin saada väiksema koguanuse ja lühema raviperioodiga suurema arvu munaarakke kui uriinist eraldatud FSH.

Tabel 1. Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelrühmadega uuring, milles võrreldi alfafollitropiini ja uriinist eraldatud FSH efektiivsust ja ohutust tehiseviljastamisel)

	alfafollitropiin (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Saadud munaarakkude arv	11,0 ±5,9	8,8 ±4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ±1,9	14,5 ±3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ±10,2	40,7 ±13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline ($p < 0,05$) kõigi loetletud kriteeriumide osas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudusega meestel stimuleerib alfafollitropiin spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Veenisisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarses ruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga umbes üks ööpäev. Püsiseisundi tingimustes on jaotusruumala 10 l ja totaalne kliirens 0,6 l/h. Uriiniga eritub 1/8 alfafollitropiini annusest.

Nahaaluse manustamise korral on ravimi absoluutne biosaadavus umbes 70%. Korduva manustamise järel kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt, saavutades püsikontsentratsiooni 3...4 päeva jooksul. Naistel, kellel endogeenne gonadotropiini eritumine on pärsitud, stimuleerib alfafollitropiin efektiivselt folliikulite arengut ja steroidide tootmist hoolimata sellest, et LH väärtused ei ole mõõdetavad

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksik- ja korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele lisaks nendele toimetele, mis on esitatud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse vähenemist, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu vähenemist, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ja kutsumata esile düstookiat, nagu on täheldatud menopausaalse gonadotropiiniga (hMG). Kuna Bemfola on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188
Sahharoos
Metioniin
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Fosforhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel kasutatud, tuleb see hävitada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,375 ml süstelahust 1,5 ml (I tüüpi klaasist) kolbampullis, mis on varustatud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist kattekorgiga, mille all on must kummist tihend.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 pensüstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Üks nõel ja üks alkoholilapp kasutamiseks koos pensüstliga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt pakendi infolehte.

Lahust ei tohi kasutada, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või ei ole selge.

Bemfola 225 RÜ/0,375 ml (16,5 mikrogrammi/0,375 ml) puhul ei ole lubatud kolbampulli eemaldada.

Kasutatud pensüstel ja nõel tuleb hävitada kohe pärast süstimist.

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/909/003
EU/1/13/909/010
EU/1/13/909/011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27/03/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 300 RÜ/0,50 ml süstelahus pensüstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter lahust sisaldab 600 RÜ (vastab 44 mikrogrammile) alfafollitropiini*. Üks pensüstel sisaldab 300 RÜ-d (vastab 22 mikrogrammile) 0,5 ml-s.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mida toodetakse hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pensüstlis (süstevedelik).

Selge värvitu lahus.

Lahuse pH on 6,7...7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sealhulgas polütsüstiliste munasarjade sündroom, ingl. *Polycystic ovarian disease*, PCOS) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole andnud tulemusi.
- Hulgifolliikulite arengu stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega (ingl. *Assisted reproductive technologies*, ART), nagu *in vitro* viljastamine (*in vitro fertilisation*, IVF), gameedi munajuhasisene ülekande (ingl. *Gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) ja sügoodi munajuhasisene ülekande (ingl. *Zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Alfafolliitropiin koos luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on soovitatav follikulaarse arengu stimuleerimiseks raske LH ja FSH puudusega naistel. Kliinilistes uuringutes oli selliste patsientide eristamisel kriteeriumiks endogeense LH tase vereseerumis <1,2 RÜ/l.

Täiskasvanud meestel

- Alfafolliitropiin on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Bemfolaga tuleb alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Patsientidele tuleb anda nende ravikuuri jaoks õige arv pensüstleid ja õpetada neid kasutama õiget süstimistehnikat.

Annustamine

Alfafollitropiini soovitatav annustamisskeem on sama, mis uriinist eraldatud FSH korral.

Alfafollitropiiniga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et selle preparaadi puhul ei erine ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid nendest, mida on kasutatud uriinist eraldatud FSH'd sisaldavate ravimite manustamisel. Soovitatav on kinni pidada allpool toodud algannustest.

Kliinilised võrdlusuuringud on näidanud, et keskmiselt vajasisid patsiendid väiksemaid kumulatiivseid annuseid ja lühemat ravikestust võrreldes uriinist eraldatud FSH-ga. Seetõttu peetakse sobivaks manustada alfafollitropiini väiksem koguanus kui uriinist eraldatud FSH korral tavaliselt kasutatav annus, mitte ainult folliikulite arengu optimeerimiseks, vaid ka soovimatu munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks (vt lõik 5.1).

Anovulatsiooniga (sh polütsüstiliste munasarjade sündroomiga) naised

Bemfolat võib manustada igapäevaste süstide kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Tavaliselt kasutatav raviskeem algab annusega 75...150 RÜ FSH-d ööpäevas ning annust võib vajadusel 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega suurendada 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus. Ravi tuleb kohandada vastavalt individuaalse patsiendi ravitulemustele, mida hinnatakse folliikuli suuruse määramisega ultraheliuuringul ja/või östrogenide sekretsiooni määramisega. Maksimaalne annus on tavaliselt kuni 225 RÜ FSH ööpäevas. Kui patsiendil ei teki pärast 4-nädalast ravi piisavat ravivastust, tuleb ravikuur katkestada ning patsienti uuesti hinnata, mille järel võib ta alustada ravi suurema annusega kui ebaõnnestunud tsükli puhul.

Optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset alfakooriongonadotropiini (r-hCG) või 5000...10000 RÜ hCG-d. Patsiendil soovitatakse olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise (*intrauterine insemination*, IUI).

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema annusega kui eelmises tsükli.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsioon hulgifolliikulite arenguks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Tavaline superovulatsiooni saavutamiseks kasutatav raviskeem seisneb 150...225 RÜ alfafollitropiini manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval. Ravi jätkatakse patsiendi ravivastusele kohandatud annusega, tavaliselt mitte rohkem kui 450 RÜ ööpäevas, kuni saavutatakse piisav folliikulite areng (seda hinnatakse östrogenide kontsentratsioonide määramisega vereplasmas ja/või ultraheliuuringutega). Tavaliselt saavutatakse piisav folliikulite areng kümnendaks ravipäevaks (vahemik 5...20 päeva).

24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti manustatakse folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 ... 10000 RÜ hCG-d.

Tänapäeval manustatakse endogeense LH pulsatoorse vabanemise pärssimiseks ning LH püsiväärtuste madalal hoidmiseks tavaliselt gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) agonisti või antagonist. Tavalise raviskeemi kohaselt alustatakse alfafollitropiini manustamist umbes 2 nädalat pärast ravi algust agonistiga ning mõlema preparaadi manustamine jätkub seni, kuni saavutatakse adekvaatne folliikulite areng. Näiteks manustatakse peale kahe nädalast ravi agonistiga 7 päeva jooksul 150...225 RÜ alfafollitropiini. Seejärel kohandatakse annust vastavalt munasarjade vastusele.

Üldine *in vitro* viljastamise kogemus näitab, et ravi edukus on esimese nelja katse ajal stabiilne ning hakkab seejärel järk-järgult vähenema.

Raskest LH ja FSH puudusest tingitult anovulatoorsed naised

LH ja FSH puudusega (hüpogonadotroopse hüpogonadismiga) naistel on Bemfola ja alfalutropiini kombinatsioonravi eesmärgiks saavutada ühe Graafi folliikuli küpsemine, millest pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist vabaneb munarakk. Alfafollitropiini tuleb manustada igapäevaste süstide kuurina koos alfalutropiiniga. Kuna sihtgrupi patsientidel esineb amenorröa ja väike endogeense östrogeeni eritus, võib ravi alustada igal ajal.

Soovitav ravirežiim algab 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas koos 75...150 RÜ FSH-ga. Ravi tuleb kohandada individuaalse patsiendi ravivastusele, mida hinnatakse folliikuli suuruse mõõtmisega ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramisega.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatud on stimulatsiooni kestuse pikendamine ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfafollitropiini ja alfalutropiini süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 RÜ ... 10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval.

Alternatiivse võimalusena võib läbi viia IUI.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) puudus pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta. Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema FSH annusega.

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed

Bemfolat manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui pärast seda perioodi ei ole patsiendil ravivastust tekkinud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Erirühmad

Eakad

Bemfola asjakohane kasutamine eakatel puudub. Bemfola ohutust ja efektiivsust eakatel patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Neeru- või maksakahjustus

Bemfola ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Lapsed

Bemfola asjakohane kasutamine lastel puudub.

Manustamisviis

Bemfola on ette nähtud subkutaanselt kasutamiseks. Esimene Bemfola süst tuleb teha arstliku järelevalve all. Bemfolat tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad arstilt nõu küsida.

Et Bemfola üht annust sisaldav pensüstel on ette nähtud ainult üheks süsteks, tuleb patsientidele anda

selged juhised, et vältida üht annust sisaldava ravimvormi väärkasutamist.

Juhised ravimi manustamiseks pensüstliga, vt lõik 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- hüpotalamuse või hüpofüüsi kasvajak;
- munasarja suurenemine või munasarja tsüst, mis ei ole põhjustatud polütsüstiliste munasarjade sündroomist;
- tundmatu etioloogiaga günekoloogilised verejooksud;
- munasarja-, emaka- või rinnanäärmevähk.

Alfafollitropiini ei tohi kasutada juhtudel, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus;
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite väärengud;
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak;
- primaarne testikulaarne puudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alfafollitropiin on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid. Seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiiniga eeldab arsti ja meditsiinilise abipersonali kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. Alfafollitropiini ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb naistel regulaarselt hinnata munasarjade vastust kas ainult ultraheliga või eelistatult kombinatsioonis östradiolisisalduse määramisega seerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnel patsiendil võib vastus FSH-le olla nõrk ja teisel liiga tugev. Nii meestel kui ka naistel peab kasutama vähimat efektiivset annust, millega on võimalik saavutada ravivastus.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiente või neid, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, tuleks alfafollitropiin-ravi ajal hoolikalt jälgida. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb põhjalikult uurida paari viljatuse põhjuseid ja hinnata raseduse võimalikke vastunäidustusi. Eriti tuleb patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse ja hüperprolaktineemia suhtes ning vastavalt ravida.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut kas anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esineda munasarjade suurenemist või tekkida hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni alfafollitropiini soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt hinnata ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos alfafollitropiiniga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse suurenemist alfafollitropiini suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseseid võrdlevaid uuringuid alfafollitropiini/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole tehtud. Varasemate andmete võrdlemisel ilmneb, et alfafollitropiini/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on sarnane hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüstiliste munasarjade sündroomiga naistel ja tavaliselt taandub see ilma ravita.

Erinevalt tüsistumata munasarjade suurenemisest on OHSS seisund, mis võib väljenduda suureneva raskusastmega. OHSS-i korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgenenud ning veresoonte läbilaskvus suurenenud, mis võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõnde.

OHSS-i rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, kõhupuhitus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja gastrointestinaalsed sümptomid, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüповoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu häired, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotoraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS tüsistuda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmustega, nagu kopsuemboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatud riskitegurid on polütsüstiliste munasarjade sündroom, seerumi östradiooli absoluutselt suur või kiiresti suurenev kontsentratsioon (nt > 900 pg/ml või > 3300 pmol/l anovulatsiooni korral; > 3000 pg/ml või > 11 000 pmol/l tehisviljastamise korral) ja suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid (nt > 3 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 14 mm anovulatsiooni korral; \geq 20 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 12 mm tehisviljastamise korral).

Alfafollitropiini annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine aitavad vähendada munasarjade hüperstimulatsiooni riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Riskitegurite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradiooli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis viitavad sellele, et hCG-l on oluline osa OHSS-i vallandamisel ning et sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, nt seerumi östradioolisisaldus > 5500 pg/ml või > 20 200 pmol/l ja/või kokku \geq 40 folliikulit, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja soovitada patsiendil vähemalt 4 päeva jooksul suguuhtest hoiduda või kasutada kontratseptiivseid barjäärimeetodeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni jooksul) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab maksimaalse tasemeni umbes seitse kuni kümme päeva pärast ravi. Seetõttu tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS-i tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel kestab) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Patsientidel, kellel kutsutakse esile ovulatsioon, on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suurema loodete arvuga, kujutab endast suuremat ohtu nii emale kui ka loodetele.

Mitmikraseduse riski vähendamiseks on soovitatav hoolikas munasarjade vastuse jälgimine.

Patsientidel, kellele tehakse kunstliku viljastamise protseduure, on mitmikraseduse risk seotud peamiselt siiratavate embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi alustamist teavitada mitmike sündimise võimalusest.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväliline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse risk nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt, kui ka viljatusravi korral. Emakavälise raseduse esinemissagedus pärast kunstlikku viljastamist on suurem kui üldpopulatsioonis.

Suguorganite kasvaja

Kombinatsioonraviga põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvaja. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvaja riski või mitte.

Kaasasündinud väärarengud

Kaasasündinud väärarengute esinemissagedus on kunstliku viljastamise kasutamisel pisut kõrgem kui spontaansel viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate omaduste erinevustest (nt ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Hiljutise või olemasoleva trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldtuntud riskitegureid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse süvenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadavat kasu ja võimalikke riske. Sealjuures tuleb silmas pidada, et raseduse ja OHSS-iga iseenesest kaasneb trombembooliliste nähtude risk.

Ravi meestel

Endogeense FSH sisalduse suurenemine viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna alfa-follitropiini/hCG ravi tulemusi. Alfa-follitropiini ei tohi kasutada, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saada.

Ravivastuse hindamise osana soovatakse 4...6 kuud pärast ravi algust teha sperma analüüs.

Naatriumisisaldus

Bemfola sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on sisuliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alfa-follitropiini kasutamine koos teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (nt hCG, kломifeensitraat) võib follikulaarset vastust tugevdada; samaaegne GnRH agonisti või antagonist kasutamine hüpofüüsi desensibiliseerimiseks võib aga tekitada vajaduse suurendada piisava munasarjade vastuse saamiseks vajalikku alfa-follitropiini annust. Muid kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole alfa-follitropiinravi ajal täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bemfola kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu rasedate naiste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfa-follitropiini ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes ei ole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3). Puuduvad piisavad kliinilised

andmed, mis välistaksid alfafollitropiini teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

Bemfola ei ole imetamise ajal näidustatud.

Fertiilsus

Bemfola on näidustatud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bemfola eeldatavalt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ja seda tuleb pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Raske OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Esinemissagedused on edaspidi määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)

väga harv ($< 1/10\ 000$)

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine,

kõhulahtisus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage:	munasarjatsüstid
Sage:	kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)
Aeg-ajalt:	raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)
Harv:	raske OHSS-i tüsistused

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaatilised reaktsioonid ja šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: astma ägenemine või süvenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: akne

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: günekomastia, varikotseele

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)

Uuringud

Sage: kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfapoliitropiini üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC kood: G03GA05.

Bemfola on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat, st ravim, mis sarnaneb kvaliteedilt, ohutuselt ja efektiivsuselt võrdlusravimiga GONAL-f. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodünaamilised toimed

Naistel on FSH parenteraalse manustamise järel olulisim toime küpsete Graafi folliikulite arenemine. Anovulatsiooniga naistel on alfafollitropiinravi eesmärgiks ühe küpse Graafi folliikuli tekitamine, millest pärast hCG manustamist vabaneb munarakk.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti raske FSH ja LH puudusega naised kui patsiendid, kelle kesklaboratooriumis määratud LH tase vereseerumis oli $<1,2$ RÜ/l. Siiski tuleb arvestada, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed võivad mõnevõrra erineda.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi r-hFSH-d (alfafollitropiini) ja uriinist eraldatud FSH-d tehisviljastamise (vt tabel 1 allpool) ja ovulatsiooni indutseerimise korral, oli alfafollitropiin efektiivsem kui uriinist eraldatud FSH, sest folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguanus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

Tehisviljastamise korral võimaldas alfafollitropiin saada väiksema koguanuse ja lühema raviperioodiga suurema arvu munarakke kui uriinist eraldatud FSH.

Tabel 1. Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelrühmadega uuring, milles võrreldi alfafollitropiini ja uriinist eraldatud FSH efektiivsust ja ohutust tehisviljastamisel)

	alfafollitropiin (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Saadud munarakkude arv	11,0 ±5,9	8,8 ±4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ±1,9	14,5 ±3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ±10,2	40,7 ±13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline ($p < 0,05$) kõigi loetletud kriteeriumide osas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudusega meestel stimuleerib alfafollitropiin spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Veenisisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarses ruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga umbes üks ööpäev. Püsiseisundi tingimustes on jaotusruumala 10 l ja totaalne kliirens 0,6 l/h. Uriiniga eritub 1/8 alfafollitropiini annusest.

Nahaaluse manustamise korral on ravimi absoluutne biosaadavus umbes 70%. Korduva manustamise järel kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt, saavutades püsikontsentratsiooni 3...4 päeva jooksul. Naistel, kellel endogeenne gonadotropiini eritumine on pärsitud, stimuleerib alfafollitropiin efektiivselt folliikulite arengut ja steroidide tootmist hoolimata sellest, et LH väärtused ei ole mõõdetavad

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksik- ja korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele lisaks nendele toimetele, mis on esitatud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse vähenemist, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu vähenemist, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ja kutsumata esile düstookiat, nagu on täheldatud menopausaalse gonadotropiiniga (hMG). Kuna Bemfola on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188
Sahharoos
Metioniin
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Fosforhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ($2\text{ }^{\circ}\text{C} \dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Mitte lasta külmuda.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel kasutatud, tuleb see hävitada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml süstelahust 1,5 ml (I tüüpi klaasist) kolbampullis, mis on varustatud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist kattekorgiga, mille all on must kummist tihend.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 pensüstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Üks nõel ja üks alkoholilapp kasutamiseks koos pensüstliga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt pakendi infolehte.

Lahust ei tohi kasutada, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või ei ole selge.

Bemfola 300 RÜ/0,50 ml (22 mikrogrammi/0,5 ml) puhul ei ole lubatud kolbampulli eemaldada.

Kasutatud pensüstel ja nõel tuleb hävitada kohe pärast süstimist.

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/909/004
EU/1/13/909/012
EU/1/13/909/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27/03/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 450 RÜ/0,75 ml süstelahus pensüstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter lahust sisaldab 600 RÜ (vastab 44 mikrogrammile) alfafollitropiini*. Üks pensüstel sisaldab 450 RÜ-d (vastab 33 mikrogrammile) 0,75 ml-s.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mida toodetakse hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pensüstlis (süstevedelik).

Selge värvitu lahus.

Lahuse pH on 6,7...7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sealhulgas polütsüstiliste munasarjade sündroom, ingl. *Polycystic ovarian disease*, PCOS) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole andnud tulemusi.
- Hulgifolliikulite arengu stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega (ingl. *Assisted reproductive technologies*, ART), nagu *in vitro* viljastamine (*in vitro fertilisation*, IVF), gameedi munajuhasisene ülekande (ingl. *Gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) ja sügoodi munajuhasisene ülekande (ingl. *Zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Alfafollitropiin koos luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on soovitatav follikulaarse arengu stimuleerimiseks raske LH ja FSH puudusega naistel. Kliinilistes uuringutes oli selliste patsientide eristamisel kriteeriumiks endogeense LH tase vereseerumis <1,2 RÜ/l.

Täiskasvanud meestel

- Alfafollitropiin on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Bemfolaga tuleb alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Patsientidele tuleb anda nende ravikuuri jaoks õige arv pensüstleid ja õpetada neid kasutama õiget süstimistehnikat.

Annustamine

Alfafollitropiini soovitatav annustamisskeem on sama, mis uriinist eraldatud FSH korral. Alfafollitropiiniga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et selle preparaadi puhul ei erine ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid nendest, mida on kasutatud uriinist eraldatud FSH'd sisaldavate ravimite manustamisel. Soovitatav on kinni pidada allpool toodud algannustest.

Kliinilised võrdlusuuringud on näidanud, et keskmiselt vajasisid patsiendid väiksemaid kumulatiivseid annuseid ja lühemat ravikestust võrreldes uriinist eraldatud FSH-ga. Seetõttu peetakse sobivaks manustada alfafollitropiini väiksem koguanus kui uriinist eraldatud FSH korral tavaliselt kasutatav annus, mitte ainult folliikulite arengu optimeerimiseks, vaid ka soovimatu munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks (vt lõik 5.1).

Anovulatsiooniga (sh polütsüstiliste munasarjade sündroomiga) naised

Bemfolat võib manustada igapäevaste süstide kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Tavaliselt kasutatav raviskeem algab annusega 75...150 RÜ FSH-d ööpäevas ning annust võib vajadusel 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega suurendada 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus. Ravi tuleb kohandada vastavalt individuaalse patsiendi ravitulemustele, mida hinnatakse folliikuli suuruse määramisega ultraheliuuringul ja/või östrogenide sekretsiooni määramisega. Maksimaalne annus on tavaliselt kuni 225 RÜ FSH ööpäevas. Kui patsiendil ei teki pärast 4-nädalast ravi piisavat ravivastust, tuleb ravikuur katkestada ning patsienti uuesti hinnata, mille järel võib ta alustada ravi suurema annusega kui ebaõnnestunud tsükli puhul.

Optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset alfakooriongonadotropiini (r-hCG) või 5000...10000 RÜ hCG-d. Patsiendil soovitakse olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise (*intrauterine insemination*, IUI).

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema annusega kui eelmises tsükli.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsioon hulgifolliikulite arenguks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Tavaline superovulatsiooni saavutamiseks kasutatav raviskeem seisneb 150...225 RÜ alfafollitropiini manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval. Ravi jätkatakse patsiendi ravivastusele kohandatud annusega, tavaliselt mitte rohkem kui 450 RÜ ööpäevas, kuni saavutatakse piisav folliikulite areng (seda hinnatakse östrogenide kontsentratsioonide määramisega vereplasmas ja/või ultraheliuuringutega). Tavaliselt saavutatakse piisav folliikulite areng kümnendaks ravipäevaks (vahemik 5...20 päeva).

24...48 tundi pärast viimast alfafollitropiini süsti manustatakse folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 ... 10000 RÜ hCG-d.

Tänapäeval manustatakse endogeense LH pulsatoorse vabanemise pärssimiseks ning LH püsiväärtuste madalal hoidmiseks tavaliselt gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) agonisti või antagonist. Tavalise raviskeemi kohaselt alustatakse alfafollitropiini manustamist umbes 2 nädalat pärast ravi algust agonistiga ning mõlema preparaadi manustamine jätkub seni, kuni saavutatakse adekvaatne folliikulite areng. Näiteks manustatakse peale kahe nädalast ravi agonistiga 7 päeva jooksul 150...225 RÜ alfafollitropiini. Seejärel kohandatakse annust vastavalt munasarjade vastusele.

Üldine *in vitro* viljastamise kogemus näitab, et ravi edukus on esimese nelja katse ajal stabiilne ning hakkab seejärel järk-järgult vähenema.

Raskest LH ja FSH puudusest tingitult anovulatoorsed naised

LH ja FSH puudusega (hüpogonadotroopse hüpogonadismiga) naistel on Bemfola ja alfalutropiini kombinatsioonravi eesmärgiks saavutada ühe Graafi folliikuli küpsemine, millest pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist vabaneb munarakk. Alfafollitropiini tuleb manustada igapäevaste süstide kuurina koos alfalutropiiniga. Kuna sihtgrupi patsientidel esineb amenorröa ja väike endogeense östrogeeni eritus, võib ravi alustada igal ajal.

Soovitav ravirežiim algab 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas koos 75...150 RÜ FSH-ga. Ravi tuleb kohandada individuaalse patsiendi ravivastusele, mida hinnatakse folliikuli suuruse mõõtmisega ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramisega.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatud on stimulatsiooni kestuse pikendamine ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfafollitropiini ja alfalutropiini süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG-d või 5000 RÜ ... 10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ja järgmisel päeval.

Alternatiivse võimalusena võib läbi viia IUI.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) puudus pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Ülemäärase ravivastuse korral tuleb ravi katkestada ja hCG manustamine ära jätta. Ravi tuleb jätkata järgmise tsükli ajal väiksema FSH annusega.

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed

Bemfolat manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui pärast seda perioodi ei ole patsiendil ravivastust tekkinud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Erirühmad

Eakad

Bemfola asjakohane kasutamine eakatel puudub. Bemfola ohutust ja efektiivsust eakatel patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Neeru- või maksakahjustus

Bemfola ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Lapsed

Bemfola asjakohane kasutamine lastel puudub.

Manustamisviis

Bemfola on ette nähtud subkutaanseks kasutamiseks. Esimene Bemfola süst tuleb teha arstliku järelevalve all. Bemfolat tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad arstilt nõu küsida.

Et Bemfola üht annust sisaldav pensüstel on ette nähtud ainult üheks süsteks, tuleb patsientidele anda

selged juhised, et vältida üht annust sisaldava ravimvormi väärkasutamist.

Juhised ravimi manustamiseks pensüstliga, vt lõik 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- hüpotalamuse või hüpofüüsi kasvajak;
- munasarja suurenemine või munasarja tsüst, mis ei ole põhjustatud polütsüstiliste munasarjade sündroomist;
- tundmatu etioloogiaga günekoloogilised verejooksud;
- munasarja-, emaka- või rinnanäärmevähk.

Alfafollitropiini ei tohi kasutada juhtudel, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus;
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite väärengud;
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak;
- primaarne testikulaarne puudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alfafollitropiin on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid. Seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiiniga eeldab arsti ja meditsiinilise abipersonali kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. Alfafollitropiini ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb naistel regulaarselt hinnata munasarjade vastust kas ainult ultraheliga või eelistatult kombinatsioonis östradiolisisalduse määramisega seerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnel patsiendil võib vastus FSH-le olla nõrk ja teisel liiga tugev. Nii meestel kui ka naistel peab kasutama vähimat efektiivset annust, millega on võimalik saavutada ravivastus.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiente või neid, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, tuleks alfafollitropiin-ravi ajal hoolikalt jälgida. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb põhjalikult uurida paari viljatuse põhjuseid ja hinnata raseduse võimalikke vastunäidustusi. Eriti tuleb patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse ja hüperprolaktineemia suhtes ning vastavalt ravida.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut kas anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esineda munasarjade suurenemist või tekkida hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni alfafollitropiini soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt hinnata ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos alfafollitropiiniga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse suurenemist alfafollitropiini suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseseid võrdlevaid uuringuid alfafollitropiini/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole tehtud. Varasemate andmete võrdlemisel ilmneb, et alfafollitropiini/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on sarnane hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüütiliste munasarjade sündroomiga naistel ja tavaliselt taandub see ilma ravita.

Erinevalt tüsistumata munasarjade suurenemisest on OHSS seisund, mis võib väljenduda suureneva raskusastmega. OHSS-i korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgenenud ning veresoonte läbilaskvus suurenenud, mis võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõõnde.

OHSS-i rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, kõhupuhitus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja gastrointestinaalsed sümptomid, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüpovoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu häired, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotoraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS tüsistuda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmustega, nagu kopsuemboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatud riskitegurid on polütsüütiliste munasarjade sündroom, seerumi östradiooli absoluutselt suur või kiiresti suurenev kontsentratsioon (nt > 900 pg/ml või > 3300 pmol/l anovulatsiooni korral; > 3000 pg/ml või > 11 000 pmol/l tehisviljastamise korral) ja suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid (nt > 3 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 14 mm anovulatsiooni korral; \geq 20 folliikulit, mille läbimõõt on \geq 12 mm tehisviljastamise korral).

Alfafollitropiini annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine aitavad vähendada munasarjade hüperstimulatsiooni riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Riskitegurite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradiooli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis viitavad sellele, et hCG-l on oluline osa OHSS-i vallandamisel ning et sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, nt seerumi östradioolisisaldus > 5500 pg/ml või > 20 200 pmol/l ja/või kokku \geq 40 folliikulit, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja soovitada patsiendil vähemalt 4 päeva jooksul suguuhtest hoiduda või kasutada kontratseptiivseid barjäärimeetodeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni jooksul) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab maksimaalse tasemeni umbes seitse kuni kümme päeva pärast ravi. Seetõttu tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS-i tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel kestab) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Patsientidel, kellel kutsutakse esile ovulatsioon, on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suurema loodete arvuga, kujutab endast suuremat ohtu nii emale kui ka loodetele.

Mitmikraseduse riski vähendamiseks on soovitatav hoolikas munasarjade vastuse jälgimine.

Patsientidel, kellele tehakse kunstliku viljastamise protseduure, on mitmikraseduse risk seotud peamiselt siiratavate embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi alustamist teavitada mitmike sündimise võimalusest.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväliline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse risk nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt, kui ka viljatusravi korral. Emakavälise raseduse esinemissagedus pärast kunstlikku viljastamist on suurem kui üldpopulatsioonis.

Suguorganite kasvaja

Kombinatsioonraviga põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvaja. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvaja riski või mitte.

Kaasasündinud väärarengud

Kaasasündinud väärarengute esinemissagedus on kunstliku viljastamise kasutamisel pisut kõrgem kui spontaansel viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate omaduste erinevustest (nt ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Hiljutise või olemasoleva trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldtuntud riskitegureid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse süvenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadavat kasu ja võimalikke riske. Sealjuures tuleb silmas pidada, et raseduse ja OHSS-iga iseenesest kaasneb trombembooliliste nähtude risk.

Ravi meestel

Endogeense FSH sisalduse suurenemine viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna alfafollitropiini/hCG ravi tulemusi. Alfafollitropiini ei tohi kasutada, kui efektiivset ravivastust ei ole võimalik saada.

Ravivastuse hindamise osana soovitatakse 4...6 kuud pärast ravi algust teha sperma analüüs.

Naatriumisisaldus

Bemfola sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on sisuliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alfafollitropiini kasutamine koos teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (nt hCG, kломifeensitraat) võib follikulaarset vastust tugevdada; samaaegne GnRH agonisti või antagonist kasutamine hüpofüüsi desensibiliseerimiseks võib aga tekitada vajaduse suurendada piisava munasarjade vastuse saamiseks vajalikku alfafollitropiini annust. Muid kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole alfafollitropiinravi ajal täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bemfola kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu rasedate naiste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfafollitropiini ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes ei ole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3). Puuduvad piisavad kliinilised

andmed, mis välistaksid alfafollitropiini teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

Bemfola ei ole imetamise ajal näidustatud.

Fertiilsus

Bemfola on näidustatud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bemfola eeldatavalt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ja seda tuleb pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Raske OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Esinemissagedused on edaspidi määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)

väga harv ($< 1/10\ 000$)

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine,

kõhulahtisus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage:	munasarjatsüstid
Sage:	kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)
Aeg-ajalt:	raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)
Harv:	raske OHSS-i tüsistused

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaatilised reaktsioonid ja šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: astma ägenemine või süvenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: akne

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: günekomastia, varikotseele

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid (nt valu, erütem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohas)

Uuringud

Sage: kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfapollitropiini üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC kood: G03GA05.

Bemfola on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat, st ravim, mis sarnaneb kvaliteedilt, ohutuselt ja efektiivsusest võrdlusravimiga GONAL-f. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodünaamilised toimed

Naistel on FSH parenteraalse manustamise järel olulisim toime küpsete Graafi folliikulite arenemine. Anovulatsiooniga naistel on alfafollitropiinravi eesmärgiks ühe küpse Graafi folliikuli tekitamine, millest pärast hCG manustamist vabaneb munarakk.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti raske FSH ja LH puudusega naised kui patsiendid, kelle kesklaboratooriumis määratud LH tase vereseerumis oli $<1,2$ RÜ/l. Siiski tuleb arvestada, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed võivad mõnevõrra erineda.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi r-hFSH-d (alfafollitropiini) ja uriinist eraldatud FSH-d tehiseviljastamise (vt tabel 1 allpool) ja ovulatsiooni indutseerimise korral, oli alfafollitropiin efektiivsem kui uriinist eraldatud FSH, sest folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguanus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

Tehiseviljastamise korral võimaldas alfafollitropiin saada väiksema koguanuse ja lühema raviperioodiga suurema arvu munarakke kui uriinist eraldatud FSH.

Tabel 1. Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelrühmadega uuring, milles võrreldi alfafollitropiini ja uriinist eraldatud FSH efektiivsust ja ohutust tehiseviljastamisel)

	alfafollitropiin (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Saadud munarakkude arv	11,0 ±5,9	8,8 ±4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ±1,9	14,5 ±3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ±10,2	40,7 ±13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline ($p < 0,05$) kõigi loetletud kriteeriumide osas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudusega meestel stimuleerib alfafollitropiin spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Veenisisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarses ruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga umbes üks ööpäev. Püsiseisundi tingimustes on jaotusruumala 10 l ja totaalne kliirens 0,6 l/h. Uriiniga eritub 1/8 alfafollitropiini annusest.

Nahaaluse manustamise korral on ravimi absoluutne biosaadavus umbes 70%. Korduva manustamise järel kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt, saavutades püsikontsentratsiooni 3...4 päeva jooksul. Naistel, kellel endogeenne gonadotropiini eritumine on pärsitud, stimuleerib alfafollitropiin efektiivselt folliikulite arengut ja steroidide tootmist hoolimata sellest, et LH väärtused ei ole mõõdetavad

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksik- ja korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele lisaks nendele toimetele, mis on esitatud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse vähenemist, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu vähenemist, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ja kutsumata esile düstookiat, nagu on täheldatud menopausaalse gonadotropiiniga (hMG). Kuna Bemfola on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188
Sahharoos
Metioniin
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Fosforhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ($2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$). Mitte lasta külmuda.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel kasutatud, tuleb see hävitada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,75 ml süstelahust 1,5 ml (I tüüpi klaasist) kolbampullis, mis on varustatud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist kattekorgiga, mille all on must kummist tihend.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 pensüstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Üks nõel ja üks alkoholilapp kasutamiseks koos pensüstliga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt pakendi infolehte.

Lahust ei tohi kasutada, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või ei ole selge.

Bemfola 450 RÜ/0,75 ml (33 mikrogrammi/0,75 ml) puhul ei ole lubatud kolbampulli eemaldada.

Kasutatud pensüstel ja nõel tuleb hävitada kohe pärast süstimist.

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/909/005
EU/1/13/909/014
EU/1/13/909/015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27/03/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH
Donaustraße 99
Klosterneuburg 3400
Austria

Ravimpartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP 1, 5 VÕI 10 PENSÜSTLIT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 75 IU/0,125 ml süstelahus pensüstlis
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pensüstel sisaldab 75 IU alfafollitropiini (vastab 5,5 mikrogrammile) 0,125 ml-s. Üks milliliiter lahust sisaldab 600 IU, mis vastab 44 mikrogrammile.

3. ABIAINED

Poloksameer 188, sahharoos, metioniin, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, fosforhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pensüstlis
1 pensüstel
1 süstlanõel

5 pensüstlit
5 süstlanõela

10 pensüstlit
10 süstlanõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanseks manustamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel ära kasutatud, tuleb see hävitada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/909/001
EU/1/13/909/006
EU/1/13/909/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bemfola 75 iu/0,125 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PENSÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bemfola 75 IU/0,125 ml süstevedelik
alfafollitropiin
SC

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,125 ml

6. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP 1, 5 VÕI 10 PENSÜSTLIT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 150 IU/0,25 ml süstelahus pensüstlis
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pensüstel sisaldab 150 IU alfafollitropiini (vastab 11 mikrogrammile) 0,25 ml-s. Üks milliliiter lahust sisaldab 600 IU, mis vastab 44 mikrogrammile.

3. ABIAINED

Poloksameer 188, sahharoos, metioniin, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, fosforhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pensüstlis

1 pensüstel

1 süstlanõel

5 pensüstlit

5 süstlanõela

10 pensüstlit

10 süstlanõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanseks manustamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel ära kasutatud, tuleb see hävitada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bemfola 150 iu/0,25 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PENSÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bemfola 150 IU/0,25 ml süstevedelik
alfafollitropiin
SC

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,25 ml

6. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP 1, 5 VÕI 10 PENSÜSTLIT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 225 IU/0,375 ml süstelahus pensüstlis
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pensüstel sisaldab 225 IU alfafollitropiini (vastab 16,5 mikrogrammile) 0,375 ml-s. Üks milliliiter lahust sisaldab 600 IU, mis vastab 44 mikrogrammile.

3. ABIAINED

Poloksameer 188, sahharoos, metioniin, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, fosforhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pensüstlis
1 pensüstel
1 süstlanõel

5 pensüstlit
5 süstlanõela

10 pensüstlit
10 süstlanõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanseks manustamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel ära kasutatud, tuleb see hävitada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/909/003
EU/1/13/909/010
EU/1/13/909/011

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bemfola 225 iu/0,375 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PENSÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bemfola 225 IU/0,375 ml süstevedelik
alfafollitropiin
SC

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,375 ml

6. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP 1, 5 VÕI 10 PENSÜSTLIT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 300 IU/0,5 ml süstelahus pensüstlis
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pensüstel sisaldab 300 IU alfafollitropiini (vastab 22 mikrogrammile) 0,5 ml-s. Üks milliliiter lahust sisaldab 600 IU, mis vastab 44 mikrogrammile.

3. ABIAINED

Poloksameer 188, sahharoos, metioniin, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, fosforhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pensüstlis
1 pensüstel
1 süstlanõel

5 pensüstlit
5 süstlanõela

10 pensüstlit
10 süstlanõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanseks manustamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel ära kasutatud, tuleb see hävitada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/909/004
EU/1/13/909/012
EU/1/13/909/013

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bemfola 300 iu/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PENSÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bemfola 300 IU/0,5 ml süstevedelik
alfafollitropiin
SC

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP 1, 5 VÕI 10 PENSÜSTLIT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bemfola 450 IU/0,75 ml süstelahus pensüstlis
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pensüstel sisaldab 450 IU alfafollitropiini (vastab 33 mikrogrammile) 0,75 ml-s. Üks milliliiter lahust sisaldab 600 IU, mis vastab 44 mikrogrammile.

3. ABIAINED

Poloksameer 188, sahharoos, metioniin, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, fosforhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pensüstlis
1 pensüstel
1 süstlanõel

5 pensüstlit
5 süstlanõela

10 pensüstlit
10 süstlanõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanseks manustamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel ära kasutatud, tuleb see hävitada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/909/005
EU/1/13/909/014
EU/1/13/909/015

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bemfola 450 iu/0,75 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PENSÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bemfola 450 IU/0,75 ml süstevedelik
alfafollitropiin
SC

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,75 ml

6. MUU

B PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bemfola 75 RÜ/0,125 ml süstelahus pensüstlis
Bemfola 150 RÜ/0,25 ml süstelahus pensüstlis
Bemfola 225 RÜ/0,375 ml süstelahus pensüstlis
Bemfola 300 RÜ/0,50 ml süstelahus pensüstlis
Bemfola 450 RÜ/0,75 ml süstelahus pensüstlis

Alfafollitropiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bemfola ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bemfola kasutamist
3. Kuidas Bemfolat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bemfolat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bemfola ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Bemfola

See ravim sisaldab toimeainet alfafollitropiini, mis on peaaegu identne organismis toodetava loodusliku hormooniga, mida nimetatakse folliikuleid stimuleerivaks hormooniks (FSH). FSH on gonadotropiin, st hormoon, millel on oluline osa inimese viljakuses ja paljunemises. Naistel on FSH vajalik munasarjas asuvate munarakke sisaldavate põiekestete (folliikulite) kasvuks ja arenguks. Meestel on FSH vajalik sperma tootmiseks.

Milleks Bemfolat kasutatakse

Täiskasvanud naistel kasutatakse Bemfolat:

- munaraku vabastamiseks munasarjast (ovulatsioon) naistel, kellel ovulatsiooni ei toimu ja kellel ravim nimega klomifeentsitraat ei toiminud;
- koos teise ravimiga alfalutropiin (luteiniseeriv hormoon ehk LH), et aidata vabastada munarakku munasarjast (ovulatsioon) naistel, kellel ovulatsiooni ei toimu gonadotropiinide (FSH ja LH) liiga vähese tootmise tõttu organismis;
- mitmete folliikulite (igaihes on munarakk) tekitamiseks naistel, kellele tehakse kunstlikku viljastamist (protseduuri, mis aitab rasestuda), nagu *in vitro* viljastamine, gameetide munajuhasisene ülekande või sügootide munajuhasisene ülekande.

Täiskasvanud meestel kasutatakse Bemfolat:

- koos ravimiga inimese kooriongonadotropiin (hCG), et stimuleerida sperma produktsiooni meestel, kelle viljatuse põhjuseks on teatud hormoonide liiga madal tase.

2. Mida on vaja teada enne Bemfola kasutamist

Enne ravi alustamist peab teie ja teie partneri viljakust hindama arst, kes on kogenud viljakushäirete ravis.

Ärge kasutage Bemfolat:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) folliikuleid stimuleeriva hormooni või selle ravimi lõigus 6 nimetatud mis tahes koostisosa suhtes;
- kui teil on hüpotalamuse või hüpofüüsi (mõlemad on ajuosad) kasvaja;
- kui olete **naine**, kellel on
 - suured munasarjad või teadmata päritoluga vedelikukotid munasarjades (munasarjatsüstid),
 - seletamatu tupeverejooks,
 - munasarja-, emaka- või rinnanäärmevähk;
- seisundi korral, mis tavaliselt muudab normaalse raseduse võimatuks, nt munasarjade funktsioonihäire (varane menopaus) või väärearenguga reproduktiivorganid;
- kui olete **mees**, kellel on
 - ravimatu munandite kahjustus.

Ärge kasutage Bemfolat, kui teil on mõni ülaltoodud seisunditest. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Porfüüria

Kui teil või mõnel teie pereliikmel on porfüüria (võimetus lagundada porfüriine, mis antakse edasi vanematelt lastele), rääkige sellest enne ravi alustamist oma arstile.

Pöörduge kohe oma arsti poole

- kui teie nahk muutub õrnaks ja sellele tekivad kergesti villid, eriti nahapiirkonnas, mis on sageli olnud päikese käes, ja/või
- kui teil esineb valu kõhus, käes või jalas.

Ülalmainitud juhtudel võib arst soovitada teile ravi lõpetamist.

Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (OHSS)

Kui olete naine, suurendab see ravim OHSS-i tekkeriski. Sel juhul arenevad teie folliikulid üleliia ja muutuvad suurteks tsüstideks. Kui teil tekib alakõhuvalu, kiire kehakaalu tõus, iiveldus või oksendamine või kui teil on hingamisraskusi, võtke kohe ühendust oma arstiga, kes võib soovitada teil ravimi võtmise peatada (vt lõik 4).

Kui teil ovulatsiooni ei toimu ja te peate kinni soovitatavast annusest ja manustamisskeemist, on OHSS-i tekkimine vähem tõenäoline. Ravi Bemfolaga põhjustab harva rasket OHSS-i, kui ei manustata ravimit, mida kasutatakse folliikulite lõplikuks küpsemiseks (inimese kooriongonadotropiin hCG-d). Kui teil tekib OHSS, ei pruugi arst teile selles ravitsükklis enam hCG-d anda ja teil võidakse paluda vähemalt 4 päeva jooksul hoiduda sugulisest vahekorrast või kasutada barjäärimeetodil põhinevaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mitmikrasedus

Bemfola kasutamisel on teil loomuliku viljastumisega võrreldes suurem risk rasestuda korraga rohkem kui ühe lootega (mitmikrasedus, peamiselt kaksikud). Mitmikrasedus võib teil ja teie lastel põhjustada tüsistusi. Mitmikraseduse riski saab vähendada, kasutades õiget Bemfola annust õigel ajal. Kunstliku viljastamise puhul on mitmikraseduse risk seotud teie vanusega ning teile siirdatud viljastatud munarakkude või embrüote kvaliteedi ja arvuga.

Raseduse katkemine

Kui teile tehakse kunstlikku viljastamist või munasarjade stimuleerimist, et need toodaksid munaarakke, on teil raseduse katkemise oht suurem kui keskmisel naisel.

Vere hüübimise häired (trombemboolia)

Kui teil on varem või hiljuti tekkinud verehüübeid jalgas või kopsus või kui teil on olnud südameinfarkt või insult või kui neid on esinenud teie perekonnas, võib teil olla suurem risk nende seisundite tekkimiseks või süvenemiseks ravi ajal Bemfolaga.

Mehed, kelle veres on liiga suur FSH sisaldus

Kui te olete mees, võib liiga suur FSH sisaldus tähendada munandite kahjustust. Sellise probleemi puhul Bemfola tavaliselt ei toimi. Kui arst otsustab proovida ravi Bemfolaga, on ravi jälgimiseks vaja 4 ... 6 kuud pärast ravi alustamist anda spermaproov.

Lapsed ja noorukid

Bemfola ei ole näidustatud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Bemfola

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

- Kui kasutate Bemfolat koos teiste ovulatsiooni stimuleerivate ravimitega (nt hCG või klomifeentsitraat), võib see suurendada folliikulite ravivastust.
- Kui kasutate Bemfolat samaaegselt gonadotropiine vabastava hormooni (GnRH) agonistide või antagonistidega (need ravimid vähendavad teie suguhormoonide sisaldust ja teil ei toimu enam ovulatsiooni), võib teil folliikulite tootmiseks vaja minna Bemfola suuremat annust.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Bemfolat, kui te olete rase või imetate last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei oma eeldatavalt toimet teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele.

Bemfola sisaldab naatriumi

Bemfola sisaldab alla 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, mistõttu seda peetakse naatriumivabaks.

3. Kuidas Bemfolat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi kasutamine

- Bemfola on ette nähtud naha alla süstimiseks (subkutaanselt). Pensüstlit kasutatakse ainult üks kord ja seejärel visatakse see ära. Lahust ei tohi kasutada, kui see sisaldab osakesi või ei ole selge.
- Esimene Bemfola süst tuleb teha arsti järelevalve all.
- Arst või meditsiiniõde näitab teile, kuidas kasutada Bemfola pensüstlit ravimi süstimiseks.
- Kui manustate Bemfolat ise, lugege hoolikalt läbi kasutusjuhend ja järgige seda. See juhend on pakendi infolehe lõpus.

Kui palju kasutada

Arst otsustab, kui palju ja kui sageli te ravimit manustate. Allpool kirjeldatud annused on esitatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ) ja milliliitrites (ml).

Naised

Kui teil ei toimu ovulatsiooni või puudub menstruaatsioon või see on ebaregulaarne

- Bemfolat manustatakse tavaliselt iga päev.
- Kui teie menstruatsioon on ebaregulaarne, alustage Bemfola manustamist menstruaaltsükli esimese 7 päeva jooksul. Kui teil menstruatsioon puudub, võite ravimi kasutamist alustada teile sobival päeval.
- Bemfola tavaline algannus on 75 kuni 150 RÜ (0,12...0,25 ml) ööpäevas.
- Bemfola annust võidakse suurendada iga 7 või 14 päeva järel 37,5...75 RÜ kaupa, kuni tekib soovitud ravivastus.
- Bemfola maksimaalne ööpäevane annus ei ületa tavaliselt 225 RÜ (0,375 ml).
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast viimast Bemfola süsti ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, mis on laboris spetsiaalse DNA-tehnikaga valmistatud hCG) või 5000 ... 10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg seksuaalvahekorraks on hCG süstimise päev ja päev pärast seda.

Kui arst ei tähelda soovitud ravivastust 4 nädala pärast, tuleb ravitsükkel Bemfolaga lõpetada. Järgmise ravitsükli jaoks annab arst teile suurema Bemfola algannuse.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, peatatakse ravi ja hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2, OHSS). Järgmise tsükli jaoks annab arst teile väiksema Bemfola annuse.

Kui teil ei toimu ovulatsiooni, puudub menstruatsioon ning teil on diagnoositud hormoonide FSH ja LH väga madal sisaldus

- Bemfola tavaline algannus on 75...150 RÜ (0,12...0,25 ml) koos 75 RÜ (0,12 ml) alfalutropiiniga.
- Te kasutate neid kaht ravimit iga päev kuni viis nädalat.
- Bemfola annust võidakse suurendada iga 7 või 14 päeva järel 37,5...75 RÜ kaupa, kuni tekib soovitud ravivastus.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast viimaseid Bemfola ja alfalutropiini süste üks süst 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, mis on laboris spetsiaalse DNA-tehnikaga valmistatud hCG) või 5000 ... 10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg seksuaalvahekorraks on hCG süstimise päev ja päev pärast seda. Alternatiivina võidakse teostada emakasisene viljastamine sperma viimisega emakaõõnde.

Kui arst ei tähelda ravivastust 5 nädala möödudes, tuleb ravitsükkel Bemfolaga lõpetada. Järgmise tsükli jaoks annab arst teile suurema Bemfola algannuse.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, peatatakse teie ravi Bemfolaga ja hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2, OHSS). Järgmise tsükli jaoks annab arst teile väiksema Bemfola annuse.

Kui enne kunstlikku viljastamist on vaja mitme munaraku valmimist

- Bemfola tavaline algannus on 150...225 RÜ (0,25...0,37 ml) ööpäevas alates ravitsükli 2. või 3. päevast.
- Bemfola annust võib suurendada sõltuvalt ravivastusest. Maksimaalne ööpäevane annus on 450 RÜ (0,75 ml).
- Ravi jätkub kuni munarakud on soovitud faasi arenenud. Selleks kulub tavaliselt umbes 10 päeva, kuid see võib toimuda igal ajal 5. ja 20. päeva vahel. Arst kontrollib seda vereanalüüside ja/või ultraheliaparaadi abil.
- Kui teie munarakud on valmis, manustatakse teile 24...48 tundi pärast viimast Bemfola süsti üks süst 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, mis on laboris spetsiaalse rekombinant-DNA tehnoloogiaga valmistatud hCG) või 5000 ... 10 000 RÜ hCG-d. See valmistab munarakud väljavõtmiseks ette.

Muudel juhtudel võib arst gonadotropiine vabastava hormooni (GnRH) agonisti või antagonistiga abil esmalt peatada ovulatsiooni toimumise. Seejärel alustatakse umbes kaks nädalat pärast agonistiga ravi algust ravi Bemfolaga. Bemfolat ja GnRH agonisti manustatakse mõlemat, kuni folliikulid on piisavalt

arenenud. Näiteks pärast kahepäevast ravi GnRH agonistiga manustatakse 7 päeva jooksul 150... 225 RÜ Bemfolat. Seejärel kohandatakse annust teie munasarjade vastusele. Kui kasutatakse GnRH antagonistit, manustatakse seda Bemfola-ravi 5. või 6. päevast alates ning jätkatakse kuni ovulatsiooni tekkimiseni.

Mehed

- Bemfola tavaline annus on 150 RÜ (0,25 ml) koos hCG-ga.
- Neid kahte ravimit kasutate kolm korda nädalas vähemalt 4 kuu vältel.
- Kui teil ei ole 4 kuu pärast ravivastust tekkinud, võib arst soovitada teil nende kahe ravimi kasutamist jätkata vähemalt 18 kuud.

Kui te kasutate Bemfolat rohkem kui ette nähtud

Bemfola liigsel manustamisel ilmnevad toimed ei ole teada. Eeldatavasti võib tekkida munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (OHSS), mida on kirjeldatud lõigus 4. Siiski tekib OHSS vaid juhul, kui manustatud on ka hCG-d sisaldavat ravimit (vt lõik 2, OHSS).

Kui te unustate Bemfolat kasutada

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke oma arstiga ühendust kohe, kui märkate, et unustasite annuse võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Olulised kõrvaltoimed

Rasked kõrvaltoimed naistel

- Alakõhuvalu koos iivelduse või oksendamisega võib olla munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi (OHSS) tunnuseks. See võib tähendada, et munasarjad on ravile liiga aktiivselt reageerinud ja et munasarjades on tekkinud suured tsüstid (vt ka lõik 2, „OHSS”). See kõrvaltoime esineb sageli (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).
- OHSS võib olla raske, mis tähendab, et munasarjad suurenevad, uriini tekkimine väheneb, esinevad kaalutõus, hingamisraskus ja/või vedeliku võimalik kogunemine kõhu- või rindkereõõnde. See kõrvaltoime esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).
- Harva võivad tekkida sellised OHSS-i tüsistused nagu munasarjade keerduvus või verehüübed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st).
- Väga harva võib esineda OHSS-st sõltumatuid vere hüübimisega seotud tõsisemaid tüsistusi (trombembooliat) (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st). See võib põhjustada valu rindkeres, õhupuudust, insulti või südameinfarkti (vt ka lõik 2, „Vere hüübimise häired”).

Rasked kõrvaltoimed meestel ja naistel

- Allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskusega, võivad mõnikord olla tõsised. See kõrvaltoime on väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st).

Kui täheldate ülalmainitud kõrvaltoimeid, võtke viivitamata ühendust oma arstiga, kes võib teil paluda lõpetada Bemfola kasutamise.

Muud kõrvaltoimed naistel

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- vedelikukotid munasarjades (munasarjatsüstid);
- peavalu;
- paiksed reaktsioonid süstekohas, nagu valu, punetus, verevalum, turse ja/või ärritus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhuvalu;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid ja kõhupuhitus.

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- võivad esineda allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskustega; need reaktsioonid võivad mõnikord olla rasked;
- astma võib süveneda.

Muud kõrvaltoimed meestel

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- paiksed reaktsioonid süstekohas, nagu valu, punetus, verevalum, turse ja/või ärritus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- veenide tursumine munandi peal ja taga (varikotseele);
- rindade arenemine, akne või kehakaalu suurenemine.

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- võivad esineda allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskustega; need reaktsioonid võivad mõnikord olla rasked;
- astma võib süveneda.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bemfolat säilitada

Hoidke ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pensüstli etiketil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Säilitusaja jooksul võib avamata ravimit hoida temperatuuril kuni 25 °C uuesti külmikusse asetamata maksimaalselt 3 kuud. Kui ravimit ei ole selle aja möödumisel kasutatud, tuleb see hävitada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage ravimit, kui täheldate riknemise märke, kui vedelik sisaldab nähtavaid osakesi või ei ole selge.

Pärast avamist tuleb ravim manustada kohe.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bemfola sisaldab

- Toimeaine on alfafollitropiin.
- Bemfola 75 RÜ/0,125 ml: üks kolbampull sisaldab 75 RÜ (vastab 5,5 mikrogrammile) alfafollitropiini 0,125 ml lahuses.
- Bemfola 150 RÜ/0,25 ml: üks kolbampull sisaldab 150 RÜ (vastab 11 mikrogrammile) alfafollitropiini 0,25 ml lahuses.
- Bemfola 225 RÜ/0,375 ml: üks kolbampull sisaldab 225 RÜ (vastab 16,5 mikrogrammile) alfafollitropiini 0,375 ml lahuses.
- Bemfola 300 RÜ/0,50 ml: üks kolbampull sisaldab 300 RÜ (vastab 22 mikrogrammile) alfafollitropiini 0,50 ml lahuses.
- Bemfola 450 RÜ/0,75 ml: üks kolbampull sisaldab 450 RÜ (vastab 33 mikrogrammile) alfafollitropiini 0,75 ml lahuses.
- Üks milliliiter lahust sisaldab 600 RÜ (vastab 44 mikrogrammile) alfafollitropiini.
- Teised koostisosad on poloksameer 188, sahharoos, metioniin, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, fosforhape ja süstevesi.

Kuidas Bemfola välja näeb ja pakendi sisu

- Bemfola on selge värvitu süstelahus pensüstlis.
- Bemfola on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 5 või 10 eeltäidetud pensüstlit, 1, 5 või 10 ühekordselt kasutatavat nõela ja 1, 5 või 10 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungari

Tootja:
Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Ungari

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Bemfola 75 RÜ/0,125 ml pensüstel
Bemfola 150 RÜ/0,25 ml pensüstel
Bemfola 225 RÜ/0,375 ml pensüstel
Bemfola 300 RÜ/0,50 ml pensüstel
Bemfola 450 RÜ/0,75 ml pensüstel

Kasutusjuhend

SISUKORD

- 1. Kuidas kasutada Bemfola pensüstlit**
- 2. Enne pensüstli kasutamist**
- 3. Pensüstli ettevalmistamine süstimiseks**
- 4. Annuse määramine**
- 5. Annuse süstimine**
- 6. Pärast süstimist**

1. Kuidas kasutada Bemfola pensüstlit

- Enne pensüstli kasutamist lugege palun kasutusjuhend tervikuna läbi.
- Kasutage pensüstlit ainult ise – ärge laske seda kellelgi teisel kasutada.
- Annuse näidikul olevad numbrid tähistavad rahvusvahelisi ühikuid ehk RÜ-sid. **Arst on teile öelnud, kui palju RÜ-sid iga päev süstida.**
- **Arst/apteeker ütleb teile, kui mitut Bemfola pensüstlit vajate täieliku ravikuuri jaoks.**
- Süstige ennast iga päev umbes samal ajal.

2. Enne pensüstli kasutamist

2.1. Peske käed

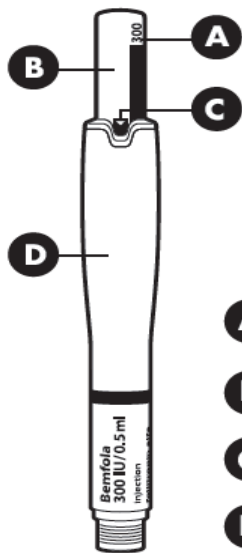
- On oluline, et teie käed ja muud esemed, mida kasutate pensüstli ettevalmistamiseks, oleksid võimalikult puhtad.

2.2. Otsige puhas ala

- Sobiv koht on puhas laud või pind.

3. Pensüstli ettevalmistamine süstimiseks

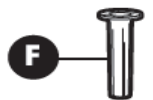
Teie pensüstli erinevad osad



- A** Annus
- B** Annustamisnupp
- C** Aktiveerimisriba
- D** Kolbampull ravimiga



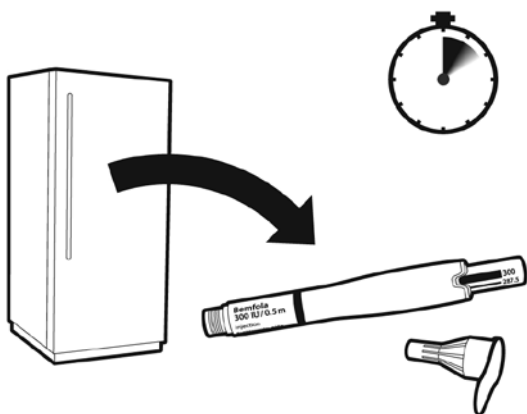
- E** Nõel



- F** Sisemine nõelakaitse

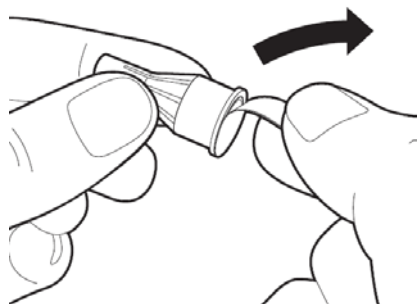


- G** Välimine nõelakaitse

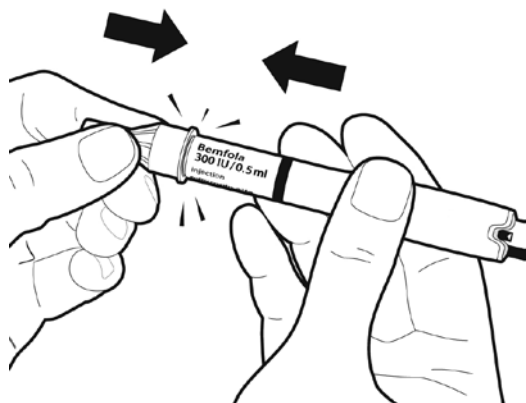


Süstige iga päev umbes samal ajal. Võtke pensüstel külmikust välja 5...10 minutit enne kasutamist. NB! palun veenduge, et ravim ei ole külmunud.

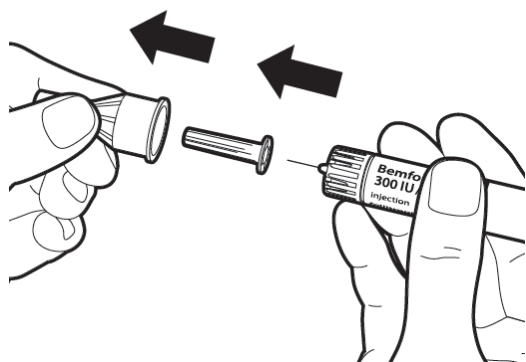
Eemaldage nõelalt kate.



Hoidke pensüstlit külgedelt ja kinnitage nõel klõpsatusega paika. Ärge keerake seda peale. Te kuulete klõpsatust, kui see on kindlalt paigas. Hoiatus. Ärge vajutage nõela kinnitamise ajal annustamisnupule.

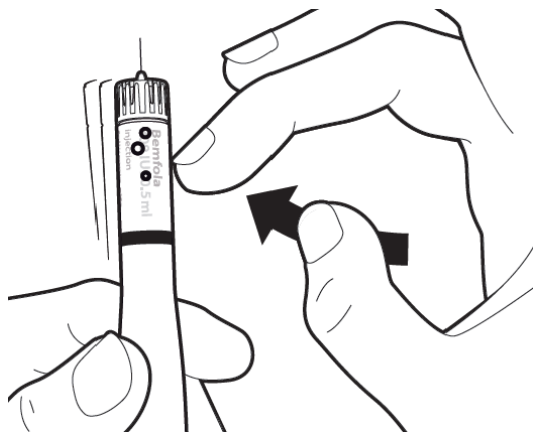


Eemaldage välimine nõelakaitse. Hoidke see alles. Teil on seda pärast süstimist vaja.

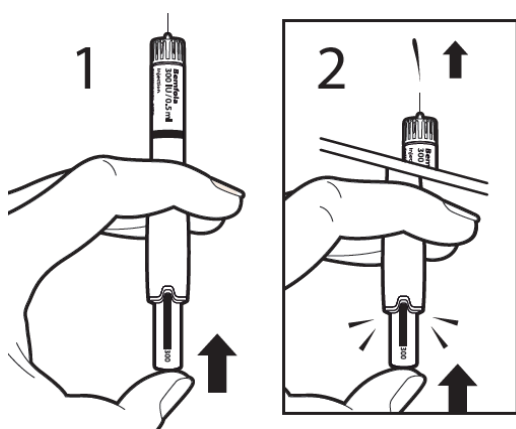


Eemaldage sisemine nõelakaitse.

4. Annuse määramine

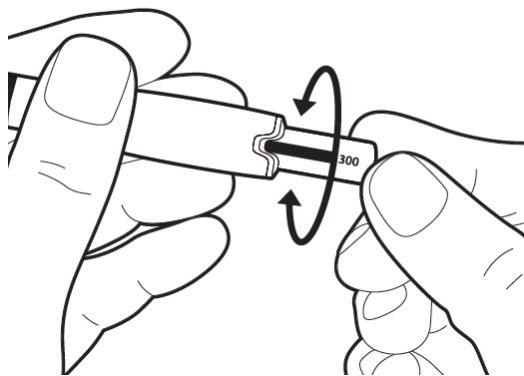


Hoidke pensüstlit nii, et nõel oleks suunatud ülespoole. Koputage pensüstlit õrnalt, et olemasolevad õhumullid tõuseksid üles.



Hoides pensüstlit endiselt nii, et nõel oleks suunatud ülespoole, vajutage annustamisnuppu, kuni väikse noolega märgistatud aktiveerimisriba kaob. Te kuulete klõpsatust ja nõelast pritsib veidi vedelikku (see on normaalne). Pensüstel on nüüd annuse määramiseks valmis.

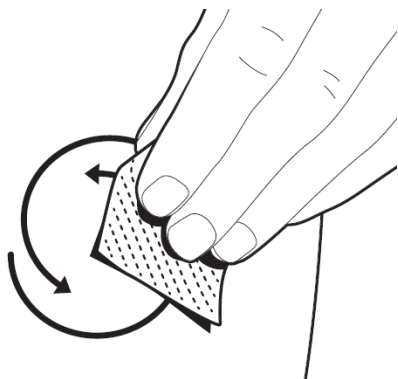
Kui nõelast vedelikku ei pritsi, ei tohi pensüstlit kasutada.



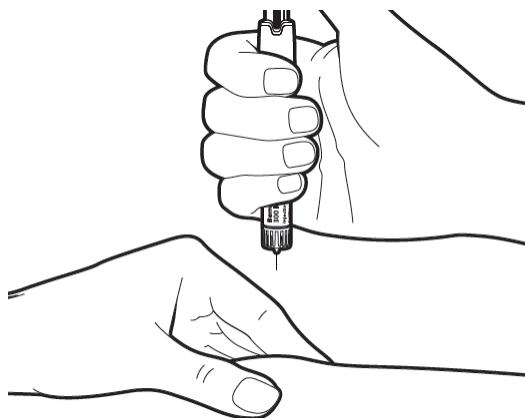
Keerake annustamisnuppu, kuni teile määratud annus ilmub annuseaknasse. NB! Pensüstel on nüüd kasutusvalmis. Hoiatus. Ärge vajutage annustamisnuppu enam edasi.

5. Annuse süstimine

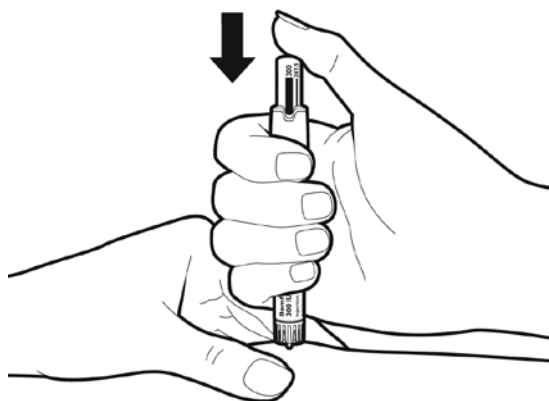
Nüüd te olete valmis end kohe süstima. Arst või meditsiiniõde on teile juba öelnud, kuhu süstida (nt kõhtu, reie eeskülge). Nahaärrituse vähendamiseks valige iga päev erinev süstekoht.



Puhastage süstekoht alkoholilapiga tehes ringjaid liigutusi.



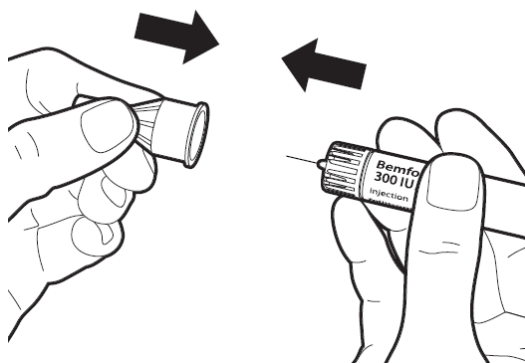
Pigistage õrnalt süstekoha nahka. Hoidke nõel ligikaudu täisnurga all ja sisestage nõel täielikult kindla liigutusega. Hoiatus. Ärge vajutage nõela sisestamise ajal annustamisnupule.



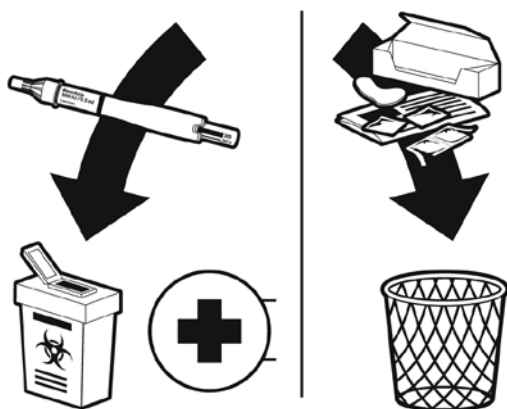
Vajutage annustamisnuppu aeglaselt ja pidevalt, kuni see peatub ja annuseriba kaob. Ärge eemaldage nõela kohe, oodake 5 sekundit, siis tõmmake süstlanõel välja.

Pärast nõela eemaldamist puhastage nahk alkoholilapiga ringjate liigutuste abil.

6. Pärast süstimist



Pange välimine nõelakate nõelale ettevaatlikult tagasi.



Visake pakend, sisemine nõelakaitse, nõelakate, alkoholilapp ja kasutusjuhend olmeprügi hulka. Tagastage pensüstlid oma apteekrile. Ärge visake ravimeid oma kraanikaussi, tualetipotti ega olmejäätmete hulka. Kasutatud pensüstel tuleb visata teravate esemete konteinerisse ja tagastada apteeki korrektseks hävitamiseks. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta.