

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Bemfola 75 a.e./0,125 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausninni inniheldur 600 a.e. (jafngildi 44 míkrogramma) af follítrópíni alfa\*. Hver áfylltur lyfjapenni gefur 75 a.e. (jafngildi 5,5 míkrogramma) í 0,125 ml.

\* raðbrigða FSH manna (recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)) framleitt með erfðatæknilegum aðferðum í eggfrumum kínverskra hamstra.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

pH-gildi lausnar er 6,7 - 7,3.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Hjá fullorðnum konum

- Ef egglos er ekki til staðar (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, PCOS) hjá konum sem hafa ekki svarað meðferð með klómífensítrati.
- Örvun margra eggbúa samtímis hjá konum við tæknifrjóvgun (assisted reproductive technologies, ART) eins og við glasafrjóvgun (IVF), ísetningu kynfrumna í eggjaleiðara (gamete intra-fallopian transfer, GIFT) og ísetningu okfrumna í eggjaleiðara (zygote intra-fallopian transfer, ZIFT).
- Mælt er með follítrópíni alfa ásamt gulbúsörvandi hormóni (LH) til örvunar á eggbúsmyndun hjá konum þar sem mikill skortur er á LH og FSH. Í klínískum rannsóknum voru þessir sjúklingar skilgreindir ef innrænt (endogenous) LH gildi í sermi var < 1,2 a.e./l.

#### Hjá fullorðnum karlmönnum

- Follítrópín alfa er ætlað til örvunar sæðisframleiðslu hjá karlmönnum sem hafa meðfædda eða áunna kynkirtlavanseyingu samhliða meðferð með æðabelgskynhormónavaka manna (hCG).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera undir eftirliti sérfræðings í meðferð frjósemisraskana.

Sjúklingar þurfa að fá réttan fjölda lyfjapenna fyrir meðferðarlotuna og fræðslu í rétttri inndælingartækni.

#### Skammtar

Mælt er með sömu skömmtum fyrir follítrópín alfa og FSH unnu úr þvagi. Klínískt mat á follítrópíni alfa bendir til að dagskammtar, lyfjagjafir og meðferðarefirlit ætti ekki að vera öðruvísi en það sem notað er þegar lyf sem innihalda FSH unnið úr þvagi er annars vegar. Mælt er með að farið sé eftir ráðlögðum upphafsskömmtum sem tilgreindir eru hér fyrir neðan.

Klínískar samanburðarrannsóknir sýna að sjúklingar þurfa að meðaltali lægri uppsafnaða skammta og meðferð í styttri tíma með follítrópíni alfa en FSH unnu úr þvagi. Því þykir viðeigandi að gefa lægri heildarskammta af follítrópíni alfa en venjulega eru notaðir af FSH unnu úr þvagi, ekki aðeins til að hámarka þroska eggbúa heldur einnig til að lágmarka hættu á óæskilegri oförvun eggjastokka (sjá kafla 5.1).

#### Konur sem hafa ekkert egglos (anovulation) (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum)

Gefa má follítrópín alfa til inndælingar daglega um nokkurt skeið. Hjá konum sem hafa tíðir ætti meðferð að hefjast innan 7 daga frá upphafi tíðahrings.

Algengt er að meðferð sé hafin með 75-150 a.e. af FSH daglega og skammtastærð síðan aukin um 37,5 a.e. eða 75 a.e. með 7 en helst 14 daga millibili, ef nauðsyn krefur til að ná fram nægilegri en ekki of mikilli svörun. Meðferð ætti að sníða að svörun einstakra sjúklinga samkvæmt eggbússtærð sem ákvörðuð er með ómskoðun og/eða estrógenseytingu. Hámarksdagskammtur er venjulega ekki stærri en 225 a.e. af FSH. Ef sjúklingur sýnir ekki nægjanlega svörun eftir fjögurra vikna meðferð, skal meðferð hætt og sjúklingur skal gangast undir frekara mat en í kjölfarið má hefja nýja meðferð, í næsta tíðahring, með stærri skömmtum en í þeim fyrri.

Þegar besta svörun hefur náðst skal gefa staka inndælingu með 250 míkróg af raðbrigða æðabelgsgónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 til allt að 10.000 a.e. af hCG 24 - 48 klst. eftir síðustu inndælingu með follítrópíni alfa. Mælt er með að sjúklingurinn hafi samfarir sama dag og daginn eftir hCG-gjöf. Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG (sjá kafla 4.4). Meðferð skal þá hafin að nýju í næsta tíðahring með lægri skammti en í þeim fyrri.

#### Konur sem eru í meðferð til að örva eggjastokkana til að framleiða mörg eggbú fyrir glasafjrjóvgun eða annars konar tæknifjrjóvgun

Algengt er að meðferð til að ná fram mörgum fullþroskuðum eggjum í senn sé hafin með 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa á dag, á 2. eða 3. degi tíðahrings. Meðferð er framhaldið þar til nægileg örvun eggbúa er tryggð (ákvarðað með mælingum á estrógenmagni í sermi og/eða ómskoðun) og skammtarnir stilltir af eftir svörun sjúklings, þó er sjaldan gefið meira en 450 a.e./dag. Að jafnaði fæst nægileg örvun eggbúa eftir u.þ.b. 10 daga meðferð (á bilinu 5 - 20 dagar).

Einum til tveimur sólarhringum eftir síðustu follítrópín alfa inndælinguna er gefin stök inndæling með 250 míkróg af r-hCG eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG til að ná fram fullum eggbúsþroska.

Til að ná fram stýrðri fækkun (down-regulation) er nú algengt að nota örva eða blokka gónadótrópín-losunarhormóns (GnRH agonist/antagonist) til að bæla innræna aukningu á LH (LH surge) og til að stjórna styrk (tonic levels) LH. Algeng meðferð er sú að hefja gjöf follítrópíns alfa u.þ.b. 2 vikum eftir upphaf meðferðar með örvanum og samhliða meðferð haldið áfram þar til nægilegum eggbúsþroska er náð. Til dæmis eru gefnar 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa fyrstu 7 dagana eftir tveggja vikna meðferðina með örvanum. Skammturinn er síðan stilltur af í samræmi við svörun eggjastokkana.

Reynsla af glasafjrjóvgun (IVF) bendir almennt til að árangur meðferðarinnar sé hinn sami í fyrstu fjórum tilraununum en dali smám saman eftir það.

#### Konur sem hafa ekki egglos vegna mikils skorts á LH og FSH

Hjá konum með skort á LH og FSH (kynkirtlavanseyting, hypogonadotrophic hypogonadism), er markmið meðferðar með follítrópíni alfa ásamt lútrópíni alfa að mynda stakt eggbú (Graafian follicle)

Þar sem eggfruman losnar út eftir hCG-gjöf. Gefa á follítrópín alfa daglega með inndælingu samhliða lútrópíni alfa. Þar sem þessir sjúklingar hafa tíðateppu og litla innræna estrógensýtingu er hægt að hefja meðferð á hvaða tíma sem er.

Mælt er með að upphafsskammtur af lútrópíni alfa sé 75 a.e. daglega ásamt 75 - 150 a.e. af FSH. Meðferð ætti að sníða að svörun hvers sjúklings með mælingu á stærð eggbúa með ómskoðun eða estrógensvörun.

Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal viðeigandi skammtaaðlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. aukningu í hvert sinn. Það getur verið ásættanlegt að lengja örvunartímamann í hverjum hring í allt að 5 vikur.

Þegar besta svörun hefur náðst, skal gefa staka inndælingu með 250 míkrog af raðbrigða kóríogónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG gefin 24 - 48 klst. eftir síðustu gjöf follítrópíns alfa og lútrópíns alfa. Sjúklingnum er ráðlagt að hafa samfarir sama dag og næsta dag eftir hCG-gjöf.

Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Aðstoð við gulbúsfasa gæti komið til greina þar sem skortur á efnun með gulbúsvirkni (LH/hCG) eftir egglos gæti leitt til ótímabærrar bilunar á gulbúi.

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG. Meðferð ætti að hefja aftur í næsta hring með lægri skammti af FSH en var í síðasta hring.

#### Karlmenn með kynkirtlavanseytingu

Gefa skal 150 a.e. af follítrópíni alfa þrisvar í viku samhliða hCG í minnst 4 mánuði. Ef sjúklingurinn hefur ekki svarað meðferð að þessum tíma liðnum má framlengja samsettu meðferðina.

Fyrirliggjandi klínískar rannsóknir benda til að nauðsynlegt geti verið að halda meðferðinni áfram í allt að 18 mánuði til að ná upp sæðismyndun.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá öldruðum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun follítrópíns alfa hjá öldruðum.

##### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun follítrópíns alfa eða lyfjahvörf þess skilgreind hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

##### Börn

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá börnum.

##### Lyfjagjöf

Bemfola er ætlað til notkunar undir húð. Fyrsta inndælingin með Bemfola skal fara fram undir eftirliti læknis. Sjúklingar skulu aðeins sjá um lyfjagjöf Bemfola sjálfir ef þeir eru nægilega öruggir með sig, hafa hlotið fullnægjandi þjálfun og hafa aðgang að leiðbeiningum sérfræðings.

Þar sem Bemfola áfylltur lyfjapenni með stökum skammti í rörlykju er aðeins ætlaður til einnar inndælingar skal gefa sjúklingum skýr fyrirmæli um að forðast að nota staka skammtinn á rangan hátt.

Finna má leiðbeiningar um lyfjagjöf með áfylltum lyfjapenna í kafla 6.6 og í fylgiseðli.

## **4.3 Frábendingar**

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1;
- æxli í undirstúku eða heiladingli;
- stækkun eggjastokka og blöðrur á eggjastokkum sem ekki eru vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum;
- blæðingar af óþekktum uppruna í kvenlíffærum;
- krabbamein í eggjastokkum, legi eða brjóstum.

Ekki má nota follítrópín alfa þegar sýnt þykir að meðferðin beri ekki árangur, eins og t.d. þegar um er að ræða:

- bilun í eggjastokkum;
- missmíð á kynfærum, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bandvefsæxli í legi, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bilun í eistum.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá greinilega sérheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Follítrópín alfa er öflugt stýrihormón kynkirtla sem getur valdið vægum til miklum aukaverkunum og ættu því einungis lækna sem eru mjög vel að sér í vandamálum tengdum ófrjósemi og meðhöndlun hennar að ávísa því.

Meðferð með stýrihormónum kynkirtla krefst þess að lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk gefi sér nægan tíma og að til staðar sé viðunandi aðstaða til eftirlits. Til að tryggja árangursríka meðferð með follítrópíni alfa hjá konum þarf að fylgjast reglulega með viðbrögðum eggjastokka með ómskoðun, annað hvort eingöngu en helst samhliða mælingum á magni estradíóls í sermi. Það getur verið munur á svörum við FSH-gjöf milli sjúklinga, þar sem sumir sjúklingar svara FSH illa og aðrir óeðlilega vel. Nota skal lægsta skammt sem dugur til meðferðar bæði hjá körlum og konum.

##### Purpuraveiki (porphyria)

Fylgjast skal gaumgæfilega með sjúklingum með purpuraveiki eða fjölskyldusögu um purpuraveiki meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur. Ef slíkt ástand versnar eða kemur fram í fyrsta sinn getur þurft að hætta meðferð.

##### Meðferð hjá konum

Áður en meðferð hefst er nauðsynlegt að rannsaka ítarlega ástæður fyrir ófrjósemi parsins og athuga verður hvort meintar frábendingar þungunar séu fyrir hendi. Sérstaklega skal gæta að vanstarfsemi skjaldkirtils, barksteraskorti og aukningu á prólaktíni í blóði og meðhöndla með viðeigandi hætti.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð til örvunar eggbúsvaxtar, hvort sem um er að ræða konur sem ekki fá egglos eða við tæknifrjóvgun (ART), getur komið fram stækkun eggjastokka eða oförvun. Hægt er að minnka þessa áhættu með góðu eftirliti, með því að fylgja ráðlögðum skömmtum við follítrópín alfa meðferð og fylgja ráðleggingum um notkun. Til þess að geta metið rétt þroska eggbúa skal lækna hafa hlotið þjálfun í að meta niðurstöður viðeigandi rannsókna.

Í klínískum rannsóknum sást aukning á næmni eggjastokka fyrir follítrópíni alfa þegar það var gefið með lútrópíni alfa. Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal skammtaaðlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. hækkun í hvert sinn.

Enginn beinn samanburður hefur verið gerður á follítrópíni alfa/LH gagnvart hMG (human menopausal gonadotropin). Samanburður á eldri gögnum bendir til þess að tíðni eggloss sé svipuð þegar follítrópín alfa/LH er gefið og fæst við hMG.

### Oförvunarheilkenni eggjastokka (OHSS)

Búist er við nokkurri stækkun á eggjastokkum vegna örvunar þeirra. Þetta kemur oftast fram hjá konum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum og gengur oftast til baka án meðferðar.

Ólíkt slíkri stækkun eggjastokka er oförvunarheilkenni eggjastokka ástand sem getur haft misalvarlegar afleiðingar. Það lýsir sér með mikilli stækkun eggjastokka, háum gildum kynhormóna (sex steroids) í sermi og auknu gegndræpi í æðakerfi, sem getur valdið vökvasöfnun í kviðarholi, brjóstholi og, mjög sjaldan, gollurshúsi.

Vart getur orðið við eftirfarandi einkenni í alvarlegum tilfellum af oförvunarheilkenni eggjastokka: Kviðverki, þaninn kvið, mjög mikla stækkun eggjastokka, þyngdaraukningu, andnaud, þvagþurrð og einkenni frá meltingarvegi, þ.m.t. ógleði, uppköst og niðurgang. Skoðun getur leitt í ljós blóðþurrð, blóðstyrkt, ójafnvægi blóðsalta, skínuholsvökva, skínuholsblæðingu, fleiðruvökva, vökvasöfnun í fleiðruholi eða bráða öndunarerfiðleika. Örsjaldan geta fylgt alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka eggjastokksvindingur eða segarek, svo sem lungnasegarek, heilablóðfall eða hjartadrep.

Óháðir áhættuþættir fyrir oförvunarheilkenni eggjastokka eru hraðhækkandi eða há heildargildi estradíóls í sermi vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum (t.d. > 900 pg/ml eða > 3.300 pmól/l ef ekkert egglos er fyrir hendi; > 3.000 pg/ml eða > 11.000 pmól/l við tæknifrjóvgun) og mikill fjöldi eggbúa í vexti (t.d. > 3 eggbú ≥ 14 mm í þvermál ef ekkert egglos er fyrir hendi; ≥ 20 eggbú ≥ 12 mm í þvermál við tæknifrjóvgun).

Ef farið er eftir ráðleggingum um skammta og lyfjagjafaáætlun follítrópíns alfa getur það dregið úr hættu á oförvun eggjastokka (sjá kafla 4.2 og 4.8). Mælt er með eftirliti örvunarlota með ómskoðun og mælingum á estradíóli til að hægt sé að koma snemma auga á áhættuþætti.

Heimildir eru fyrir því að hCG gegni mikilvægu hlutverki við að hrinda af stað oförvunarheilkenni eggjastokka og að heilkennið kunni að verða alvarlegra og vara lengur ef þungun verður. Ef merki um oförvunarheilkenni eggjastokka koma fram, svo sem estradíól gildi í sermi > 5.500 pg/ml eða > 20.200 pmól/l og/eða ≥ 40 eggbú alls, er því mælt með að gefa ekki hCG og sjúklingi ráðlagt að hafa ekki samfarir eða nota viðeigandi getnaðarvarnir (smokka) í a.m.k. 4 daga. Oförvunarheilkenni eggjastokka getur þróast hratt (innan sólarhrings) eða á nokkrum dögum yfir í að verða alvarlegur kvilli. Það kemur oftast fram eftir að hormónameðferð er hætt og nær hámarki u.þ.b. sjö til tíu dögum eftir meðferð. Því er nauðsynlegt að fylgjast vel með sjúklingum í a.m.k. 2 vikur eftir hCG-gjöf.

Hægt er að minnka líkurnar á oförvun við tæknifrjóvgun með því að fjarlægja öll eggbúin fyrir egglos.

Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka lagast venjulega af sjálfu sér. Ef vart verður við alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er mælt með því að hætta gónadótrópínmeðferð ef hún stendur enn yfir, og leggja sjúklinginn inn og hefja viðeigandi meðhöndlun.

### Fjölburafungun

Hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggloss má búast við hærri tíðni fjölburafungana samanborið við náttúrulegan getnað. Tvíburar eru algengastir við fjölburagetnað. Fjölburafungun, einkum ef fósturin eru mörg, eykur áhættu fyrir móður og fóstur.

Til að minnka líkurnar á fjölburafungun er mælt með nákvæmu eftirliti með svörun eggjastokka.

Líkur á fjölburafungun við tæknifrjóvgun er í hlutfalli við fjölda og gæði þeirra fósturvísa sem komið er fyrir og aldur sjúklings.

Gera skal sjúklingunum grein fyrir líkunum á fjölburafæðingum áður en meðferð hefst.

### Fósturlát

Fósturlát eru tíðari hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggbúsvaxtar og eggloss eða

tæknifrjógungun en við venjulegan getnað.

#### Utanlegsþykkt

Líkur á utanlegsþykkt eru meiri hjá konum með sögu um sjúkdóma í eggjaleiðurum, hvort sem þungun á sér stað án utanaðkomandi aðstoðar eða í kjölfar frjósemismeðferðar. Tíðni utanlegsþykktar eftir tæknifrjógungun var hærri en almennt gerist.

#### Æxli í æxlunarferum

Það hafa verið skráð tilfelli um æxli í æxlunarferum, m.a. eggjastokkum, bæði góð- og illkynja, hjá konum sem hafa gengist undir margar meðferðir við ófrjósemi. Það er ekki staðfest hvort meðferð með gónadótrópíni eykur hættu á æxlisvexti í ófrjóum konum.

#### Meðfædd vansköpun

Algengi meðfæddrar vansköpunar eftir tæknifrjógungun er hugsanlega aðeins herra en eftir náttúrulegan getnað. Þetta er talið vera vegna mismunandi eiginleika foreldra (aldur móður, eiginleikar sæðisfruma) og fjölburafungana.

#### Segarek

Hjá konum sem hafa nýlega verið með eða eru með segarekssjúkdóma eða konum með almennt þekkta áhættuþætti fyrir að fá segarek, svo sem að hafa áður fengið segarek eða segarek er í fjölskyldunni, getur meðferð með gónadótrópíni aukið enn frekar hættu á að slíkt versni eða komi fram. Hjá þessum konum þarf að veita og meta hag af gónadótrópíngjöf á móti mögulegri áhættu. Hafa skal í huga að meðgangun sjálf og oförvunarheilkenni eggjastokka auka einnig hættu á segareki.

#### Meðferð hjá körlum

Hækkun á innrænu (endogenous) FSH-gildi bendir til bilunar í eistum. Slíkir sjúklingar bregðast ekki við meðferð með follítrópíni alfa/hCG. Ekki skal nota follítrópín alfa ef ekki er unnt að fá fram árangursríka svörun.

Mælt er með sæðisgreiningu 4 til 6 mánuðum eftir að meðferð hefst sem hluta af mati á viðbrögðunum.

#### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliða notkun follítrópíns alfa með öðrum lyfjum sem notuð eru til örvar eggloss (s.s. hCG, klómifen sítrat), getur eflt svörun eggjúanna, á meðan samhliða notkun GnRH-örva (agonist) eða -blokka (antagonist) til afnæmingar (desensitisation) heiladinguls getur valdið því að auka þurfi skammta follítrópíns alfa til að ná tilætlaðri svörun eggjastokka. Ekki hefur verið skýrt frá öðrum klínískum milliverkunum meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar ábendingar eru fyrir notkun follítrópíns alfa á meðgöngu. Upplýsingar um takmarkaðan fjölda útsetninga hjá þunguðum konum (innan við 300 þunganir) benda til þess að follítrópín alfa valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Ekki hefur orðið vart við vansköpunarvaldandi áhrif í dýratilraunum (sjá kafla 5.3). Ef útsetning verður á meðgöngu liggja ekki fyrir nægilegar klínískar upplýsingar til að útiloka vansköpunarvaldandi áhrif follítrópíns alfa.

#### Brjóstgjöf

Follítrópín alfa á ekki að gefa konum með barn á brjósti.

#### Frjósemi

Follítrópín alfa er ætlað til notkunar við ófrjósemi (sjá kafla 4.1).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Follítrópín alfa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru höfuðverkur, blöðrur á eggjastokkum og viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað).

Algengt var að tilkynnt væri um vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka og líta skal á það sem augljósa áhættu við örvunarferlið. Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er sjaldgæft (sjá kafla 4.4).

Segarek kemur örsjaldan fyrir (sjá kafla 4.4).

##### Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

##### Meðferð hjá konum

###### Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð og lost.

###### Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

###### Æðar

Koma örsjaldan fyrir: Segarek (bæði í tengslum við og ótengt oförvunarheilkenni eggjastokka)

###### Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir: Versnun á astma

###### Meltingarfæri

Algengar: Kviðverkur, þaninn kviður, óþægindi í kvið, ógleði, uppköst, niðurgangur

###### Æxlunarfæri og brjóst

Mjög algengar: Blöðrur á eggjastokkum

Algengar: Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum)



Sjaldgæfar: Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum) (sjá kafla 4.4)

Mjög sjaldgæfar: Fylgikvillar tengdir alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)

#### Meðferð hjá karlmönnum

##### Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð og lost.

##### Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir: Versnun á astma

##### Húð og undirhúð

Algengar: Brymlabólur

##### Æxlunarfæri og brjóst

Algengar: Stækkuð karlmannsbrjóst, kólfsæðavíkkun (e. varicocele)

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)

##### Rannsóknaniðurstöður

Algengar: Þyngdaraukning

##### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Áhrif ofskömmunar með follítrópíni alfa eru ekki þekkt, en mögulegt er að oförvunarheilkenni eggjastokka komi fram (sjá kafla 4.4).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og lyf, sem hafa mótandi áhrif á kynfæri, gónadótrópín, ATC flokkur: G03GA05.

Bemfola er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru fáanlegar á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

### Lyfhrif

Mikilvægustu áhrif þess að sprauta inn FSH er myndun þroskaðra blöðrueggþúa hjá konum. Hjá konum sem ekki fá egglos er tilgangurinn með follítrópín alfa meðferð að mynda stakt þroskað blöðrueggþú sem losar egg eftir lyfjagjöf með hCG.

### Verkun og öryggi hjá konum

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar með innrænt (endogenous) LH-gildi í sermi  $< 1,2$  a.e./l, mælt á rannsóknastofu, skilgreindir með alvarlegan skort á FSH og LH. Þrátt fyrir það ætti að taka með í reikninginn að breytileiki er á milli LH-mælinga sem gerðar eru á mismunandi rannsóknastofum.

Í klínískum rannsóknum sem báru saman r-hFSH (follítrópín alfa) og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun (sjá töflu 1 hér fyrir neðan) og til að örva egglos var follítrópín alfa öflugra en FSH unnið úr þvagi hvað varðar lægri heildarskammt og styttri meðferðartíma sem þurfti til að koma af stað þroskun eggþúa.

Við tæknifrjóvgun leiddi meðferð með follítrópíni alfa í lægri heildarskömmtum og í styttri tíma en FSH unnið úr þvagi til þess að fleiri eggfrumur náðust.

Tafla 1: Niðurstöður úr rannsókn GF 8407 (rannsókn á slembiröðuðum sambærilegum hópum sem bar saman verkun og öryggi fyrir follítrópín alfa og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun)

	Follítrópín alfa (n = 130)	FSH unnið úr þvagi (n = 116)
Fjöldi eggfruma sem náðist	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nauðsynlegur fjöldi daga með FSH örvun	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Heildarskammtur af FSH (fjöldi lykja af FSH 75 a.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Þörf fyrir skammtahækkun (%)	56,2	85,3

Munurinn á milli hópanna tveggja var tölfræðilega marktækur ( $p < 0,05$ ) fyrir öll gildin.

### Verkun og öryggi hjá karlmönnum

Sé follítrópín alfa gefið samhliða hCG í a.m.k. 4 mánuði getur það örvað sæðismyndun hjá körlum sem skortir FSH.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Eftir gjöf í æð berst follítrópín alfa út í utanfrumuvökvann með helmingunartíma sem er u.þ.b. 2 klst. og helmingunartími brotthvarfs er um einn dagur. Dreifingarrúmmál í jafnvægi (steady state) er 10 l og heildar úthreinsun er 0,6 l/klst. Um 1/8 af hverjum skammti follítrópíns alfa skilst út með þvagi.

Eftir gjöf undir húð er nýting um 70%. Eftir endurteknar lyfjagjafir safnast follítrópín alfa fyrir, allt að þrefalt, en síðan næst jafnvægi eftir 3 - 4 daga. Þó að konur hafi bælda innræna seytingu gónadótrópíns hefur verið sýnt fram á að follítrópín alfa örvar þroska eggþúa og steramyndun hjá konum, þrátt fyrir að LH-magn sé ekki mælanlegt.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðafni, umfram það sem kemur fram í öðrum köflum þessarar samantektar.

Vart varð minnkandi frjósemi hjá rottum, sem fengu stóra skammta af follítrópíni alfa ( $\geq 40$  a.e/kg/dag) í lengri tíma.

Stórir skammtar ( $\geq 5$  a.e./kg/dag) af follítrópíni alfa leiddu til fækkunar á fjölda lífvænlegra fóstura án vansköpunar og goterfiðleika svipuðum þeim og menn hafa séð með gónadótrópín tengt tíðahvörfum (hMG) unnu úr þvagi. Þar sem þungun er frábending fyrir gjöf follítrópíns alfa hafa þessar upplýsingar takmarkaða klíníska þýðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Póloxamer 188  
Súkrósi  
Metíónín  
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat  
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat  
Fosfórsýra  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár  
Dæla skal lyfinu inn strax og umbúðir hafa verið rofnar.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Má ekki frjósa.

Geymsluþol lyfsins í órofum umbúðum eftir að það hefur verið tekið úr kæli er allt að 3 mánuðir við eða undir  $25^{\circ}\text{C}$  en fleygja þarf lyfinu ef það hefur ekki verið notað í 3 mánuði eftir að það var tekið úr kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

1,5 ml rörlykja (gler af gerð I), með bullustoppa (halóbútýlgúmmí) og álhettuloki með gúmmífóðringu, samsett í áfylltum lyfjapenna.

Hver rörlykja inniheldur 0,125 ml af stungulyfi, lausn.  
Pakkingastærðir eru 1, 5 eða 10 áfylltir lyfjapennar, hverjum lyfjapenna fylgir ein einnota nál og sprittklútur. Nota þarf eina nál og einn sprittklút með lyfjapennanum.  
Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ekki skal nota lausnina ef hún inniheldur agnir eða er ekki tær.

Bemfola 75 a.e./0,125 ml (5,5 míkrogrömm/0,125 ml) er ekki útbúið á þann hátt að fjarlægja megi rörlýkjuna.

Fargið notuðum lyfjapenna og nál strax eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Upplýsingar um notkun áfyllta lyfjapennans eru í fylgiseðli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrói út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungverjaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. mars 2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Bemfola 150 a.e./0,25 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausninni inniheldur 600 a.e. (jafngildi 44 míkrogramma) af follítrópíni alfa\*. Hver áfylltur lyfjapenni gefur 150 a.e. (jafngildi 11 míkrogramma) í 0,25 ml.

\* raðbrigða FSH manna (recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)) framleitt með erfðatæknilegum aðferðum í eggfrumum kínverskra hamstra.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

pH-gildi lausnar er 6,7 - 7,3.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Hjá fullorðnum konum

- Ef egglos er ekki til staðar (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, PCOS) hjá konum sem hafa ekki svarað meðferð með klómífensítrati.
- Örvun margra eggbúa samtímis hjá konum við tæknifrjóvgun (assisted reproductive technologies, ART) eins og við glasafrjóvgun (IVF), ísetningu kynfrumna í eggjaleiðara (gamete intra-fallopian transfer, GIFT) og ísetningu okfrumna í eggjaleiðara (zygote intra-fallopian transfer, ZIFT).
- Mælt er með follítrópíni alfa ásamt gulbúsörvandi hormóni (LH) til örvunar á eggbúsmyndun hjá konum þar sem mikill skortur er á LH og FSH. Í klínískum rannsóknum voru þessir sjúklingar skilgreindir ef innrænt (endogenous) LH-gildi í sermi var < 1,2 a.e./l.

#### Hjá fullorðnum karlmönnum

- Follítrópín alfa er ætlað til örvunar sæðisframleiðslu hjá karlmönnum sem hafa meðfædda eða áunna kynkirtlavanseyingu samhliða meðferð með æðabelgskynhormónavaka manna (hCG).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera undir eftirliti sérfræðings í meðferð frjósemisraskana.

Sjúklingar þurfa að fá réttan fjölda lyfjapenna fyrir meðferðarlotuna og fræðslu í rétttri inndælingartækni.

#### Skammtar

Mælt er með sömu skömmtum fyrir follítrópín alfa og FSH unnu úr þvagi. Klínískt mat á follítrópíni alfa bendir til að dagskammtar, lyfjagjafir og meðferðareftirlit ættu ekki að vera öðruvísi en það sem notað er þegar lyf sem innihalda FSH unnið úr þvagi eru annars vegar. Mælt er með að farið sé eftir ráðlögðum upphafsskömmtum sem tilgreindir eru hér fyrir neðan.

Klínískar samanburðarrannsóknir sýna að sjúklingar þurfa að meðaltali lægri uppsafnaða skammta og meðferð í styttri tíma með follítrópíni alfa en FSH unnu úr þvagi. Því þykir viðeigandi að gefa lægri heildarskammta af follítrópíni alfa en venjulega eru notaðir af FSH unnu úr þvagi, ekki aðeins til að hámarka þroska eggbúa heldur einnig til að lágmarka hættu á óæskilegri oförvun eggjastokka (sjá kafla 5.1).

#### Konur sem hafa ekkert egglos (anovulation) (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum)

Gefa má follítrópín alfa til inndælingar daglega um nokkurt skeið. Hjá konum sem hafa tíðir ætti meðferð að hefjast innan 7 daga frá upphafi tíðahrings.

Algengt er að meðferð sé hafin með 75 - 150 a.e. af FSH daglega og skammtastærð síðan aukin um 37,5 a.e. eða 75 a.e. með 7 en helst 14 daga millibili, ef nauðsyn krefur til að ná fram nægilegri en ekki of mikilli svörun. Meðferð ætti að sníða að svörun einstakra sjúklinga samkvæmt eggbússtærð sem ákvörðuð er með ómskoðun og/eða estrógenseytingu. Hámarksdagskammtur er venjulega ekki stærri en 225 a.e. af FSH. Ef sjúklingur sýnir ekki nægjanlega svörun eftir fjögurra vikna meðferð skal meðferð hætt og sjúklingur skal gangast undir frekara mat en í kjölfarið má hefja nýja meðferð, í næsta tíðahring, með stærri skömmtum en í þeim fyrri.

Þegar besta svörun hefur náðst skal gefa staka inndælingu með 250 míkróg af raðbrigða æðabelgsgónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 til allt að 10.000 a.e. af hCG 24 - 48 klst. eftir síðustu inndælingu með follítrópíni alfa. Mælt er með að sjúklingurinn hafi samfarir sama dag og daginn eftir hCG-gjöf. Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG (sjá kafla 4.4). Meðferð skal þá hafin að nýju í næsta tíðahring með lægri skammti en í þeim fyrri.

#### Konur sem eru í meðferð til að örva eggjastokkana til að framleiða mörg eggbú fyrir glasafrjóvgun eða annars konar tæknifrjóvgun

Algengt er að meðferð til að ná fram mörgum fullþroskuðum eggjum í senn sé hafin með 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa á dag, á 2. eða 3. degi tíðahrings. Meðferð er framhaldið þar til nægileg örvun eggbúa er tryggð (ákvarðað með mælingum á estrógenmagni í sermi og/eða ómskoðun) og skammtarnir stilltir af eftir svörun sjúklings, þó er sjaldan gefið meira en 450 a.e./dag. Að jafnaði fæst nægileg örvun eggbúa eftir u.þ.b. 10 daga meðferð (á bilinu 5 - 20 dagar).

Einum til tveimur sólarhringum eftir síðustu follítrópín alfa inndælinguna er gefin stök inndæling með 250 míkróg af r-hCG eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG til að ná fram fullum eggbúsþroska.

Til að ná fram stýrðri fækkun (down-regulation) er nú algengt að nota örva eða blokka gónadótrópín-losunarhormónsins (GnRH agonist/antagonist) til að bæla innræna aukningu á LH (LH surge) og til að stjórna styrk (tonic levels) LH. Algeng meðferð er sú að hefja gjöf follítrópíns alfa u.þ.b. 2 vikum eftir upphaf meðferðar með örvanum og samhliða meðferð haldið áfram þar til nægilegum eggbúsþroska er náð. Til dæmis eru gefnar 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa fyrstu 7 dagana eftir tveggja vikna meðferðina með örvanum. Skammturinn er síðan stilltur af í samræmi við svörun eggjastokkana.

Reynsla af glasafrjóvgun (IVF) bendir almennt til að árangur meðferðarinnar sé hinn sami í fyrstu fjórum tilraununum en dali smám saman eftir það.

#### Konur sem hafa ekki egglos vegna mikils skorts á LH og FSH

Hjá konum með skort á LH og FSH (kynkirtlavanseyting, hypogonadotrophic hypogonadism), er markmið meðferðar með follítrópíni alfa ásamt lútrópíni alfa að mynda stakt eggbú (Graafian follicle)

Þar sem eggfruman losnar út eftir hCG-gjöf. Gefa á follítrópín alfa daglega með inndælingu samhliða lútrópíni alfa. Þar sem þessir sjúklingar hafa tíðateppu og litla innræna estrógensytingu er hægt að hefja meðferð á hvaða tíma sem er.

Mælt er með að upphafsskammtur af lútrópíni alfa sé 75 a.e. daglega ásamt 75 - 150 a.e. af FSH. Meðferð ætti að sníða að svörun hvers sjúklings með mælingu á stærð eggbúa með ómskoðun eða estrógensvörun.

Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal viðeigandi skammtaáðlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. aukningu í hvert sinn. Það getur verið ásættanlegt að lengja örvunartímamann í hverjum hring í allt að 5 vikur.

Þegar besta svörun hefur náðst, skal gefa staka inndælingu með 250 míkrog af raðbrigða kóríogónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG gefin 24 - 48 klst. eftir síðustu gjöf follítrópíns alfa og lútrópíns alfa. Sjúklingnum er ráðlagt að hafa samfarir sama dag og næsta dag eftir hCG-gjöf.

Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Aðstoð við gulbúsfasa gæti komið til greina þar sem skortur á efnun með gulbúsvirkni (LH/hCG) eftir egglos gæti leitt til ótímabærrar bilunar á gulbúi.

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG. Meðferð ætti að hefja aftur í næsta hring með lægri skammti af FSH en var í síðasta hring.

#### Karlmenn með kynkirtlavanseytingu

Gefa skal 150 a.e. af follítrópíni alfa þrisvar í viku samhliða hCG í minnst 4 mánuði. Ef sjúklingurinn hefur ekki svarað meðferð að þessum tíma liðnum má framlengja samsettu meðferðina. Fyrirliggjandi klínískar rannsóknir benda til að nauðsynlegt geti verið að halda meðferðinni áfram í allt að 18 mánuði til að ná upp sæðismyndun.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá öldruðum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun follítrópíns alfa hjá öldruðum.

##### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun follítrópíns alfa eða lyfjahvörf þess skilgreind hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

##### Börn

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá börnum.

##### Lyfjagjöf

Bemfola er ætlað til notkunar undir húð. Fyrsta inndælingin með Bemfola skal fara fram undir eftirliti læknis. Sjúklingar skulu aðeins sjá um lyfjagjöf Bemfola sjálfir ef þeir eru nægilega öruggir með sig, hafa hlotið fullnægjandi þjálfun og hafa aðgang að leiðbeiningum sérfræðings.

Þar sem Bemfola áfylltur lyfjapenni með stökum skammti í rörlykju er aðeins ætlaður til einnar inndælingar skal gefa sjúklingum skýr fyrirmæli um að forðast að nota staka skammtinn á rangan hátt.

Finna má leiðbeiningar um lyfjagjöf með áfylltum lyfjapenna í kafla 6.6 og í fylgiseðli.

## **4.3 Frábendingar**

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- æxli í undirstúku eða heiladingli;
- stækkun eggjastokka og blöðrur á eggjastokkum sem ekki eru vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum;
- blæðingar af óþekktum uppruna í kvenlíffærum;
- krabbamein í eggjastokkum, legi eða brjóstum.

Ekki má nota follítrópín alfa þegar sýnt þykir að meðferðin beri ekki árangur, eins og t.d. þegar um er að ræða:

- bilun í eggjastokkum;
- missmíð á kynfærum, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bandvefsæxli í legi, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bilun í eistum

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá greinilega sérheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Follítrópín alfa er öflugt stýrihormón kynkirtla sem getur valdið vægum til miklum aukaverkunum og ættu því einungis lækna sem eru mjög vel að sér í vandamálum tengdum ófrjósemi og meðhöndlun hennar að ávísa því.

Meðferð með stýrihormónum kynkirtla krefst þess að lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk gefi sér nægan tíma og að til staðar sé viðunandi aðstaða til eftirlits. Til að tryggja árangursríka meðferð með follítrópíni alfa hjá konum þarf að fylgjast reglulega með viðbrögðum eggjastokka með ómskoðun, annað hvort eingöngu en helst samhliða mælingum á magni estradíóls í sermi. Það getur verið munur á svörun við FSH-gjöf milli sjúklinga, þar sem sumir sjúklingar svara FSH illa og aðrir óeðlilega vel. Nota skal lægsta skammt sem dugur til meðferðar bæði hjá körlum og konum.

##### Purpuraveiki (porphyria)

Fylgjast skal gaumgæfilega með sjúklingum með purpuraveiki eða fjölskyldusögu um purpuraveiki meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur. Ef slíkt ástand versnar eða kemur fram í fyrsta sinn getur þurft að hætta meðferð.

##### Meðferð hjá konum

Áður en meðferð hefst er nauðsynlegt að rannsaka ítarlega ástæður fyrir ófrjósemi parsins og athuga verður hvort meintar frábendingar þungunar séu fyrir hendi. Sérstaklega skal gæta að vanstarfsemi skjaldkirtils, barksteraskorti og aukningu á prólaktíni í blóði og meðhöndla með viðeigandi hætti.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð til örvunar eggbúsvaxtar, hvort sem um er að ræða konur sem ekki fá egglos eða við tæknifrjóvgun (ART), getur komið fram stækkun eggjastokka eða oförvun. Hægt er að minnka þessa áhættu með góðu eftirliti, með því að fylgja ráðlögðum skömmtum við follítrópín alfa meðferð og fylgja ráðleggingum um notkun. Til þess að geta metið rétt þroska eggbúa skal lækna hafa hlotið þjálfun í að meta niðurstöður viðeigandi rannsókna.

Í klínískum rannsóknum sást aukning á næmni eggjastokka fyrir follítrópíni alfa þegar það var gefið með lútrópíni alfa. Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal skammtaaðlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. hækkun í hvert sinn.

Enginn beinn samanburður hefur verið gerður á follítrópíni alfa/LH gagnvart hMG (human menopausal gonadotropin). Samanburður á eldri gögnum bendir til þess að tíðni eggloss sé svipuð þegar follítrópín alfa/LH er gefið og fæst við hMG.



### Oförvunarheilkenni eggjastokka (OHSS)

Búist er við nokkurri stækkun á eggjastokkum vegna örvunar þeirra. Þetta kemur oftast fram hjá konum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum og gengur oftast til baka án meðferðar.

Ólíkt slíkri stækkun eggjastokka er oförvunarheilkenni eggjastokka ástand sem getur haft misalvarlegar afleiðingar. Það lýsir sér með mikilli stækkun eggjastokka, háum gildum kynhormóna (sex steroids) í sermi og auknu gegndræpi í æðakerfi, sem getur valdið vökvasöfnun í kviðarholi, brjóstholi og, mjög sjaldan, gollurshúsi.

Vart getur orðið við eftirfarandi einkenni í alvarlegum tilfellum af oförvunarheilkenni eggjastokka: Kviðverki, þaninn kvið, mjög mikla stækkun eggjastokka, þyngdaraukningu, andnaud, þvagþurrð og einkenni frá meltingarvegi, þ.m.t. ógleði, uppköst og niðurgang. Skoðun getur leitt í ljós blóðþurrð, blóðstyrkt, ójafnvægi blóðsalta, skínuholsvökva, skínuholsblæðingu, fleiðruvökva, vökvasöfnun í fleiðruholi eða bráða öndunarerfiðleika. Örsjaldan geta fylgt alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka eggjastokksvindingur eða segarek, svo sem lungnasegarek, heilablóðfall eða hjartadrep.

Óháðir áhættuþættir fyrir oförvunarheilkenni eggjastokka eru hraðhækkandi eða há heildargildi estradíóls í sermi vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum (t.d. > 900 pg/ml eða > 3.300 pmól/l ef ekkert egglos er fyrir hendi; > 3.000 pg/ml eða > 11.000 pmól/l við tæknifrjóvgun), og mikill fjöldi eggbúa í vexti (t.d. > 3 eggbú ≥ 14 mm í þvermál ef ekkert egglos er fyrir hendi; ≥ 20 eggbú ≥ 12 mm í þvermál við tæknifrjóvgun).

Ef farið er eftir ráðleggingum um skammta og lyfjagjafaáætlun follítrópíns alfa getur það dregið úr hættu á oförvun eggjastokka (sjá kafla 4.2 og 4.8). Mælt er með eftirliti örvunarlota með ómskoðun og mælingum á estradíóli til að hægt sé að koma snemma auga á áhættuþætti.

Heimildir eru fyrir því að hCG gegni mikilvægu hlutverki við að hrinda af stað oförvunarheilkenni eggjastokka og að heilkennið kunni að verða alvarlegra og vara lengur ef þungun verður. Ef merki um oförvunarheilkenni eggjastokka koma fram, svo sem estradíól gildi í sermi > 5.500 pg/ml eða > 20.200 pmól/l og/eða ≥ 40 eggbú alls, er því mælt með að gefa ekki hCG og sjúklingi ráðlagt að hafa ekki samfarir eða nota viðeigandi getnaðarvarnir (smokka) í a.m.k. 4 daga. Oförvunarheilkenni eggjastokka getur þróast hratt (innan sólarhrings) eða á nokkrum dögum yfir í að verða alvarlegur kvilli. Það kemur oftast fram eftir að hormónameðferð er hætt og nær hámarki u.þ.b. sjö til tíu dögum eftir meðferð. Því er nauðsynlegt að fylgjast vel með sjúklingum í a.m.k. 2 vikur eftir hCG-gjöf.

Hægt er að minnka líkurnar á oförvun við tæknifrjóvgun með því að fjarlægja öll eggbúin fyrir egglos.

Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka lagast venjulega af sjálfu sér. Ef vart verður við alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er mælt með því að hætta gónadótrópínmeðferð ef hún stendur enn yfir, og leggja sjúklinginn inn og hefja viðeigandi meðhöndlun.

### Fjölburafungun

Hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggloss má búast við hærri tíðni fjölburafungana samanborið við náttúrulegan getnað. Tvíburar eru algengastir við fjölburagetnað. Fjölburafungun, einkum ef fósturin eru mörg, eykur áhættu fyrir móður og fóstur.

Til að minnka líkurnar á fjölburafungun er mælt með nákvæmu eftirliti með svörun eggjastokka.

Líkur á fjölburafungun við tæknifrjóvgun er í hlutfalli við fjölda og gæði þeirra fósturvísa sem komið er fyrir og aldur sjúklings.

Gera skal sjúklingunum grein fyrir líkunum á fjölburafæðingum áður en meðferð hefst.

### Fósturlát

Fósturlát eru tíðari hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggbúsvaxtar og eggloss eða

tæknifrjógungun en við venjulegan getnað.

#### Utanlegsþykkt

Líkur á utanlegsþykkt eru meiri hjá konum með sögu um sjúkdóma í eggjaleiðurum, hvort sem þungun á sér stað án utanaðkomandi aðstoðar eða í kjölfar frjósemis meðferðar. Tíðni utanlegsþykktar eftir tæknifrjógungun var hærri en almennt gerist.

#### Æxli í æxlunarferum

Það hafa verið skráð tilfelli um æxli í æxlunarferum, m.a. eggjastokkum, bæði góð- og illkynja, hjá konum sem hafa gengist undir margar meðferðir við ófrjósemi. Það er ekki staðfest hvort meðferð með gónadótrópíni eykur hættu á æxlisvexti í ófrjóum konum.

#### Meðfædd vansköpun

Algengi meðfæddrar vansköpunar eftir tæknifrjógungun er hugsanlega aðeins hærra en eftir náttúrulegan getnað. Þetta er talið vera vegna mismunandi eiginleika foreldra (aldur móður, eiginleikar sæðisfruma) og fjölburafungana.

#### Segarek

Hjá konum sem hafa nýlega verið með eða eru með segarekssjúkdóma eða konum með almennt þekkta áhættuþætti fyrir að fá segarek, svo sem að hafa áður fengið segarek eða segarek er í fjölskyldunni, getur meðferð með gónadótrópíni aukið enn frekar hættu á að slíkt versni eða komi fram. Hjá þessum konum þarf að veita og meta hag af gónadótrópín-gjöf á móti mögulegri áhættu. Hafa skal í huga að meðgangun sjálf og oförvunarheilkenni eggjastokka auka einnig hættu á segareki.

#### Meðferð hjá körlum

Hækkun á innrænu (endogenous) FSH-gildi bendir til bilunar í eistum. Slíkir sjúklingar bregðast ekki við meðferð með follítrópíni alfa/hCG. Ekki skal nota follítrópín alfa ef ekki er unnt að fá fram árangursríka svörun.

Mælt er með sæðisgreiningu 4 til 6 mánuðum eftir að meðferð hefst sem hluta af mati á viðbrögðunum.

#### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliða notkun follítrópíns alfa með öðrum lyfjum sem notuð eru til örvar eggloss (s.s. hCG, klómifen sítrat), getur eflt svörun eggjúanna, á meðan samhliða notkun GnRH-örva (agonist) eða -blokka (antagonist) til afnæmingar (desensitisation) heiladinguls getur valdið því að auka þurfi skammta follítrópíns alfa til að ná tilætlaðri svörun eggjastokka. Ekki hefur verið skýrt frá öðrum klínískum milliverkunum meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar ábendingar eru fyrir notkun follítrópíns alfa á meðgöngu. Upplýsingar um takmarkaðan fjölda útsetninga hjá þunguðum konum (innan við 300 þunganir) benda til þess að follítrópín alfa valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Ekki hefur orðið vart við vansköpunarvaldandi áhrif í dýratilraunum (sjá kafla 5.3). Ef útsetning verður á meðgöngu liggja ekki fyrir nægilegar klínískar upplýsingar til að útiloka vansköpunarvaldandi áhrif follítrópíns alfa.

#### Brjóstgjöf

Follítrópín alfa á ekki að gefa konum með barn á brjósti.

#### Frjósemi

Follítrópín alfa er ætlað til notkunar við ófrjósemi (sjá kafla 4.1).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Follítrópín alfa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru höfuðverkur, blöðrur á eggjastokkum og viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað).

Algengt var að tilkynnt væri um vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka og líta skal á það sem augljósa áhættu við örvunarferlið. Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er sjaldgæft (sjá kafla 4.4).

Segarek kemur örsjaldan fyrir (sjá kafla 4.4).

#### Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

#### Meðferð hjá konum

##### Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð og lost.

##### Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

##### Æðar

Koma örsjaldan fyrir: Segarek (bæði í tengslum við og ótengt oförvunarheilkenni eggjastokka)

##### Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir: Versnun á astma

##### Meltingarfæri

Algengar: Kviðverkur, þaninn kviður, óþægindi í kvið, ógleði, uppköst, niðurgangur

##### Æxlunarfæri og brjóst

Mjög algengar: Blöðrur á eggjastokkum

Algengar: Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum)

Sjaldgæfar: Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum) (sjá kafla 4.4)

Mjög sjaldgæfar: Fylgikvillar tengdir alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)

#### Meðferð hjá karlmonnum

##### Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð svo sem bráðaofnæmisviðbrögð og lost.

##### Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir: Versnun á astma

##### Húð og undirhúð

Algengar: Brymlabólur

##### Æxlunarfæri og brjóst

Algengar: Stækkuð karlmannsbrjóst, kólfsæðavíkkun (e. varicocele)

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)

##### Rannsóknaniðurstöður

Algengar: Þyngdaraukning

##### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Áhrif ofskömmunar með follítrópíni alfa eru ekki þekkt, en mögulegt er að oförvunarheilkenni eggjastokka komi fram (sjá kafla 4.4).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og lyf, sem hafa mótandi áhrif á kynfæri, gónadótrópín, ATC flokkur: G03GA05.

Bemfola er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru fáanlegar á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

### Lyfhrif

Mikilvægustu áhrif þess að sprauta inn FSH er myndun þroskaðra blöðrueggbúa hjá konum. Hjá konum sem ekki fá egglos er tilgangurinn með follítrópín alfa meðferðinni að mynda stakt þroskað blöðrueggjú sem losar egg eftir lyfjagjöf með hCG.

### Verkun og öryggi hjá konum

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar með innrænt (endogenous) LH-gildi í sermi  $< 1,2$  a.e./l, mælt á rannsóknastofu, skilgreindir með alvarlegan skort á FSH og LH. Þrátt fyrir það ætti að taka með í reikninginn að breytileiki er á milli LH-mælinga sem gerðar eru á mismunandi rannsóknastofum.

Í klínískum rannsóknum sem báru saman r-hFSH (follítrópín alfa) og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun (sjá töflu 1 hér fyrir neðan) og til að örva egglos var follítrópín alfa öflugra en FSH unnið úr þvagi hvað varðar lægri heildarskammt og styttri meðferðartíma sem þurfti til að koma af stað þroskun eggbúa.

Við tæknifrjóvgun leiddi notkun follítrópíns alfa í lægri heildarskömmtum og í styttri tíma en FSH unnið úr þvagi til þess að fleiri eggfrumur náðust.

Tafla 1: Niðurstöður úr rannsókn GF 8407 (rannsókn á slembiröðuðum sambærilegum hópum sem bar saman verkun og öryggi fyrir follítrópín alfa og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun)

	Follítrópín alfa (n = 130)	FSH unnið úr þvagi (n = 116)
Fjöldi eggfruma sem náðist	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nauðsynlegur fjöldi daga með FSH örvun	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Heildarskammtur af FSH (fjöldi lykja af FSH 75 a.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Þörf fyrir skammtahækkun (%)	56,2	85,3

Munurinn á milli hópanna tveggja var tölfræðilega marktækur ( $p < 0,05$ ) fyrir öll gildin.

### Verkun og öryggi hjá karlmönnum

Sé follítrópín alfa gefið samhliða hCG í a.m.k. 4 mánuði getur það örvað sæðismyndun hjá körlum sem skortir FSH.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Eftir gjöf í æð berst follítrópín alfa út í utanfrumuvökvann með helmingunartíma sem er u.þ.b. 2 klst. og helmingunartími brotthvarfs er um einn dagur. Dreifingarrúmmál í jafnvægi (steady state) er 10 l og heildar úthreinsun er 0,6 l/klst. Um 1/8 af hverjum skammti af follítrópíni alfa skilst út með þvagi.

Eftir gjöf undir húð er nýting um 70%. Eftir endurteknar lyfjagjafir safnast follítrópín alfa fyrir, allt að þrefalt, en síðan næst jafnvægi eftir 3 - 4 daga. Þó að konur hafi bælda innræna seytingu gónadótrópíns hefur verið sýnt fram á að follítrópín alfa örvar þroska eggbúa og steramyndun hjá konum, þrátt fyrir að LH-magn sé ekki mælanlegt.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni, umfram það sem kemur fram í öðrum köflum þessarar samantektar.

Vart varð minnkandi frjósemi hjá rottum sem fengu stóra skammta af follítrópíni alfa ( $\geq 40$  a.e./kg/dag) í lengri tíma.

Stórir skammtar ( $\geq 5$  a.e./kg/dag) af follítrópíni alfa leiddu til fækkunar á fjölda lífvænlegra fóstara án vansköpunar og goterfiðleika svipuðum þeim og menn hafa séð með gónadótrópín tengt tíðahvörfum (hMG) unnu úr þvagi. Þar sem þungun er frábending fyrir gjöf follítrópíns alfa hafa þessar upplýsingar takmarkaða klíníska þýðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Póloxamer 188  
Súkrósi  
Metíónín  
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat  
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat  
Fosfórsýra  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár  
Dæla skal lyfinu inn strax og umbúðir hafa verið rofnar.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Má ekki frjósa.

Geymsluþol lyfsins í órofnun umbúðum eftir að það hefur verið tekið úr kæli er allt að 3 mánuðir við eða undir  $25^{\circ}\text{C}$  en fleygja þarf lyfinu ef það hefur ekki verið notað í 3 mánuði eftir að það var tekið úr kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

1,5 ml rörlykju (gler af gerð I), með bullustoppa (halóbútýlgúmmí) og álhettuloki með gúmmífóðringu, samsett í áfylltum lyfjapenna.

Hver rörlykja inniheldur 0,25 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkningastærðir eru 1, 5 eða 10 áfylltir lyfjapennar, hverjum lyfjapenna fylgir ein einnota nál og sprittklútur. Nota þarf eina nál og einn sprittklút með lyfjapennanum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ekki skal nota lausnina ef hún inniheldur agnir eða er ekki tær.

Bemfola 150 a.e./0,25 ml er ekki útbúið á þann hátt að fjarlægja megi rörlykjuna.

Fargið notuðum lyfjapenna og nál strax eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Upplýsingar um notkun áfyllta lyfjapennans eru í fylgiseðli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27/03/2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Bemfola 225 a.e./0,375 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausninni inniheldur 600 a.e. (jafngildi 44 míkrogramma) af follítrópíni alfa\*. Hver áfylltur lyfjapenni gefur 225 a.e. (jafngildi 16,5 míkrogramma) í 0,375 ml.

\* raðbrigða FSH manna (recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)) framleitt með erfðatæknilegum aðferðum í eggfrumum kínverskra hamstra.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

pH-gildi lausnar er 6,7 - 7,3.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Hjá fullorðnum konum

- Ef egglos er ekki til staðar (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, PCOS) hjá konum sem hafa ekki svarað meðferð með klómífensítrati.
- Örvun margra eggþúa samtímis hjá konum við tæknifrjóvgun (assisted reproductive technologies, ART) eins og við glasafjrjóvgun (IVF), ísetningu kynfrumna í eggjaleiðara (gamete intra-fallopian transfer, GIFT) og ísetningu okfrumna í eggjaleiðara (zygote intra-fallopian transfer, ZIFT).
- Mælt er með follítrópíni alfa ásamt gulbúsörvandi hormóni (LH) til örvunar á eggþúsmyndun hjá konum þar sem mikill skortur er á LH og FSH. Í klínískum rannsóknum voru þessir sjúklingar skilgreindir ef innrænt (endogenous) LH gildi í sermi var < 1,2 a.e./l.

#### Hjá fullorðnum karlmönnum

- Follítrópín alfa er ætlað til örvunar sæðisframleiðslu hjá karlmönnum sem hafa meðfædda eða áunna kynkirtlavanseyingu samhliða meðferð með æðabelgskynhormónavaka manna (hCG).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera undir eftirliti sérfræðings í meðferð frjósemisraskana.

Sjúklingar þurfa að fá réttan fjölda lyfjapenna fyrir meðferðarlotuna og fræðslu í rétttri inndælingartækni.

#### Skammtar



Mælt er með sömu skömmtum fyrir follítrópín alfa og FSH unnu úr þvagi. Klínískt mat á follítrópíni alfa bendir til að dagskammtar, lyfjagjafir og meðferðareftirlit ætti ekki að vera öðruvísi en það sem notað er þegar lyf sem innihalda FSH unnið úr þvagi eru annars vegar. Mælt er með að farið sé eftir ráðlögðum upphafsskömmtum sem tilgreindir eru hér fyrir neðan.

Klínískar samanburðarrannsóknir sýna að sjúklingar þurfa að meðaltali lægri uppsafnaða skammta og meðferð í styttri tíma með follítrópíni alfa en FSH unnu úr þvagi. Því þykir viðeigandi að gefa lægri heildarskammta af follítrópíni alfa en venjulega eru notaðir af FSH unnu úr þvagi, ekki aðeins til að hámarka þroska eggbúa heldur einnig til að lágmarka hættu á óæskilegri oförvun eggjastokka (sjá kafla 5.1).

Konur sem hafa ekkert egglos (anovulation) (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum)

Gefa má follítrópín alfa til inndælingar daglega um nokkurt skeið. Hjá konum sem hafa tíðir ætti meðferð að hefjast innan 7 daga frá upphafi tíðahrings.

Algengt er að meðferð sé hafin með 75 - 150 a.e. af FSH daglega og skammtastærð síðan aukin um 37,5 a.e. eða 75 a.e. með 7 en helst 14 daga millibili, ef nauðsyn krefur til að ná fram nægilegri en ekki of mikilli svörun. Meðferð ætti að sníða að svörun einstakra sjúklinga samkvæmt eggbússtærð sem ákvörðuð er með ómskoðun og/eða estrógenseytingu. Hámarksdagsskammtur er venjulega ekki stærri en 225 a.e. af FSH. Ef sjúklingur sýnir ekki nægjanlega svörun eftir fjögurra vikna meðferð skal meðferð hætt og sjúklingur skal gangast undir frekara mat en í kjölfarið má hefja nýja meðferð, í næsta tíðahring, með stærri skömmtum en í þeim fyrri.

Þegar besta svörun hefur náðst skal gefa staka inndælingu með 250 míkróg af raðbrigða æðabelgsgónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 til allt að 10.000 a.e. af hCG 24 - 48 klst. eftir síðustu inndælingu með follítrópíni alfa. Mælt er með að sjúklingurinn hafi samfarir sama dag og daginn eftir hCG-gjöf. Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG (sjá kafla 4.4). Meðferð skal þá hafin að nýju í næsta tíðahring með lægri skammti en í þeim fyrri.

Konur sem eru í meðferð til að örva eggjastokkana til að framleiða mörg eggbú fyrir glasafjrjóvgun eða annars konar tæknifjrjóvgun

Algengt er að meðferð til að ná fram mörgum fullþroskuðum eggjum í senn sé hafin með 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa á dag, á 2. eða 3. degi tíðahrings. Meðferð er framhaldið þar til nægileg örvun eggbúa er tryggð (ákvarðað með mælingum á estrógenmagni í sermi og/eða ómskoðun) og skammtarnir stilltir af eftir svörun sjúklings, þó er sjaldan gefið meira en 450 a.e./dag. Að jafnaði fæst nægileg örvun eggbúa eftir u.þ.b. 10 daga meðferð (á bilinu 5 - 20 dagar).

Einum til tveimur sólarhringum eftir síðustu follítrópín alfa inndælinguna er gefin stök inndæling með 250 míkróg af r-hCG eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG til að ná fram fullum eggbúsþroska.

Til að ná fram stýrðri fækkun (down-regulation) er nú algengt að nota örva eða blokka gónadótrópín-losunarhormónsins (GnRH agonist/antagonist) til að bæla innræna aukningu á LH (LH surge) og til að stjórna styrk (tonic levels) LH. Algeng meðferð er sú að hefja gjöf follítrópíns alfa u.þ.b. 2 vikum eftir upphaf meðferðar með örvanum og samhliða meðferð haldið áfram þar til nægilegum eggbúsþroska er náð. Til dæmis eru gefnar 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa fyrstu 7 dagana eftir tveggja vikna meðferðina með örvanum. Skammturinn er síðan stilltur af í samræmi við svörun eggjastokkana.

Reynsla af glasafjrjóvgun (IVF) bendir almennt til að árangur meðferðarinnar sé hinn sami í fyrstu fjórum tilraununum en dali smám saman eftir það.

Konur sem hafa ekki egglos vegna mikils skorts á LH og FSH.

Hjá konum með skort á LH og FSH (kynkirtlavanseyting, hypogonadotrophic hypogonadism), er markmið meðferðar með follítrópíni alfa ásamt lútrópíni alfa að mynda stakt eggbú (Graafian follicle)

þar sem eggfruman losnar út eftir hCG-gjöf. Gefa á follítrópín alfa daglega með inndælingu samhliða lútrópíni alfa. Þar sem þessir sjúklingar hafa tíðateppu og litla innræna estrógensytingu er hægt að hefja meðferð á hvaða tíma sem er.

Mælt er með að upphafsskammtur af lútrópíni alfa sé 75 a.e. daglega ásamt 75 - 150 a.e. af FSH. Meðferð ætti að sníða að svörun hvers sjúklings með mælingu á stærð eggbúa með ómskoðun eða estrógensvörun.

Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal viðeigandi skammtaádlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. aukningu í hvert sinn. Það getur verið ásætlanlegt að lengja örvunartímamann í hverjum hring í allt að 5 vikur.

Þegar besta svörun hefur náðst, skal gefa staka inndælingu með 250 míkróg af raðbrigða kóríogónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG gefin 24 - 48 klst. eftir síðustu gjöf follítrópíns alfa og lútrópíns alfa. Sjúklingnum er ráðlagt að hafa samfarir sama dag og næsta dag eftir hCG gjöf.

Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Aðstoð við gulbúsfasa gæti komið til greina þar sem skortur á efnun með gulbúsvirkni (LH/hCG) eftir egglos gæti leitt til ótímabærrar bilunar á gulbúi.

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG. Meðferð ætti að hefja aftur í næsta hring með lægri skammti af FSH en var í síðasta hring.

#### Karlmenn með kynkirtlavanseytingu

Gefa skal 150 a.e. af follítrópíni alfa þrisvar í viku samhliða hCG í minnst 4 mánuði. Ef sjúklingurinn hefur ekki svarað meðferð að þessum tíma liðnum má framlengja samsettu meðferðina. Fyrirliggjandi klínískar rannsóknir benda til að nauðsynlegt geti verið að halda meðferðinni áfram í allt að 18 mánuði til að ná upp sæðismyndun.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá öldruðum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Bemfola hjá öldruðum.

##### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun lyfjahlvörf follítrópíns alfa eða lyfjahlvörf þess skilgreind hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

##### Börn

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá börnum.

##### Lyfjagjöf

Bemfola er ætlað til notkunar undir húð. Fyrsta inndælingin með Bemfola skal fara fram undir eftirliti læknis. Sjúklingar skulu aðeins sjá um lyfjagjöf Bemfola sjálfir ef þeir eru nægilega öruggir með sig, hafa hlotið fullnægjandi þjálfun og hafa aðgang að leiðbeiningum sérfræðings.

Þar sem Bemfola áfylltur lyfjapenni með stökum skammti í rörlykju er aðeins ætlaður til einnar inndælingar skal gefa sjúklingum skýr fyrirmæli um að forðast að nota staka skammtinn á rangan hátt.

Finna má leiðbeiningar um lyfjagjöf með áfylltum lyfjapenna í kafla 6.6 og í fylgiseðli.

## **4.3 Frábendingar**

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- æxli í undirstúku eða heiladingli;
- stækkun eggjastokka og blöðrur á eggjastokkum sem ekki eru vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum;
- blæðingar af óþekktum uppruna í kvenlíffærum;
- krabbamein í eggjastokkum, legi eða brjóstum.

Ekki má nota follítrópín alfa þegar sýnt þykir að meðferðin beri ekki árangur, eins og t.d. þegar um er að ræða:

- bilun í eggjastokkum;
- missmíð á kynfærum, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bandvefsæxli í legi, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bilun í eistum

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá greinilega sérheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Follítrópín alfa er öflugt stýrihormón kynkirtla sem getur valdið vægum til miklum aukaverkunum og ættu því einungis lækna sem eru mjög vel að sér í vandamálum tengdum ófrjósemi og meðhöndlun hennar að ávísa því.

Meðferð með stýrihormónum kynkirtla krefst þess að lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk gefi sér nægan tíma og að til staðar sé viðunandi aðstaða til eftirlits. Til að tryggja árangursríka meðferð með follítrópíni alfa hjá konum þarf að fylgjast reglulega með viðbrögðum eggjastokka með ómskoðun, annað hvort eingöngu en helst samhliða mælingum á magni estradíóls í sermi. Það getur verið munur á svörum við FSH-gjöf milli sjúklinga, þar sem sumir sjúklingar svara FSH illa og aðrir óeðlilega vel. Nota skal lægsta skammt sem dugur til meðferðar bæði hjá körlum og konum.

##### Purpuraveiki (porphyria)

Fylgjast skal gaumgæfilega með sjúklingum með purpuraveiki eða fjölskyldusögu um purpuraveiki meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur. Ef slíkt ástand versnar eða kemur fram í fyrsta sinn getur þurft að hætta meðferð.

##### Meðferð hjá konum

Áður en meðferð hefst er nauðsynlegt að rannsaka ítarlega ástæður fyrir ófrjósemi parsins með viðeigandi hætti og athuga verður hvort meintar frábendingar þungunar séu fyrir hendi. Sérstaklega skal gæta að vanstarfsemi skjaldkirtils, barksteraskorti og aukningu á prólaktíni í blóði og meðhöndla með viðeigandi hætti.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð til örvunar eggbúsvaxtar, hvort sem um er að ræða konur sem ekki fá egglos eða við tæknifrjóvgun (ART), getur komið fram stækkun eggjastokka eða oförvun. Hægt er að minnka þessa áhættu með góðu eftirliti, með því að fylgja ráðlögðum skömmtum við follítrópín alfa meðferð og fylgja ráðleggingum um notkun. Til þess að geta metið rétt þroska eggbúa skal lækna hafa hlotið þjálfun í að meta niðurstöður viðeigandi rannsókna.

Í klínískum rannsóknum sást aukning á næmni eggjastokka fyrir follítrópíni alfa þegar það er gefið með lútrópíni alfa. Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal skammtaaðlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. hækkun í hvert sinn.

Enginn beinn samanburður hefur verið gerður á follítrópíni alfa/LH gagnvart hMG (human menopausal gonadotropin). Samanburður á eldri gögnum bendir til þess að tíðni eggloss sé svipuð þegar follítrópín alfa/LH er gefið og fæst við hMG.

#### Oförvunarheilkenni eggjastokka (OHSS)

Búist er við nokkurri stækkun á eggjastokkum vegna örvunar þeirra. Þetta kemur oftast fram hjá konum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum og gengur oftast til baka án meðferðar.

Ólíkt slíkri stækkun eggjastokka er oförvunarheilkenni eggjastokka ástand sem getur haft misalvarlegar afleiðingar. Það lýsir sér með mikilli stækkun eggjastokka, háum gildum kynhormóna (sex steroids) í sermi og auknu gegndræpi í æðakerfi, sem getur valdið vökvasöfnun í kviðarholi, brjóstholi og, mjög sjaldan, gollurshúsi.

Vart getur orðið við eftirfarandi einkenni í alvarlegum tilfellum af oförvunarheilkenni eggjastokka: Kviðverki, þaninn kvið, mjög mikla stækkun eggjastokka, þyngdaraukningu, andnað, þvagþurrð og einkenni frá meltingarvegi, þ.m.t. ógleði, uppköst og niðurgang. Skoðun getur leitt í ljós blóðþurrð, blóðstyrkt, ójafnvægi blóðsalta, skínuholsvökva, skínuholsblæðingu, fleiðruvökva, vökvasöfnun í fleiðruholi eða bráða öndunarefðiþleika. Örsjaldan geta fylgt alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka eggjastokksvindingur eða segarek, svo sem lungnasegarek, heilablóðfall eða hjartadrep.

Óháðir áhættuþættir fyrir oförvunarheilkenni eggjastokka eru hraðhækkandi eða há heildargildi estradíóls í sermi vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum (t.d. > 900 pg/ml eða > 3.300 pmól/l ef ekkert egglos er fyrir hendi; > 3.000 pg/ml eða > 11.000 pmól/l við tæknifrjóvgun), og mikill fjöldi eggbúa í vexti (t.d. > 3 eggbú ≥ 14 mm í þvermál ef ekkert egglos er fyrir hendi; ≥ 20 eggbú ≥ 12 mm í þvermál við tæknifrjóvgun).

Ef farið er eftir ráðleggingum um skammta og lyfjagjafaáætlun follítrópíns alfa getur það dregið úr hættu á oförvun eggjastokka (sjá kafla 4.2 og 4.8). Mælt er með eftirliti örvunarlota með ómskoðun og mælingum á estradíóli til að hægt sé að koma snemma auga á áhættuþætti.

Heimildir eru fyrir því að hCG gegni mikilvægu hlutverki við að hrinda af stað oförvunarheilkenni eggjastokka og að heilkennið kunni að verða alvarlegra og vara lengur ef þungun verður. Ef merki um oförvunarheilkenni eggjastokka koma fram, svo sem estradíól-gildi í sermi > 5.500 pg/ml eða > 20.200 pmól/l og/eða ≥ 40 eggbú alls, er því mælt með að gefa ekki hCG og sjúklingi ráðlagt að hafa ekki samfarir eða nota viðeigandi getnaðarvarnir (smokka) í a.m.k. 4 daga. Oförvunarheilkenni eggjastokka getur þróast hratt (innan sólarhrings) eða á nokkrum dögum yfir í að verða alvarlegur kvilli. Það kemur oftast fram eftir að hormónameðferð er hætt og nær hámarki u.þ.b. sjö til tíu dögum eftir meðferð. Því er nauðsynlegt að fylgjast vel með sjúklingum í a.m.k. 2 vikur eftir hCG-gjöf.

Hægt er að minnka líkurnar á oförvun við tæknifrjóvgun með því að fjarlægja öll eggbúin fyrir egglos.

Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka lagast venjulega af sjálfu sér. Ef vart verður við alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er mælt með því að hætta gónadótrópínmeðferð ef hún stendur enn yfir, og leggja sjúklinginn inn og hefja viðeigandi meðhöndlun.

#### Fjölburafungun

Hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggloss má búast við hærri tíðni fjölburafungana samanborið við náttúrulegan getnað. Tvíburar eru algengastir við fjölburagetnað. Fjölburafungun, einkum ef fóstrin eru mörg, eykur áhættu fyrir móður og fóstur.

Til að minnka líkurnar á fjölburafungun er mælt með nákvæmu eftirliti með svörun eggjastokka.

Líkur á fjölburafungun við tæknifrjóvgun er í hlutfalli við fjölda og gæði þeirra fósturvísa sem komið er fyrir og aldur sjúklings.

Gera skal sjúklingunum grein fyrir líkunum á fjölburafæðingum áður en meðferð hefst.

### Fósturlát

Fósturlát eru tíðari hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggbúsvaxtar og eggloss eða tæknifrjóvgun en við venjulegan getnað.

### Utanlegsþykkt

Líkur á utanlegsþykkt eru meiri hjá konum með sögu um sjúkdóma í eggjaleiðurum, hvort sem þungun á sér stað án utanaðkomandi aðstoðar eða í kjölfar frjósemisméðferðar. Tíðni utanlegsþykktar eftir tæknifrjóvgun var hærri en almennt gerist.

### Æxli í æxlunarferum

Það hafa verið skráð tilfelli um æxli í æxlunarferum, m.a. eggjastokkum, bæði góð- og illkynja hjá konum sem hafa gengist undir margar meðferðir við ófrjósemi. Það er ekki staðfest hvort meðferð með gónadótrópíni eykur hættu á æxlisvexti í ófrjóum konum.

### Meðfædd vansköpun

Algengi meðfæddrar vansköpunar eftir tæknifrjóvgun er hugsanlega aðeins hærra en eftir náttúrulegan getnað. Þetta er talið vera vegna mismunandi eiginleika foreldra (aldur móður, eiginleikar sæðisfruma) og fjölburafungana.

### Segarek

Hjá konum sem hafa nýlega verið með eða eru með segarekssjúkdóma eða konum með almennt þekkta áhættuþætti fyrir að fá segarek, svo sem að hafa áður fengið segarek eða segarek er í fjölskyldunni, getur meðferð með gónadótrópíni aukið enn frekar hættu á að slíkt versni eða komi fram. Hjá þessum konum þarf að veita og meta hag af gónadótrópín-gjöf á móti mögulegri áhættu. Hafa skal í huga að meðgangan sjálf og oförvunarheilkenni eggjastokka auka einnig hættu á segareki.

### Meðferð hjá körlum

Hækkun á innrænu (endogenous) FSH-gildi bendir til bilunar í eistum. Slíkir sjúklingar bregðast ekki við meðferð með follítrópíni alfa/hCG. Ekki skal nota follítrópín alfa ef ekki er unnt að fá fram árangursríka svörun.

Mælt er með sæðisgreiningu 4 til 6 mánuðum eftir að meðferð hefst sem hluta af mati á viðbrögðunum.

### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliða notkun follítrópíns alfa með öðrum lyfjum sem notuð eru til örvunar eggloss (s.s. hCG, klómifen sítrat), getur eflt svörun eggbúanna, á meðan samhliða notkun GnRH-örva (agonist) eða -blokka (antagonist) til afnæmingar (desensitisation) heiladinguls getur valdið því að auka þurfi skammta follítrópíns alfa til að ná tilætlaðri svörun eggjastokka. Ekki hefur verið skýrt frá öðrum klínískum milliverkunum meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Engar ábendingar eru fyrir notkun follítrópíns alfa á meðgöngu. Upplýsingar um takmarkaðan fjölda útsetninga hjá þunguðum konum (innan við 300 þunganir) benda til þess að follítrópín alfa valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Ekki hefur orðið vart við vansköpunarvaldandi áhrif í dýratilraunum (sjá kafla 5.3). Ef útsetning verður á meðgöngu liggja ekki fyrir nægilegar klínískar upplýsingar til að útiloka vansköpunar-

valdandi áhrif follítrópíns alfa.

#### Brjóstagjöf

Follítrópín alfa á ekki að gefa konum með barn á brjósti.

#### Frjósemi

Follítrópín alfa er ætlað til notkunar við ófrjósemi (sjá kafla 4.1).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Follítrópín alfa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru höfuðverkur, blöðrur á eggjastokkum og viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað).

Alengt var að tilkynnt væri um vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka og líta skal á það sem augljósa áhættu við örvunarferlið. Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er sjaldgæft (sjá kafla 4.4).

Segarek kemur örsjaldan fyrir (sjá kafla 4.4).

#### Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

#### Meðferð hjá konum

##### Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð og lost.

##### Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

##### Æðar

Koma örsjaldan fyrir: Segarek (bæði í tengslum við og ótengt oförvunarheilkenni eggjastokka)

##### Öndunarferi, brjósthól og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir: Versnun á astma

##### Meltingarferi

Algengar: Kviðverkur, þaninn kviður, óþægindi í kvið, ógleði, uppköst, niðurgangur

##### Æxlunarferi og brjóst

Mjög algengar: Blöðrur á eggjastokkum

- Algengar: Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum)
- Sjaldgæfar: Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum) (sjá kafla 4.4)
- Mjög sjaldgæfar: Fylgikvillar tengdir alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

- Mjög algengar: Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)

#### Meðferð hjá karlmonnum

##### Ónæmiskerfi

- Koma örsjaldan fyrir: Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð svo sem bráðaofnæmisviðbrögð og lost.

##### Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

- Koma örsjaldan fyrir: Versnun á astma

##### Húð og undirhúð

- Algengar: Þrymlabólur

##### Æxlunarfæri og brjóst

- Algengar: Stækkuð karlmannsbrjóst, kólfsæðavíkkun (e. varicocele)

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

- Mjög algengar: Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)

##### Rannsóknaniðurstöður

- Algengar: Þyngdaraukning

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Áhrif ofskömmunar með follítrópinu alfa eru ekki þekkt, en mögulegt er að oförvunarheilkenni eggjastokka komi fram (sjá kafla 4.4).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og lyf, sem hafa mótandi áhrif á kynfæri, gónadótrópín, ATC flokkur: G03GA05.

Bemfola er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru fáanlegar á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

### Lyfhrif

Mikilvægustu áhrif þess að sprauta inn FSH er myndun þroskaðra blöðrueggbúa hjá konum. Hjá konum sem ekki fá egglos er tilgangurinn með follítrópín alfa meðferðinni að mynda stakt þroskað blöðrueggjú sem losar egg eftir lyfjagjöf með hCG.

### Verkun og öryggi hjá konum

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar með innrænt (endogenous) LH-gildi í sermi  $< 1,2$  a.e./l, mælt á rannsóknastofu, skilgreindir með alvarlegan skort á FSH og LH. Þrátt fyrir það ætti að taka með í reikninginn að breytileiki er á milli LH-mælinga sem gerðar eru á mismunandi rannsóknastofum.

Í klínískum rannsóknum sem báru saman r-hFSH (follítrópín alfa) og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun (sjá töflu 1 hér fyrir neðan) og til að örva egglos var follítrópín alfa öflugra en FSH unnið úr þvagi hvað varðar lægri heildarskammt og styttri meðferðartíma sem þurfti til að koma af stað þroskun eggbúa.

Við tæknifrjóvgun leiddi notkun follítrópíns alfa í lægri heildarskömmtum og í styttri tíma en FSH unnið úr þvagi til þess að fleiri eggfrumur náðust.

Tafla 1: Niðurstöður úr rannsókn GF 8407 (rannsókn á slembiröðuðum sambærilegum hópum sem bar saman verkun og öryggi fyrir follítrópín alfa og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun)

	Follítrópín alfa (n = 130)	FSH unnið úr þvagi (n = 116)
Fjöldi eggfruma sem náðist	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nauðsynlegur fjöldi daga með FSH örvun	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Heildarskammtur af FSH (fjöldi lykja af FSH 75 a.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Þörf fyrir skammtahækkun (%)	56,2	85,3

Munurinn á milli hópanna tveggja var tölfræðilega marktækur ( $p < 0,05$ ) fyrir öll gildin.

### Verkun og öryggi hjá karlmönnum

Sé follítrópín alfa gefið samhliða hCG í a.m.k. 4 mánuði getur það örvað sæðismyndun hjá körlum sem skortir FSH.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Eftir gjöf í æð berst follítrópín alfa út í utanfrumuvökvann með helmingunartíma sem er u.þ.b. 2 klst. og helmingunartími brotthvarfs er um einn dagur. Dreifingarrúmmál í jafnvægi (steady state) er 10 l og heildar úthreinsun er 0,6 l/klst. Um 1/8 af hverjum skammti af follítrópíni alfa skilst út með þvagi.

Eftir gjöf undir húð er nýting um 70%. Eftir endurteknar lyfjagjafir safnast follítrópín alfa fyrir, allt að þrefalt, en síðan næst jafnvægi eftir 3-4 daga. Þó að konur hafi bælda innræna seytingu gónadótrópíns hefur verið sýnt fram á að follítrópín alfa örvar þroska eggbúa og steramyndun hjá konum, þrátt fyrir að LH-magn sé ekki mælanlegt.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**



Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni, umfram það sem kemur fram í öðrum köflum þessarar samantektar.

Vart varð minnkandi frjósemi hjá rottum sem fengu stóra skammta af follítrópíni alfa ( $\geq 40$  a.e/kg/dag) í lengri tíma.

Stórir skammtar ( $\geq 5$  a.e./kg/dag) af follítrópíni alfa leiddu til fækkunar á fjölda lífvænlegra fóstura án vansköpunar og goterfiðleika svipuðum þeim og menn hafa séð með gónadótrópín tengt tíðahvörfum (hMG) unnu úr þvagi. Þar sem þungun er frábending fyrir gjöf follítrópíns alfa hafa þessar upplýsingar takmarkaða klíniska þýðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Póloxamer 188  
Súkrósi  
Metíónín  
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat  
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat  
Fosfórsýra  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár  
Dæla skal lyfinu inn strax og umbúðir hafa verið rofnar.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Má ekki frjósa.

Geymsluþol lyfsins í órofum umbúðum eftir að það hefur verið tekið úr kæli er allt að 3 mánuðir við eða undir  $25^{\circ}\text{C}$  en fleygja þarf lyfinu ef það hefur ekki verið notað í 3 mánuði eftir að það var tekið úr kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

1,5 ml rörlykja (gler af gerð I), með bullustoppa (halóbútýlgúmmí) og álhettuloki með gúmmífóðringu, samsett í áfylltum lyfjapenna.

Hver rörlykja inniheldur 0,375 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkningastærðir eru 1, 5 eða 10 áfylltir lyfjapennar, hverjum lyfjapenna fylgir ein einnota nál og sprittklútur. Nota þarf eina nál og einn sprittklút með lyfjapennanum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ekki skal nota lausnina ef hún inniheldur agnir eða er ekki tær.

Bemfola 225 a.e./0,375 ml er ekki útbúið á þann hátt að fjarlægja megi rörlykjuna.

Fargið notuðum lyfjapenna og nál strax eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Upplýsingar um notkun áfyllta lyfjapennans eru í fylgiseðli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27/03/2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Bemfola 300 a.e./0,50 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausninni inniheldur 600 a.e. (jafngildi 44 míkrogramma) af follítrópíni alfa\*. Hver áfylltur lyfjapenni gefur 300 a.e. (jafngildi 22 míkrogramma) í 0,5 ml.

\* raðbrigða FSH manna (recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)) framleitt með erfðatæknilegum aðferðum í eggfrumum kínerskra hamstra.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

pH-gildi lausnar er 6,7 - 7,3.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Hjá fullorðnum konum

- Ef egglos er ekki til staðar (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, PCOS) hjá konum sem hafa ekki svarað meðferð með klómífensítrati.
- Örvun margra eggbúa samtímis hjá konum við tæknifrjóvgun (assisted reproductive technologies, ART) eins og við glasafrjóvgun (IVF), ísetningu kynfrumna í eggjaleiðara (gamete intra-fallopian transfer, GIFT) og ísetningu okfrumna í eggjaleiðara (zygote intra-fallopian transfer, ZIFT).
- Mælt er með follítrópíni alfa ásamt gulbúsörvandi hormóni (LH) til örvunar á eggbúsmyndun hjá konum þar sem mikill skortur er á LH og FSH. Í klínískum rannsóknum voru þessir sjúklingar skilgreindir ef innrænt (endogenous) LH-gildi í sermi var < 1,2 a.e./l.

#### Hjá fullorðnum karlmönnum

- Follítrópín alfa er ætlað til örvunar sæðisframleiðslu hjá karlmönnum sem hafa meðfædda eða áunna kynkirtlavansýtingu samhliða meðferð með æðabelgskynhormónavaka manna (hCG).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera undir eftirliti sérfræðings í meðferð frjósemisraskana.

Sjúklingar þurfa að fá réttan fjölda lyfjapenna fyrir meðferðarlotuna og fræðslu í réttri inndælingartækni.

## Skammtar

Mælt er með sömu skömmtum fyrir follítrópín alfa og FSH unnu úr þvagi. Klínískt mat á follítrópíni alfa bendir til að dagskammtar, lyfjagjafir og meðferðareftirlit ætti ekki að vera öðruvísi en það sem notað er þegar lyf sem innihalda FSH unnið úr þvagi eru annars vegar. Mælt er með að farið sé eftir ráðlögðum upphafsskömmtum sem tilgreindir eru hér fyrir neðan.

Klínískar samanburðarrannsóknir sýna að sjúklingar þurfa að meðaltali lægri uppsafnaða skammta og meðferð í styttri tíma með follítrópíni alfa en FSH unnu úr þvagi. Því þykir viðeigandi að gefa lægri heildarskammta af follítrópíni alfa en venjulega eru notaðir af FSH unnu úr þvagi, ekki aðeins til að hámarka þroska eggbúa, heldur einnig til að lágmarka hættu á óæskilegri oförvun eggjastokka (sjá kafla 5.1).

### Konur sem hafa ekkert egglos (anovulation) (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum)

Gefa má follítrópín alfa til inndælingar daglega um nokkurt skeið. Hjá konum sem hafa tíðir ætti meðferð að hefjast innan 7 daga frá upphafi tíðahrings.

Algennt er að meðferð sé hafin með 75 - 150 a.e. af FSH daglega og skammtastærð síðan aukin um 37,5 a.e. eða 75 a.e. með 7 en helst 14 daga millibili, ef nauðsyn krefur til að ná fram nægilegri en ekki of mikilli svörun. Meðferð ætti að sníða að svörun einstakra sjúklinga samkvæmt eggbússtærð sem ákvörðuð er með ómskoðun og/eða estrógenseytingu. Hámarksdagskammtur er venjulega ekki stærri en 225 a.e. af FSH. Ef sjúklingur sýnir ekki nægjanlega svörun eftir fjögurra vikna meðferð skal meðferð hætt og sjúklingur skal gangast undir frekara mat en í kjölfarið má hefja nýja meðferð, í næsta tíðahring, með stærri skömmtum en í þeim fyrri.

Þegar besta svörun hefur náðst skal gefa staka inndælingu með 250 míkróg af raðbrigða æðabelgsgónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 til allt að 10.000 a.e. af hCG 24 - 48 klst. eftir síðustu inndælingu með follítrópíni alfa. Mælt er með að sjúklingurinn hafi samfarir sama dag og daginn eftir hCG-gjöf. Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG (sjá kafla 4.4). Meðferð skal þá hafin að nýju í næsta tíðahring með lægri skammti en í þeim fyrri.

### Konur sem eru í meðferð til að örva eggjastokkana til að framleiða mörg eggbú fyrir glasafrjógvun eða annars konar tæknifrjógvun

Algennt er að meðferð til að ná fram mörgum fullproskuðum eggjum í senn sé hafin með 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa á dag, á 2. eða 3. degi tíðahrings. Meðferð er framhaldið þar til nægileg örvun eggbúa er tryggð (ákvarðað með mælingum á estrógenmagni í sermi og/eða ómskoðun) og skammtarnir stilltir af eftir svörun sjúklings, þó er sjaldan gefið meira en 450 a.e./dag. Að jafnaði fæst nægileg örvun eggbúa eftir u.þ.b. 10 daga meðferð (á bilinu 5 - 20 dagar).

Einum til tveimur sólarhringum eftir síðustu follítrópín alfa inndælinguna er gefin stök inndæling með 250 míkróg af r-hCG eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG til að ná fram fullum eggbúsþroska.

Til að ná fram stýrðri fækkun (down-regulation) er nú algennt að nota örva eða blokka gónadótrópín-losunarhormónsins (GnRH agonist/antagonist) til að bæla innræna aukningu á LH (LH surge) og til að stjórna styrk (tonic levels) LH. Algeng meðferð er sú að hefja gjöf follítrópíns alfa u.þ.b. 2 vikum eftir upphaf meðferðar með örvanum og samhliða meðferð haldið áfram þar til nægilegum eggbúsþroska er náð. Til dæmis eru gefnar 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa fyrstu 7 dagana eftir tveggja vikna meðferðina með örvanum. Skammturinn er síðan stilltur af í samræmi við svörun eggjastokkana.

Reynsla af glasafrjógvun (IVF) bendir almennt til að árangur meðferðarinnar sé hinn sami í fyrstu fjórum tilraununum en dali smám saman eftir það.

### Konur sem hafa ekki egglos vegna mikils skorts á LH og FSH

Hjá konum með skort á LH og FSH (kynkirtlavanseying, hypogonadotrophic hypogonadism) er markmið meðferðar með follítrópíni alfa ásamt lútrópíni alfa að mynda stakt eggþú (Graafian follicle) þar sem eggfruman losnar út eftir hCG-gjöf. Gefa á follítrópín alfa daglega með inndælingu samhliða lútrópíni alfa. Þar sem þessir sjúklingar hafa tíðateppu og litla innræna estrógenseytingu er hægt að hefja meðferð á hvaða tíma sem er.

Mælt er með að upphafsskammtur af lútrópíni alfa sé 75 a.e. daglega ásamt 75 - 150 a.e. af FSH. Meðferð ætti að sníða að svörun hvers sjúklings með mælingu á stærð eggþúa með ómskoðun eða estrógen svörun.

Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal viðeigandi skammtaaðlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. aukningu í hvert sinn. Það getur verið ásættanlegt að lengja örvunartímamann í hverjum hring í allt að 5 vikur.

Þegar besta svörun hefur náðst, skal gefa staka inndælingu með 250 míkróg af raðbrigða kóríogónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG gefin 24 - 48 klst. eftir síðustu gjöf follítrópíns alfa og lútrópíns alfa. Sjúklingnum er ráðlagt að hafa samfarir sama dag og næsta dag eftir hCG-gjöf.

Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Aðstoð við gulbúsfasa gæti komið til greina þar sem skortur á efnun með gulbúsvirkni (LH/hCG) eftir egglos gæti leitt til ótímabærrar bilunar á gulbúi.

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG. Meðferð ætti að hefja aftur í næsta hring með lægri skammti af FSH en var í síðasta hring.

### Karlmenn með kynkirtlavanseyingu

Gefa skal 150 a.e. af follítrópíni alfa þrisvar í viku samhliða hCG í minnst 4 mánuði. Ef sjúklingurinn hefur ekki svarað meðferð að þessum tíma liðnum má framlengja samsettu meðferðina. Fyrirliggjandi klínískar rannsóknir benda til að nauðsynlegt geti verið að halda meðferðinni áfram í allt að 18 mánuði til að ná upp sæðismyndun.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Aldraðir

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá öldruðum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun follítrópíns alfa hjá öldruðum.

#### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun follítrópíns alfa eða lyfjahvörf þess skilgreind hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

#### Börn

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá börnum.

#### Lyfjagjöf

Bemfola er ætlað til notkunar undir húð. Fyrsta inndælingin með Bemfola skal fara fram undir eftirliti læknis. Sjúklingar skulu aðeins sjá um lyfjagjöf Bemfola sjálfir ef þeir eru nægilega öruggir með sig, hafa hlotið fullnægjandi þjálfun og hafa aðgang að leiðbeiningum sérfræðings.

Þar sem Bemfola áfylltur lyfjapenni með stökum skammti í rörlykju er aðeins ætlaður til einnar inndælingar skal gefa sjúklingum skýr fyrirmæli um að forðast að nota staka skammtinn á rangan hátt.

Finna má leiðbeiningar um lyfjagjöf með áfylltum lyfjapenna í kafla 6.6 og í fylgiseðli.

### 4.3 Frábendingar

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- æxli í undirstúku eða heiladingli;
- stækkun eggjastokka og blöðrur á eggjastokkum sem ekki eru vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum;
- blæðingar af óþekktum uppruna í kvenlíffærum;
- krabbamein í eggjastokkum, legi eða brjóstum.

Ekki má nota follítrópín alfa þegar sýnt þykir að meðferðin beri ekki árangur, eins og t.d. þegar um er að ræða:

- bilun í eggjastokkum;
- missmíð á kynfærum, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bandvefsæxli í legi, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bilun í eistum

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá greinilega sérheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Follítrópín alfa er öflugt stýrihormón kynkirtla sem getur valdið vægum til miklum aukaverkunum og ættu því einungis lækna sem eru mjög vel að sér í vandamálum tengdum ófrjósemi og meðhöndlun hennar að ávísa því.

Meðferð með stýrihormónum kynkirtla krefst þess að lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk gefi sér nægan tíma og að til staðar sé viðunandi aðstaða til eftirlits. Til að tryggja árangursríka meðferð með follítrópíni alfa hjá konum þarf að fylgjast reglulega með viðbrögðum eggjastokka með ómskoðun, annað hvort eingöngu en helst samhliða mælingum á magni estradíóls í sermi. Það getur verið munur á svörum við FSH-gjöf milli sjúklinga, þar sem sumir sjúklingar svara FSH illa og aðrir óeðlilega vel. Nota skal lægsta skammt sem dugur til meðferðar bæði hjá körlum og konum.

#### Purpuraveiki (porphyria)

Fylgjast skal gaumgæfilega með sjúklingum með purpuraveiki eða fjölskyldusögu um purpuraveiki meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur. Ef slíkt ástand versnar eða kemur fram í fyrsta sinn getur þurft að hætta meðferð.

#### Meðferð hjá konum

Áður en meðferð hefst er nauðsynlegt að rannsaka ítarlega ástæður fyrir ófrjósemi parsins með viðeigandi hætti og athuga verður hvort meintar frábendingar þungunar séu fyrir hendi. Sérstaklega skal gæta að vanstarfsemi skjaldkirtils, barksteraskorti og aukningu á prólaktíni í blóði og meðhöndla með viðeigandi hætti.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð til örvunar eggbúsvaxtar, hvort sem um er að ræða konur sem ekki fá egglos eða við tæknifrjóvgun (ART) getur komið fram stækkun eggjastokka eða oförvun. Hægt er að minnka þessa áhættu með góðu eftirliti, með því að fylgja ráðlögðum skömmtum við follítrópín alfa meðferð og fylgja ráðleggingum um notkun. Til þess að geta metið rétt þroska eggbúa skal lækna hafa hlotið þjálfun í að meta niðurstöður viðeigandi rannsókna.

Í klínískum rannsóknum sást aukning á næmni eggjastokka fyrir follítrópíni alfa þegar það var gefið með lútrópíni alfa. Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal skammtaaðlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. hækkun í hvert sinn.

Enginn beinn samanburður hefur verið gerður á follítrópíni alfa/LH gagnvart hMG (human menopausal gonadotropin). Samanburður á eldri gögnum bendir til þess að tíðni eggloss sé svipuð þegar follítrópín alfa/LH er gefið og fæst við hMG.

#### Oförvunarheilkenni eggjastokka (OHSS)

Búist er við nokkurri stækkun á eggjastokkum vegna örvunar þeirra. Þetta kemur oftast fram hjá konum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum og gengur oftast til baka án meðferðar.

Ólíkt slíkri stækkun eggjastokka er oförvunarheilkenni eggjastokka ástand sem getur haft misalvarlegar afleiðingar. Það lýsir sér með mikilli stækkun eggjastokka, háum gildum kynhormóna (sex steroids) í sermi og auknu gegndræpi í æðakerfi, sem getur valdið vökvasöfnun í kviðarholi, brjóstholi og, mjög sjaldan, gollurshúsi.

Vart getur orðið við eftirfarandi einkenni í alvarlegum tilfellum af oförvunarheilkenni eggjastokka: Kviðverki, þaninn kvið, mjög mikla stækkun eggjastokka, þyngdaraukningu, andnað, þvagþurrð og einkenni frá meltingarvegi, þ.m.t. ógleði, uppköst og niðurgang. Skoðun getur leitt í ljós blóðþurrð, blóðstyrkt, ójafnvægi blóðsalta, skínuholsvökva, skínuholsblæðingu, fleiðruvökva, vökvasöfnun í fleiðruholi eða bráða öndunarerfiðleika. Örsjaldan geta fylgt alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka eggjastokksvindingur eða segarek, svo sem lungnasegarek, heilablóðfall eða hjartadrep.

Óháðir áhættuþættir fyrir oförvunarheilkenni eggjastokka eru hraðhækkandi eða há heildargildi estradíóls í sermi vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum (t.d. > 900 pg/ml eða > 3.300 pmól/l ef ekkert egglos er fyrir hendi; > 3.000 pg/ml eða > 11.000 pmól/l við tæknifrjóvgun) og mikill fjöldi eggbúa í vexti (t.d. > 3 eggbú ≥ 14 mm í þvermál ef ekkert egglos er fyrir hendi; ≥ 20 eggbú ≥ 12 mm í þvermál við tæknifrjóvgun).

Ef farið er eftir ráðleggingum um skammta og lyfjagjafaáætlun follítrópíns alfa getur það dregið úr hættu á oförvun eggjastokka (sjá kafla 4.2 og 4.8). Mælt er með eftirliti örvunarlota með ómskoðun og mælingum á estradíóli til þess að hægt sé að koma snemma auga á áhættuþætti.

Heimildir eru fyrir því að hCG gegni mikilvægu hlutverki við að hrinda af stað oförvunarheilkenni eggjastokka og að heilkennið kunnir að verða alvarlegra og vara lengur ef þungun verður. Ef merki um oförvunarheilkenni eggjastokka koma fram, svo sem estradíól-gildi í sermi > 5.500 pg/ml eða > 20.200 pmól/l og/eða ≥ 40 eggbú alls, er því mælt með að gefa ekki hCG og sjúklingi ráðlagt að hafa ekki samfarir eða nota viðeigandi getnaðarvarnir (smokka) í a.m.k. 4 daga. Oförvunarheilkenni eggjastokka getur þróast hratt (innan sólarhrings) eða á nokkrum dögum yfir í að verða alvarlegur kvilli. Það kemur oftast fram eftir að hormónameðferð er hætt og nær hámarki u.þ.b. sjö til tíu dögum eftir meðferð. Því er nauðsynlegt að fylgjast vel með sjúklingum í a.m.k. 2 vikur eftir hCG-gjöf.

Hægt er að minnka líkurnar á oförvun við tæknifrjóvgun með því að fjarlægja öll eggbúin fyrir egglos.

Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka lagast venjulega af sjálfu sér. Ef vart verður við alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er mælt með því að hætta gónadótrópínmeðferð ef hún stendur enn yfir, og leggja sjúklinginn inn og hefja viðeigandi meðhöndlun.

#### Fjölburapungun

Hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggloss má búast við hærri tíðni fjölburapungana samanborið við náttúrulegan getnað. Tvíburar eru algengastir við fjölburagetnað. Fjölburapungun, einkum ef fóstrin eru mörg, eykur áhættu fyrir móður og fóstur.

Til að minnka líkurnar á fjölburapungun er mælt með nákvæmu eftirliti með svörun eggjastokka.

Líkur á fjölburafungun við tæknifrjóvgun eru í hlutfalli við fjölda og gæði þeirra fósturvísa sem komið er fyrir og aldur sjúklings.

Gera skal sjúklingunum grein fyrir líkunum á fjölburafæðingum áður en meðferð hefst.

#### Fósturlát

Fósturlát eru tíðari hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggbúsvaxtar og eggloss eða tæknifrjóvgun en við venjulegan getnað.

#### Utanlegsþykkt

Líkur á utanlegsþykkt eru meiri hjá konum með sögu um sjúkdóma í eggjaleiðurum, hvort sem þungun á sér stað án utanaðkomandi aðstoðar eða í kjölfar frjósemismeðferðar. Tíðni utanlegsþykktar eftir tæknifrjóvgun var hærri en almennt gerist.

#### Æxli í æxlunarfærum

Það hafa verið skráð tilfelli um æxli í æxlunarfærum, m.a. eggjastokkum, bæði góð- og illkynja hjá konum sem hafa gengist undir margar meðferðir við ófrjósemi. Það er ekki staðfest hvort meðferð með gónadótrópíni eykur hættu á æxlisvexti í ófrjóum konum.

#### Meðfædd vansköpun

Algengi meðfæddrar vansköpunar eftir tæknifrjóvgun er aðeins herra en eftir náttúrulegan getnað. Þetta er talið vera vegna mismunandi eiginleika foreldra (aldur móður, eiginleikar sæðisfruma) og fjölburafungana.

#### Segarek

Hjá konum sem hafa nýlega verið með eða eru með segarekssjúkdóma eða konum með almennt þekkt áhættuþætti fyrir að fá segarek, svo sem að hafa áður fengið segarek eða segarek er í fjölskyldunni, getur meðferð með gónadótrópíni aukið enn frekar hættu á að slíkt versni eða komi fram. Hjá þessum konum þarf að vega og meta hag af gónadótrópín-gjöf á móti mögulegri áhættu. Hafa skal í huga að meðgangan sjálf og oförvunarheilkenni eggjastokka auka einnig hættu á segareki.

#### Meðferð hjá körlum

Hækkun á innrænu (endogenous) FSH-gildi bendir til bilunar í eistum. Slíkir sjúklingar bregðast ekki við meðferð með follítrópíni alfa/hCG. Ekki skal nota follítrópín alfa ef ekki er unnt að fá fram árangursríka svörun.

Mælt er með sæðisgreiningu 4 til 6 mánuðum eftir að meðferð hefst sem hluta af mati á viðbrögðunum.

#### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliða notkun follítrópíns alfa með öðrum lyfjum sem notuð eru til örvunar eggloss (s.s. hCG, klómifen sítrat), getur eflt svörun eggbúanna, á meðan samhliða notkun GnRH-örva (agonist) eða -blokka (antagonist) til afnæmingar (desensitisation) heiladinguls getur valdið því að auka þurfi skammta follítrópíns alfa til að ná tilætlaðri svörun eggjastokka. Ekki hefur verið skýrt frá öðrum klínískum milliverkunum meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Meðganga

Engar ábendingar eru fyrir notkun follítrópíns alfa á meðgöngu. Upplýsingar um takmarkaðan fjölda útsetninga hjá þunguðum konum (innan við 300 þunganir) benda til þess að follítrópín alfa valdi



hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Ekki hefur orðið vart við vansköpunarvaldandi áhrif í dýratilraunum (sjá kafla 5.3). Ef útsetning verður á meðgöngu liggja ekki fyrir nægilegar klínískar upplýsingar til að útiloka vansköpunarvaldandi áhrif follítrópíns alfa.

#### Brjóstagjöf

Follítrópín alfa á ekki að gefa konum með barn á brjósti.

#### Frjósemi

Follítrópín alfa er ætlað til notkunar við ófrjósemi (sjá kafla 4.1).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Follítrópín alfa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru höfuðverkur, blóðrur á eggjastokkum og viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað).

Algengt var að tilkynnt væri um vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka og líta skal á það sem augljósa áhættu við örvunarferlið. Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er sjaldgæft (sjá kafla 4.4).

Segarek kemur örsjaldan fyrir (sjá kafla 4.4).

#### Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

#### Meðferð hjá konum

##### Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð og lost.

##### Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

##### Æðar

Koma örsjaldan fyrir: Segarek (bæði í tengslum við og ótengt oförvunarheilkenni eggjastokka)

##### Öndunarferi, brjósthól og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir: Versnun á astma

##### Meltingarferi

Algengar: Kviðverkur, þaninn kviður, óþægindi í kvið, ógleði, uppköst, niðurgangur

### Æxlunarfæri og brjóst

Mjög algengar:	Blöðrur á eggjastokkum
Algengar:	Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum)
Sjaldgæfar:	Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum) (sjá kafla 4.4)
Mjög sjaldgæfar:	Fylgikvillar tengdir alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)
----------------	--

### Meðferð hjá karlmonnum

#### Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir:	Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð svo sem bráðaofnæmisviðbrögð og lost.
-----------------------	--

### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir:	Versnun á astma
-----------------------	-----------------

### Húð og undirhúð

Algengar:	Þrymlabólur
-----------	-------------

### Æxlunarfæri og brjóst

Algengar:	Stækkuð karlmannsbrjóst, kólfsæðavíkkun (e. varicocele)
-----------	---

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)
----------------	--

### Rannsóknaniðurstöður

Algengar:	Þyngdaraukning
-----------	----------------

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Áhrif ofskömmunar með follítrópíni alfa eru ekki þekkt, en mögulegt er að oförvunarheilkenni eggjastokka komi fram (sjá kafla 4.4).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og lyf, sem hafa mótandi áhrif á kynfæri, gónadótrópín, ATC flokkur: G03GA05.

Bemfola er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru fáanlegar á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

#### Lyfhrif

Mikilvægustu áhrif þess að sprauta inn FSH er myndun þroskaðra blöðrueggþúa hjá konum. Hjá konum sem ekki fá egglos er tilgangurinn með follítrópín alfa meðferðinni að mynda stakt þroskað blöðrueggþú sem losar egg eftir lyfjagjöf með hCG.

#### Verkun og öryggi hjá konum

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar með innrænt (endogenous) LH-gildi í sermi < 1,2 a.e./l, mælt á rannsóknastofu, skilgreindir með alvarlegan skort á FSH og LH. Þrátt fyrir það ætti að taka með í reikninginn að breytileiki er á milli LH-mælinga sem gerðar eru á mismunandi rannsóknastofum.

Í klínískum rannsóknum sem báru saman r-hFSH (follítrópín alfa) og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun (sjá töflu 1 hér fyrir neðan) og til að örva egglos var follítrópín alfa öflugra en FSH unnið úr þvagi hvað varðar lægri heildarskammt og styttri meðferðartíma sem þurfti til að koma af stað þroskun eggþúa.

Við tæknifrjóvgun leiddi notkun follítrópíns alfa í lægri heildarskömmtum og í styttri tíma en FSH unnið úr þvagi til þess að fleiri eggfrumur náðust.

Tafla 1: Niðurstöður úr rannsókn GF 8407 (rannsókn á slembiröðuðum sambærilegum hópum sem bar saman verkun og öryggi fyrir follítrópín alfa og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun)

	Follítrópín alfa (n = 130)	FSH unnið úr þvagi (n = 116)
Fjöldi eggfruma sem náðist	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nauðsynlegur fjöldi daga með FSH örvun	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Heildarskammtur af FSH (fjöldi lykja af FSH 75 a.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Þörf fyrir skammtahækkun (%)	56,2	85,3

Munurinn á milli hópanna tveggja var tölfræðilega marktækur (p < 0,05) fyrir öll gildin.

#### Verkun og öryggi hjá karlmönnum

Sé follítrópín alfa gefið samhliða hCG í a.m.k. 4 mánuði getur það örvað sæðismyndun hjá körlum sem skortir FSH.

### 5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf í æð berst follítrópín alfa út í utanfrumuvökvann með helmingunartíma sem er u.þ.b. 2 klst. og helmingunartími brotthvarfs er um einn dagur. Dreifingarrúmmál í jafnvægi (steady state) er 10 l og heildar úthreinsun er 0,6 l/klst. Um 1/8 af hverjum skammti af follítrópíni alfa skilst út með þvagi.

Eftir gjöf undir húð er nýting um 70%. Eftir endurteknar lyfjagjafir safnast follítrópín alfa fyrir, allt að þrefalt, en síðan næst jafnvægi eftir 3-4 daga. Þó að konur hafi bælda innræna seytingu gónadótrópíns

hefur verið sýnt fram á að follítrópín alfa örvar þroska eggbúa og steramyndun hjá konum, þrátt fyrir að LH-magn sé ekki mælanlegt.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturveknum eftir staka og endurtekna skammta og eiturveknum á erfðæfni, umfram það sem kemur fram í öðrum köflum þessarar samantektar.

Vart varð minnkandi frjósemi hjá rottum, sem fengu stóra skammta af follítrópíni alfa ( $\geq 40$  a.e/kg/dag) í lengri tíma.

Stórir skammtar ( $\geq 5$  a.e./kg/dag) af follítrópíni alfa leiddu til fækkunar á fjölda lífvænlegra fóstura án vansköpunar og goterfiðleika svipuðum þeim og menn hafa séð með gónadótrópín tengt tíðahvörfum (hMG) unnu úr þvagi. Þar sem þungun er frábending fyrir gjöf follítrópíns alfa hafa þessar upplýsingar takmarkaða klíniska þýðingu.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Póloxamer 188  
Súkrósi  
Metiónín  
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat  
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat  
Fosfórsýra  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár  
Dæla skal lyfinu inn strax og umbúðir hafa verið rofnar.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymsluþol lyfsins í órofum umbúðum eftir að það hefur verið tekið úr kæli er allt að 3 mánuðir við eða undir 25°C en fleygja þarf lyfinu ef það hefur ekki verið notað í 3 mánuði eftir að það var tekið úr kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

1,5 ml rörlykja (gler af gerð I), með bullustoppa (halóbútýlgúmmí) og álhettuloki með gúmmífóðringu, samsett í áfylltum lyfjapenna.

Hver rörlykja inniheldur 0,5 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkningastærðir eru 1, 5 eða 10 áfylltir lyfjapennar, hverjum lyfjapenna fylgir ein einnota nál og sprittklútur. Nota þarf eina nál og einn sprittklút með lyfjapennanum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ekki skal nota lausnina ef hún inniheldur agnir eða er ekki tær.

Bemfola 300 a.e./0,50 ml er ekki útbúið á þann hátt að fjarlægja megi rörlykjuna.

Fargið notuðum lyfjapenna og nál strax eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Upplýsingar um notkun áfyllta lyfjapennans eru í fylgiseðli.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrói út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungverjaland

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27/03/2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Bemfola 450 a.e./0,75 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausninni inniheldur 600 a.e. (jafngildi 44 míkrogramma) af follítrópíni alfa\*. Hver áfylltur lyfjapenni gefur 450 a.e. (jafngildi 33 míkrogramma) í 0,75 ml.

\* raðbrigða FSH manna (recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)) framleitt með erfðataknilegum aðferðum í eggfrumum kínerskra hamstra, CH.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

pH-gildi lausnar er 6,7 - 7,3.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Hjá fullorðnum konum

- Ef egglos er ekki til staðar (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, PCOS) hjá konum sem hafa ekki svarað meðferð með klómífensítrati.
- Örvun margra eggbúa samtímis hjá konum við tæknifrjóvgun (assisted reproductive technologies; ART) eins og við glasafrjóvgun (IVF), ísetningu kynfrumna í eggjaleiðara (gamete intra-fallopian transfer, GIFT) og ísetningu okfrumna í eggjaleiðara (zygote intra-fallopian transfer, ZIFT).
- Mælt er með follítrópíni alfa ásamt gulbúsörvandi hormóni (LH) til örvunar á eggbúsmyndun hjá konum þar sem mikill skortur er á LH og FSH. Í klínískum rannsóknum voru þessir sjúklingar skilgreindir ef innrænt (endogenous) LH-gildi í sermi var < 1,2 a.e./l.

#### Hjá fullorðnum karlmönnum

- Follítrópín alfa er ætlað til örvunar sæðisframleiðslu hjá karlmönnum sem hafa meðfædda eða áunna kynkirtlavansýtingu samhliða meðferð með æðabelgskynhormónavaka manna.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera undir eftirliti sérfræðings í meðferð frjósemisraskana.

Sjúklingar þurfa að fá réttan fjölda lyfjapenna fyrir meðferðarlotuna og fræðslu í réttri inndælingartækni.

## Skammtar

Mælt er með sömu skömmtum fyrir follítrópín alfa og FSH unnu úr þvagi. Klínískt mat á follítrópíni alfa bendir til að dagskammtar, lyfjagjafir og meðferðareftirlit ætti ekki að vera öðruvísi en það sem notað er þegar lyf sem innihalda FSH unnið úr þvagi eru annars vegar. Mælt er með að farið sé eftir ráðlögðum upphafsskömmtum sem tilgreindir eru hér fyrir neðan.

Klínískar samanburðarrannsóknir sýna að sjúklingar þurfa að meðaltali lægri uppsafnaða skammta og meðferð í styttri tíma með follítrópíni alfa en FSH unnu úr þvagi. Því þykir viðeigandi að gefa lægri heildarskammta af follítrópíni alfa en venjulega eru notaðir af FSH unnu úr þvagi, ekki aðeins til að hámarka þroska eggbúa, heldur einnig til að lágmarka hættu á óæskilegri oförvun eggjastokka (sjá kafla 5.1).

### Konur sem hafa ekkert egglos (anovulation) (þ.m.t. fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum)

Gefa má follítrópín alfa til inndælingar daglega um nokkurt skeið. Hjá konum sem hafa tíðir ætti meðferð að hefjast innan 7 daga frá upphafi tíðahrings.

Algenzt er að meðferð sé hafin með 75 - 150 a.e. af FSH daglega og skammtastærð síðan aukin um 37,5 a.e. eða 75 a.e. með 7 en helst 14 daga millibili, ef nauðsyn krefur til að ná fram nægilegri en ekki of mikilli svörun. Meðferð ætti að sníða að svörun einstakra sjúklinga samkvæmt eggbússtærð sem ákvörðuð er með ómskoðun og/eða estrógenseytingu. Hámarksdagsskammtur er venjulega ekki stærri en 225 a.e. af FSH. Ef sjúklingur sýnir ekki nægjanlega svörun eftir fjögurra vikna meðferð skal meðferð hætt og sjúklingur skal gangast undir frekara mat en í kjölfarið má hefja nýja meðferð, í næsta tíðahring, með stærri skömmtum en í þeim fyrri.

Þegar besta svörun hefur náðst skal gefa staka inndælingu með 250 míkróg af raðbrigða æðabelgsgónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 til allt að 10.000 a.e. af hCG 24 - 48 klst. eftir síðustu inndælingu með follítrópíni alfa. Mælt er með að sjúklingurinn hafi samfarir sama dag og daginn eftir hCG-gjöf. Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG (sjá kafla 4.4). Meðferð skal þá hafin að nýju í næsta tíðahring með lægri skammti en í þeim fyrri.

### Konur sem eru í meðferð til að örva eggjastokkana til að framleiða mörg eggbú fyrir glasafrjógvun eða annars konar tæknifrjógvun

Algenzt er að meðferð til að ná fram mörgum fullproskuðum eggjum í senn sé hafin með 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa á dag, á 2. eða 3. degi tíðahrings. Meðferð er framhaldið þar til nægileg örvun eggbúa er tryggð (ákvarðað með mælingum á estrógenmagni í sermi og/eða ómskoðun) og skammtarnir stilltir af eftir svörun sjúklings, þó er sjaldan gefið meira en 450 a.e./dag. Að jafnaði fæst nægileg örvun eggbúa eftir u.þ.b. 10 daga meðferð (á bilinu 5 - 20 dagar).

Einum til tveimur sólarhringum eftir síðustu follítrópín alfa inndælinguna er gefin stök inndæling með 250 míkróg af r-hCG eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG til að ná fram fullum eggbúsþroska.

Til að ná fram stýrðri fækkun (down-regulation) er nú algenzt að nota örva eða blokka gónadótrópín-losunarhormónsins (GnRH agonist/antagonist) til að bæla innræna aukningu á LH (LH surge) og til að stjórna styrk (tonic levels) LH. Algeng meðferð er sú að hefja gjöf follítrópíns alfa u.þ.b. 2 vikum eftir upphaf meðferðar með örvanum og samhliða meðferð haldið áfram þar til nægilegum eggbúsþroska er náð. Til dæmis eru gefnar 150 - 225 a.e. af follítrópíni alfa fyrstu 7 dagana eftir tveggja vikna meðferðina með örvanum. Skammturinn er síðan stilltur af í samræmi við svörun eggjastokkana.

Reynsla af glasafrjógvun (IVF) bendir almennt til að árangur meðferðarinnar sé hinn sami í fyrstu fjórum tilraununum en dali smám saman eftir það.

### Konur sem hafa ekki egglos vegna mikils skorts á LH og FSH

Hjá konum með skort á LH og FSH (kynkirtlavanseyting, hypogonadotrophic hypogonadism) er markmið meðferðar með follítrópíni alfa ásamt lútrópíni alfa að mynda stakt eggbú (Graafian follicle) þar sem eggfruman losnar út eftir hCG-gjöf. Gefa á follítrópín alfa daglega með inndælingu samhliða lútrópíni alfa. Þar sem þessir sjúklingar hafa tíðateppu og litla innræna estrógenseytingu er hægt að hefja meðferð á hvaða tíma sem er.

Mælt er með að upphafsskammtur af lútrópíni alfa sé 75 a.e. daglega ásamt 75 - 150 a.e. af FSH. Meðferð ætti að sníða að svörun hvers sjúklings með mælingu á stærð eggbúa með ómskoðun eða estrógensvörun.

Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal viðeigandi skammtaaðlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. aukningu í hvert sinn. Það getur verið ásættanlegt að lengja örvunartímamann í hverjum hring í allt að 5 vikur.

Þegar besta svörun hefur náðst, skal gefa staka inndælingu með 250 míkróg af raðbrigða kóríogónadótrópíni alfa (r-hCG) eða frá 5.000 a.e. til allt að 10.000 a.e. af hCG gefin 24 - 48 klst. eftir síðustu gjöf follítrópíns alfa og lútrópíns alfa. Sjúklingnum er ráðlagt að hafa samfarir sama dag og næsta dag eftir hCG gjöf.

Annar kostur er að framkvæma tæknisæðingu (IUI).

Aðstoð við gulbúsfasa gæti komið til greina þar sem skortur á efnun með gulbúsvirkni (LH/hCG) eftir egglos gæti leitt til ótímabærrar bilunar á gulbúi.

Ef svörun er of mikil skal hætta meðferð og ekki gefa hCG. Meðferð ætti að hefja aftur í næsta hring með lægri skammti af FSH en var í síðasta hring.

### Karlmenn með kynkirtlavanseytingu

Gefa skal 150 a.e. af follítrópíni alfa þrisvar í viku samhliða hCG í minnst 4 mánuði. Ef sjúklingurinn hefur ekki svarað meðferð að þessum tíma liðnum má framlengja samsettu meðferðina. Fyrirliggjandi klínískar rannsóknir benda til að nauðsynlegt geti verið að halda meðferðinni áfram í allt að 18 mánuði til að ná upp sæðismyndun.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Aldraðir

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá öldruðum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun follítrópíns alfa hjá öldruðum.

#### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun follítrópíns alfa eða lyfjahvörf þess skilgreind hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

#### Börn

Notkun follítrópíns alfa á ekki við hjá börnum.

#### Lyfjagjöf

Bemfola er ætlað til notkunar undir húð. Fyrsta inndælingin með Bemfola skal fara fram undir eftirliti læknis. Sjúklingar skulu aðeins sjá um lyfjagjöf Bemfola sjálfir ef þeir eru nægilega öruggir með sig, hafa hlotið fullnægjandi þjálfun og hafa aðgang að leiðbeiningum sérfræðings.

Þar sem Bemfola áfylltur lyfjapenni með stökum skammti í rörlykju er aðeins ætlaður til einnar inndælingar skal gefa sjúklingum skýr fyrirmæli um að forðast að nota staka skammtinn á rangan hátt.



Finna má leiðbeiningar um lyfjagjöf með áfylltum lyfjapenna í kafla 6.6 og í fylgiseðli.

### 4.3 Frábendingar

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- æxli í undirstúku eða heiladingli;
- stækkun eggjastokka og blöðrur á eggjastokkum sem ekki eru vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum;
- blæðingar af óþekktum uppruna í kvenlíffærum;
- krabbamein í eggjastokkum, legi eða brjóstum.

Ekki má nota follítrópín alfa þegar sýnt þykir að meðferðin beri ekki árangur, eins og t.d. þegar um er að ræða:

- bilun í eggjastokkum;
- missmíð á kynfærum, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bandvefsæxli í legi, sem kemur í veg fyrir meðgöngu;
- bilun í eistum

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá greinilega sérheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Follítrópín alfa er öflugt stýrihormón kynkirtla sem getur valdið vægum til miklum aukaverkunum og ættu því einungis lækna sem eru mjög vel að sér í vandamálum tengdum ófrjósemi og meðhöndlun hennar að ávísa því.

Meðferð með stýrihormónum kynkirtla krefst þess að lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk gefi sér nægan tíma og að til staðar sé viðunandi aðstaða til eftirlits. Til að tryggja árangursríka meðferð með follítrópíni alfa hjá konum þarf að fylgjast reglulega með viðbrögðum eggjastokka með ómskoðun, annað hvort eingöngu en helst samhliða mælingum á magni estradíóls í sermi. Það getur verið munur á svörum við FSH-gjöf milli sjúklinga, þar sem sumir sjúklingar svara FSH illa og aðrir óeðlilega vel. Nota skal lægsta skammt sem dugur til meðferðar bæði hjá körlum og konum.

#### Purpuraveiki (porphyria)

Fylgjast skal gaumgæfilega með sjúklingum með purpuraveiki eða fjölskyldusögu um purpuraveiki meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur. Ef slíkt ástand versnar eða kemur fram í fyrsta sinn getur þurft að hætta meðferð.

#### Meðferð hjá konum

Áður en meðferð hefst er nauðsynlegt að rannsaka ítarlega ástæður fyrir ófrjósemi parsins með viðeigandi hætti og athuga verður hvort meintar frábendingar þungunar séu fyrir hendi. Sérstaklega skal gæta að vanstarfsemi skjaldkirtils, barksteraskorti og aukningu á prólaktíni í blóði og meðhöndla með viðeigandi hætti.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð til örvunar eggbúsvaxtar, hvort sem um er að ræða konur sem ekki fá egglos eða við tæknifrjóvgun (ART) getur komið fram stækkun eggjastokka eða oförvun. Hægt er að minnka þessa áhættu með góðu eftirliti, með því að fylgja ráðlögðum skömmtum við follítrópín alfa meðferð og fylgja ráðleggingum um notkun. Til þess að geta metið rétt þroska eggbúa skal lækna hafa hlotið þjálfun í að meta niðurstöður viðeigandi rannsókna.

Í klínískum rannsóknum sást aukning á næmni eggjastokka fyrir follítrópíni alfa þegar það var gefið með lútrópíni alfa. Sé talin þörf á aukningu á FSH-skammti skal skammtaaðlögun helst fara fram með 7 - 14 daga millibili og helst með 37,5 - 75 a.e. hækkun í hvert sinn.

Enginn beinn samanburður hefur verið gerður á follítrópíni alfa/LH gagnvart hMG (human menopausal gonadotropin). Samanburður á eldri gögnum bendir til þess að tíðni eggloss sé svipuð þegar follítrópín alfa/LH er gefið og fæst við hMG.

#### Oförvunarheilkenni eggjastokka (OHSS)

Búist er við nokkurri stækkun á eggjastokkum vegna örvunar þeirra. Þetta kemur oftast fram hjá konum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum og gengur oftast til baka án meðferðar.

Ólíkt slíkri stækkun eggjastokka er oförvunarheilkenni eggjastokka ástand sem getur haft misalvarlegar afleiðingar. Það lýsir sér með mikilli stækkun eggjastokka, háum gildum kynhormóna (sex steroids) í sermi og auknu gegndræpi í æðakerfi, sem getur valdið vökvasöfnun í kviðarholi, brjóstholi og, mjög sjaldan, gollurshúsi.

Vart getur orðið við eftirfarandi einkenni í alvarlegum tilfellum af oförvunarheilkenni eggjastokka: Kviðverki, þaninn kvið, mjög mikla stækkun eggjastokka, þyngdaraukningu, andnað, þvagþurrð og einkenni frá meltingarvegi, þ.m.t. ógleði, uppköst og niðurgang. Skoðun getur leitt í ljós blóðþurrð, blóðstyrkt, ójafnvægi blóðsalta, skínuholsvökva, skínuholsblæðingu, fleiðruvökva, vökvasöfnun í fleiðruholi eða bráða öndunarerfiðleika. Örsjaldan geta fylgt alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka eggjastokksvindingur eða segarek, svo sem lungnasegarek, heilablóðfall eða hjartadrep.

Óháðir áhættuþættir fyrir oförvunarheilkenni eggjastokka eru hraðhækkandi eða há heildargildi estradíóls í sermi vegna fjölblöðruheilkennis í eggjastokkum (t.d. > 900 pg/ml eða > 3.300 pmól/l ef ekkert egglos er fyrir hendi; > 3.000 pg/ml eða > 11.000 pmól/l við tæknifrjóvgun) og mikill fjöldi eggbúa í vexti (t.d. > 3 eggbú ≥ 14 mm í þvermál ef ekkert egglos er fyrir hendi; ≥ 20 eggbú ≥ 12 mm í þvermál við tæknifrjóvgun).

Ef farið er eftir ráðleggingum um skammta og lyfjagjafaáætlun follítrópíns alfa getur það dregið úr hættu á oförvun eggjastokka (sjá kafla 4.2 og 4.8). Mælt er með eftirliti örvunarlota með ómskoðun og mælingum á estradíóli til að hægt sé að koma snemma auga á áhættuþætti.

Heimildir eru fyrir því að hCG gegni mikilvægu hlutverki við að hrinda af stað oförvunarheilkenni eggjastokka og að heilkennið kunnir að verða alvarlegra og vara lengur ef þungun verður. Ef merki um oförvunarheilkenni eggjastokka koma fram, svo sem estradíól gildi í sermi > 5.500 pg/ml eða > 20.200 pmól/l og/eða ≥ 40 eggbú alls, er því mælt með að gefa ekki hCG og sjúklingi ráðlagt að hafa ekki samfarir eða nota viðeigandi getnaðarvarnir (smokka) í a.m.k. 4 daga. Oförvunarheilkenni eggjastokka getur þróast hratt (innan sólarhrings) eða á nokkrum dögum yfir í að verða alvarlegur kvilli. Það kemur oftast fram eftir að hormónameðferð er hætt og nær hámarki u.þ.b. sjö til tíu dögum eftir meðferð. Því er nauðsynlegt að fylgjast vel með sjúklingum í a.m.k. 2 vikur eftir hCG-gjöf.

Hægt er að minnka líkurnar á oförvun við tæknifrjóvgun með því að fjarlægja öll eggbúin fyrir egglos.

Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka lagast venjulega af sjálfu sér. Ef vart verður við alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er mælt með því að hætta gónadótrópínmeðferð ef hún stendur enn yfir, og leggja sjúklinginn inn og hefja viðeigandi meðhöndlun.

#### Fjölburapungun

Hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggloss má búast við hærri tíðni fjölburapungana samanborið við náttúrulegan getnað. Tvíburar eru algengastir við fjölburagetnað. Fjölburapungun, einkum ef fóstrin eru mörg, eykur áhættu fyrir móður og fóstur.

Til að minnka líkurnar á fjölburapungun er mælt með nákvæmu eftirliti með svörun eggjastokka.

Líkur á fjölburafungun við tæknifrjóvgun eru í hlutfalli við fjölda og gæði þeirra fósturvísa sem komið er fyrir og aldur sjúklings.

Gera skal sjúklingunum grein fyrir líkunum á fjölburafæðingum áður en meðferð hefst.

#### Fósturlát

Fósturlát eru tíðari hjá sjúklingum sem undirgangast meðferð til örvunar eggbúsvaxtar og eggloss eða tæknifrjóvgun en við venjulegan getnað.

#### Utanlegsþykkt

Líkur á utanlegsþykkt eru meiri hjá konum með sögu um sjúkdóma í eggjaleiðurum, hvort sem þungun á sér stað án utanaðkomandi aðstoðar eða í kjölfar frjósemismeðferðar. Tíðni utanlegsþykktar eftir tæknifrjóvgun var hærri en almennt gerist.

#### Æxli í æxlunarfærum

Það hafa verið skráð tilfelli um æxli í æxlunarfærum, m.a. eggjastokkum, bæði góð- og illkynja hjá konum sem hafa gengist undir margar meðferðir við ófrjósemi. Það er ekki staðfest hvort meðferð með gónadótrópíni eykur hættu á æxlisvexti í ófrjóum konum.

#### Meðfædd vansköpun

Algengi meðfæddrar vansköpunar eftir tæknifrjóvgun er aðeins herra en eftir náttúrulegan getnað. Þetta er talið vera vegna mismunandi eiginleika foreldra (aldur móður, eiginleikar sæðisfruma) og fjölburafungana.

#### Segarek

Hjá konum sem hafa nýlega verið með eða eru með segarekssjúkdóma eða konum með almennt þekkt áhættuþætti fyrir að fá segarek, svo sem að hafa áður fengið segarek eða segarek er í fjölskyldunni, getur meðferð með gónadótrópíni aukið enn frekar hættu á að slíkt versni eða komi fram. Hjá þessum konum þarf að veita og meta hag af gónadótrópín-gjöf á móti mögulegri áhættu. Hafa skal í huga að meðgangan sjálf og oförvunarheilkenni eggjastokka auka einnig hættu á segareki.

#### Meðferð hjá körlum

Hækkun á innrænu (endogenous) FSH-gildi bendir til bilunar í eistum. Slíkir sjúklingar bregðast ekki við meðferð með follítrópíni alfa/hCG. Ekki skal nota follítrópín alfa ef ekki er unnt að fá fram árangursríka svörun.

Mælt er með sæðisgreiningu 4 til 6 mánuðum eftir að meðferð hefst sem hluta af mati á viðbrögðunum.

#### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliða notkun follítrópíns alfa með öðrum lyfjum sem notuð eru til örvunar eggloss (s.s. hCG, klómifen sítrat), getur eflt svörun eggbúanna, á meðan samhliða notkun GnRH-örva (agonist) eða -blokka (antagonist) til afnæmingar (desensitisation) heiladinguls getur valdið því að auka þurfi skammta follítrópíns alfa til að ná tilætlaðri svörun eggjastokka. Ekki hefur verið skýrt frá öðrum klínískum milliverkunum meðan á meðferð með follítrópíni alfa stendur.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Meðganga

Engar ábendingar eru fyrir notkun follítrópíns alfa á meðgöngu. Upplýsingar um takmarkaðan fjölda útsetninga hjá þunguðum konum (innan við 300 þunganir) benda til þess að follítrópín alfa valdi

hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Ekki hefur orðið vart við vansköpunarvaldandi áhrif í dýratilraunum (sjá kafla 5.3). Ef útsetning verður á meðgöngu liggja ekki fyrir nægilegar klínískar upplýsingar til að útiloka vansköpunarvaldandi áhrif follítrópíns alfa.

#### Brjóstagjöf

Follítrópín alfa á ekki að gefa konum með barn á brjósti.

#### Frjósemi

Follítrópín alfa er ætlað til notkunar við ófrjósemi (sjá kafla 4.1).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Follítrópín alfa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru höfuðverkur, blóðrur á eggjastokkum og viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað).

Algengt var að tilkynnt væri um vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka og líta skal á það sem augljósa áhættu við örvunarferlið. Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka er sjaldgæft (sjá kafla 4.4).

Segarek kemur örsjaldan fyrir (sjá kafla 4.4).

#### Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

#### Meðferð hjá konum

##### Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð og lost.

##### Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

##### Æðar

Koma örsjaldan fyrir: Segarek (bæði í tengslum við og ótengt oförvunarheilkenni eggjastokka)

##### Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir: Versnun á astma

##### Meltingarfæri

Algengar: Kviðverkur, þaninn kviður, óþægindi í kvið, ógleði, uppköst, niðurgangur

### Æxlunarfæri og brjóst

Mjög algengar:	Blöðrur á eggjastokkum
Algengar:	Vægt eða í meðallagi alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum)
Sjaldgæfar:	Alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka (ásamt tengdum einkennum) (sjá kafla 4.4)
Mjög sjaldgæfar:	Fylgikvillar tengdir alvarlegu oförvunarheilkenni eggjastokka

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)
----------------	--

### Meðferð hjá karlmonnum

#### Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir:	Væg til alvarleg ofnæmisviðbrögð svo sem bráðaofnæmisviðbrögð og lost.
-----------------------	--

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir:	Versnun á astma
-----------------------	-----------------

#### Húð og undirhúð

Algengar:	Þrymlabólur
-----------	-------------

### Æxlunarfæri og brjóst

Algengar:	Stækkuð karlmannsbrjóst, kólfsæðavíkkun (e. varicocele)
-----------	---

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Viðbrögð á stungustað (t.d. verkir, roði, margúll, þroti og/eða erting á stungustað)
----------------	--

### Rannsóknaniðurstöður

Algengar:	Þyngdaraukning
-----------	----------------

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Áhrif ofskömmunar með follítrópíni alfa eru ekki þekkt, en mögulegt er að oförvunarheilkenni eggjastokka komi fram (sjá kafla 4.4).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og lyf, sem hafa mótandi áhrif á kynfæri, gónadótrópín, ATC flokkur: G03GA05.

Bemfola er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru fáanlegar á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

#### Lyfhrif

Mikilvægustu áhrif þess að sprauta inn FSH er myndun þroskaðra blöðrueggþúa hjá konum. Hjá konum sem ekki fá egglos er tilgangurinn með follítrópín alfa meðferðinni að mynda stakt þroskað blöðrueggþú sem losar egg eftir lyfjagjöf með hCG.

#### Verkun og öryggi hjá konum

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar með innrænt (endogenous) LH-gildi í sermi  $< 1,2$  a.e./l, mælt á rannsóknastofu, skilgreindir með alvarlegan skort á FSH og LH. Þrátt fyrir það ætti að taka með í reikninginn að breytileiki er á milli LH-mælinga sem gerðar eru á mismunandi rannsóknastofum.

Í klínískum rannsóknum sem báru saman r-hFSH (follítrópín alfa) og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun (sjá töflu 1 hér fyrir neðan) og til að örva egglos var follítrópín alfa öflugra en FSH unnið úr þvagi hvað varðar lægri heildarskammt og styttri meðferðartíma sem þurfti til að koma af stað þroskun eggþúa.

Við tæknifrjóvgun leiddi notkun follítrópíns alfa í lægri heildarskömmtum og í styttri tíma en FSH unnið úr þvagi til þess að fleiri eggfrumur náðust.

Tafla 1: Niðurstöður úr rannsókn GF 8407 (rannsókn á slembiröðuðum sambærilegum hópum sem bar saman verkun og öryggi fyrir follítrópín alfa og FSH unnið úr þvagi við tæknifrjóvgun)

	Follítrópín alfa (n = 130)	FSH unnið úr þvagi (n = 116)
Fjöldi eggfruma sem náðist	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nauðsynlegur fjöldi daga með FSH örvun	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Heildarskammtur af FSH (fjöldi lykja af FSH 75 a.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Þörf fyrir skammtahækkun (%)	56,2	85,3

Munurinn á milli hópanna tveggja var tölfræðilega marktækur ( $p < 0,05$ ) fyrir öll gildin.

#### Verkun og öryggi hjá karlmönnum

Sé follítrópín alfa gefið samhliða hCG í a.m.k. 4 mánuði getur það örvað sæðismyndun hjá körlum sem skortir FSH.

### 5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf í æð berst follítrópín alfa út í utanfrumuvökvann með helmingunartíma sem er u.þ.b. 2 klst. og helmingunartími brotthvarfs er um einn dagur. Dreifingarrúmmál í jafnvægi (steady state) er 10 l og heildar úthreinsun er 0,6 l/klst. Um 1/8 af hverjum skammti af follítrópíni alfa skilst út með þvagi.

Eftir gjöf undir húð er nýting um 70%. Eftir endurteknar lyfjagjafir safnast follítrópín alfa fyrir, allt að þrefalt, en síðan næst jafnvægi eftir 3 - 4 daga. Þó að konur hafi bælda innræna seytingu

gónadótrópíns hefur verið sýnt fram á að follítrópín alfa örvar þroska eggþúa og steramyndun hjá konum, þrátt fyrir að LH-magn sé ekki mælanlegt.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturveknum eftir staka og endurtekna skammta og eiturvekunum á erfðæfni, umfram það sem kemur fram í öðrum köflum þessarar samantektar.

Vart varð minnkandi frjósemi hjá rottum sem fengu stóra skammta af follítrópíni alfa ( $\geq 40$  a.e./kg/dag) í lengri tíma.

Stórir skammtar ( $\geq 5$  a.e./kg/dag) af follítrópíni alfa leiddu til fækkunar á fjölda lífvænlegra fóstura án vansköpunar og goterfiðleika svipuðum þeim og menn hafa séð með gónadótrópín tengt tíðahvörfum (hMG) unnu úr þvagi. Þar sem þungun er frábending fyrir gjöf follítrópíns alfa hafa þessar upplýsingar takmarkaða klíníska þýðingu.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Póloxamer 188  
Súkrósi  
Metiónín  
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat  
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat  
Fosfórsýra  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár  
Dæla skal lyfinu inn strax og umbúðir hafa verið rofnar.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Má ekki frjósa.

Geymsluþol lyfsins í órofnun umbúðum eftir að það hefur verið tekið úr kæli er allt að 3 mánuðir við eða undir  $25^{\circ}\text{C}$  en fleygja þarf lyfinu ef það hefur ekki verið notað í 3 mánuði eftir að það var tekið úr kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

1,5 ml rörlykja (gler af gerð I), með bullustoppa (halóbútýlgúmmí) og álhettuloki með gúmmífóðringu, samsett í áfylltum lyfjapenna..

Hver rörlykja inniheldur 0,75 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkningastærðir eru 1, 5 eða 10 áfylltir lyfjapennar, hverjum lyfjapenna fylgir ein einnota nál og sprittklútur. Nota þarf eina nál og einn sprittklút með lyfjapennanum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ekki skal nota lausnina ef hún inniheldur agnir eða er ekki tær.

Bemfola 450 a.e./0,75 ml er ekki útbúið á þann hátt að fjarlægja megi rörlykjuna.

Fargið notuðum lyfjapenna og nál strax eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Upplýsingar um notkun áfyllta lyfjapennans eru í fylgiseðli.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrói út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungverjaland

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27/03/2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG > FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH  
Donaustraße 99  
Klosterneuburg 3400  
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA MEÐ 1, 5 EÐA 10 ÁFYLLTUM LYFJAPENNUM

#### 1. HEITI LYFS

Bemfola 75 a.e./0,125 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
follítrópín alfa

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 75 a.e. af follítrópíni alfa, sem jafngilda 5,5 míkrogrömmum í 0,125 ml.  
Hver ml af lausn inniheldur 600 a.e. sem jafngildir 44 míkrogrömmum.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Póloxamer 188, súkrósi, metíónín, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat,  
fosfórsýra, og vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn 1 áfylltur lyfjapenni  
1 inndælingarnál  
1 sprittklútur

5 áfylltir lyfjapennar  
5 inndælingarnálar  
5 sprittklútar

10 áfylltir lyfjapennar  
10 inndælingarnálar  
10 sprittklútar

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Óopnað lyfið má geyma innan fyrningardagsetningarinnar í allt að 3 mánuði við eða undir 25° C án þess að vera sett aftur í kæli, en eftir það verður að farga lyfinu.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bemfola 75 a.e./0,125 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTUM LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

Bemfola 75 a.e./0,125 ml stungulyf  
follítrópín alfa  
s.c.

**2. LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,125 ml

**6. ANNAÐ**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA MEÐ 1, 5 EÐA 10 ÁFYLLTUM LYFJAPENNUM

#### 1. HEITI LYFS

Bemfola 150 a.e./0,25 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
follítrópín alfa

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 150 a.e. af follítrópíni alfa, sem jafngilda 11 míkrogrömmum í 0,25 ml.  
Hver ml af lausn inniheldur 600 a.e. sem jafngildir 44 míkrogrömmum.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Póloxamer 188, súkrósi, metíónín, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat,  
fosfórsýra, og vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

1 inndælingarnál

1 sprittklútur

5 áfylltir lyfjapennar

5 inndælingarnálar

5 sprittklútar

10 áfylltir lyfjapennar

10 inndælingarnálar

10 sprittklútar

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Óopnað lyfið má geyma innan fyrningardagsetningarinnar í allt að 3 mánuði við eða undir 25° C án þess að vera sett aftur í kæli, en eftir það verður að farga lyfinu.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bemfola 150 a.e./0,25 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTUM LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

Bemfola 150 a.e./0,25 ml stungulyf  
follítrópín alfa  
s.c.

**2. LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,25 ml

**6. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA MEÐ 1, 5 EÐA 10 ÁFYLLTUM LYFJAPENNUM

#### 1. HEITI LYFS

Bemfola 225 a.e./0,375 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
follítrópín alfa

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 225 a.e. af follítrópíni alfa, sem jafngilda 16,5 míkrogrömmum í  
0,375 ml. Hver ml af lausn inniheldur 600 a.e. sem jafngildir 44 míkrogrömmum.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Póloxamer 188, súkrósi, metíónín, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat,  
fosfórsýra, og vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

1 inndælingarnál

1 sprittklútur

5 áfylltir lyfjapennar

5 inndælingarnálar

5 sprittklútar

10 áfylltir lyfjapennar

10 inndælingarnálar

10 sprittklútar

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Óopnað lyfið má geyma innan fyrningardagsetningarinnar í allt að 3 mánuði við eða undir 25° C án þess að vera sett aftur í kæli, en eftir það verður að farga lyfinu.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bemfola 225 a.e./0,375 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTUM LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

Bemfola 225 a.e./0,375 ml stungulyf  
follítrópín alfa  
s.c.

**2. LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,375 ml

**6. ANNAD**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA MEÐ 1, 5 EÐA 10 ÁFYLLTUM LYFJAPENNUM

#### 1. HEITI LYFS

Bemfola 300 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
follítrópín alfa

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 300 a.e. af follítrópíni alfa, sem jafngilda 22 míkrogrömmum í 0,5 ml.  
Hver ml af lausn inniheldur 600 a.e. sem jafngildir 44 míkrogrömmum.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Póloxamer 188, súkrósi, metíónín, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat,  
fosfórsýra, og vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

1 inndælingarnál

1 sprittklútur

5 áfylltir lyfjapennar

5 inndælingarnálar

5 sprittklútar

10 áfylltir lyfjapennar

10 inndælingarnálar

10 sprittklútar

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Óopnað lyfið má geyma innan fyrningardagsetningarinnar í allt að 3 mánuði við eða undir 25° C án þess að vera sett aftur í kæli, en eftir það verður að farga lyfinu.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bemfola 300 a.e./0,5 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTUM LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

Bemfola 300 a.e./0,5 ml stungulyf  
follítrópín alfa  
s.c.

**2. LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,5 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA MEÐ 1, 5 EÐA 10 ÁFYLLTUM LYFJAPENNUM

#### 1. HEITI LYFS

Bemfola 450 a.e./0,75 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
follítrópín alfa

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 450 a.e. af follítrópíni alfa, sem jafngilda 33 míkrogrömmum í 0,75 ml.  
Hver ml af lausn inniheldur 600 a.e. sem jafngildir 44 míkrogrömmum.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Póloxamer 188, súkrósi, metíónín, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat,  
fosfórsýra, og vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

1 inndælingarnál

1 sprittklútur

5 áfylltir lyfjapennar

5 inndælingarnálar

5 sprittklútar

10 áfylltir lyfjapennar

10 inndælingarnálar

10 sprittklútar

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Óopnað lyfið má geyma innan fyrningardagsetningarinnar í allt að 3 mánuði við eða undir 25° C án þess að vera sett aftur í kæli, en eftir það verður að farga lyfinu.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bemfola 450 a.e./0,75 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTUM LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

Bemfola 450 a.e./0,75 ml stungulyf  
follítrópín alfa  
s.c.

**2. LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,75 ml

**6. ANNAÐ**



## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Bemfola 75 a.e./0,125 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**  
**Bemfola 150 a.e./0,25 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**  
**Bemfola 225 a.e./0,375 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**  
**Bemfola 300 a.e./0,50 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**  
**Bemfola 450 a.e./0,75 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**

follítrópín alfa

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bemfola og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bemfola
3. Hvernig nota á Bemfola
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bemfola
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Bemfola og við hverju það er notað

### Upplýsingar um Bemfola

Bemfola inniheldur virka efnið „follítrópín alfa“ sem er nánast eins og náttúrulegt hormón sem líkaminn framleiðir, svokallað „eggbússtýrishormón“ (FSH), og tilheyrir hópi hormóna sem nefnast „kynhormónakveikjur“ eða „gónadótrópín“. Gónadótrópín gegna mikilvægu hlutverki við æxlun og frjósemi. Hjá konum er FSH nauðsynlegt fyrir vöxt og þroska eggbúa í eggjastokkunum, þar sem eggfrumurnar finnast. Hjá karlmönnum er FSH nauðsynlegt fyrir sæðismyndun.

### Við hverju Bemfola er notað

**Hjá fullorðnum konum** er Bemfola notað:

- Til að hjálpa til við að losa egg úr eggjastokkum (egglos) hjá konum sem ekki geta haft egglos og hafa ekki svarað meðferð með lyfi sem nefnist „klómífensítrat“.
- Ásamt öðru lyfi er nefnist „lútrópín alfa“ („gulbúskveikja“ eða LH) til að hjálpa við að losa egg úr eggjastokkum (egglos) hjá konum sem ekki hafa egglos vegna þess að líkami þeirra framleiðir mjög lítið gónadótrópín (FSH og LH).
- Til þess að hjálpa til við að mynda þó nokkurn fjölda eggbúa (sem hvert inniheldur eitt egg) hjá konum sem gangast undir tæknifrjóvgun (ferli sem kann að hjálpa til við þungun) svo sem „glasafrjóvgun“ (IVF), „ísetningu kynfrumna í eggjaleiðara“ eða „ísetningu okfrumna í eggjaleiðara“.

**Hjá fullorðnum karlmönnum** er Bemfola notað:

- Ásamt öðru lyfi sem nefnist „æðabelgsgónadótrópín“ (hCG) til að örva sæðismyndun hjá karlmönnum sem eru ófrjóir vegna lítills magns tiltekinna hormóna.

## 2. Áður en byrjað er að nota Bemfola

Áður en meðferð hefst er nauðsynlegt að læknir sem hefur reynslu af meðferð frjósemisraskana sannreyni frjósemi þína og maka þíns.

### Ekki má nota Bemfola

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lyfjum sem innihalda FSH eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins sem talin eru upp í kafla 6.
- ef um er að ræða æxli í undirstúku eða heiladingli (hvort tveggja eru hlutar heilans).
- Ef þú ert **kona**:
  - með stækkaða eggjastokka eða vökvablöðrur á eggjastokkunum (blöðrur á eggjastokkum) af óþekktum uppruna.
  - með óútskýrða blæðingu frá leggöngum.
  - með krabbamein í eggjastokkum, legi eða brjóstum.
  - ef um er að ræða sjúkdóm sem útilokar eðlilega meðgöngu, svo sem bilun í eggjastokkum (ótímabær tíðahvörf) eða vansköpun á æxlunarfærum.
- Ef þú ert **karlmaður**:
  - með sködduð eistu sem ekki er hægt að lækna.

Notaðu ekki Bemfola ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar lyfið.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

#### Purpuraveiki (porphyria)

Láttu lækinn vita áður en meðferð hefst ef þú eða einhver fjölskyldumeðlimur er með purpuraveiki (skortur á getu til að brjóta niður porfyrín, kann að berast frá foreldrum til barna).

Láttu lækinn vita strax ef:

- húðin á þér verður viðkvæm og á það til að mynda blöðrur, einkum ef þú hefur verið mikið í sól og/eða
- þú ert með verki í maga, handleggjum eða fótleggjum.

Ef eitthvað af ofantöldu kemur fram er hugsanlegt að læknirinn mæli með að meðferðinni sé hætt.

#### Oförvunarheilkenni eggjastokka (OHSS)

Ef þú ert kona eykur þetta lyf hættuna á oförvunarheilkenni eggjastokka. Þetta er það ástand þegar eggbúiin þroskast um of og verða að stórum blöðrum. Ef þú færð verki í neðri hluta kviðar, þyngist hratt, finnur fyrir ógleði eða kastar upp eða ef þú átt erfitt með andardrátt skaltu ræða strax við lækinn sem mun hugsanlega segja þér að hætta að nota lyfið (sjá kafla 4).

Ef þú ert ekki með egglos og ef þú fylgir nákvæmlega lyfjagjafaráætlun og ráðlögðum skammti er hættan á oförvunarheilkenni eggjastokka minni. Sjaldan verður vart við alvarlegt oförvunarheilkenni eggjastokka við Bemfola-meðferð, nema lyfið sem er notað til að framkalla lokastig þroskunar eggbúa (sem inniheldur æðabelgsgónadótrópín, hCG), sé gefið. Ef þú ert við það að fá oförvunarheilkenni eggjastokka er ekki víst að læknirinn gefi þér hCG í þessari meðferðarlotu og hugsanlega verður þér sagt að stunda ekki kynlíf eða að nota smokka í minnst 4 daga.

#### Fjölburapunganir

Þegar þú notar Bemfola eru meiri líkur á því að þú verðir þunguð að fleiri en einu barni í einu („fjölburapungun“, einkum tvíburar) en ef getnaður hefði farið fram á náttúrulegan hátt. Fjölburapunganir geta haft í för með sér fylgikvilla fyrir þig og börnin. Þú getur dregið úr líkunum á fjölburapungun með því að nota rétta skammta af Bemfola á réttum tímum. Við tæknifrjóvgun tengjast líkur á fjölburapungun aldri þínum og gæðum og fjölda frjóvgaðra eggja eða fósturvísa sem komið er fyrir í líkama þínum.

#### Fósturlát

Við tæknifrjóvgun eða örvun eggjastokka til þess að framleiða egg er meiri hættan á fósturláti en almennt gerist hjá konum.

### Blóðstorkukvillar (segarek)

Ef þú hefur fyrir nokkru síðan eða nýlega fengið blóðtappa í fótlegg eða lungu, hjartaáfall eða heilablóðfall, eða ef slíkt hefur gerst í fjölskyldu þinni kannt þú að eiga frekari hættu á að þessir kvillar komi fram eða versni með Bemfola-meðferð.

### Karlmenn með of mikið FSH í blóðinu

Ef þú ert karlmaður kann of mikið FSH í blóðinu að vera merki um sködduð eistu. Bemfola virkar venjulega ekki ef þú ert haldinn þessum kvilla. Ef lækurinn ákveður að reyna meðferð með Bemfola er hugsanlegt að hann biðji þig um sæðissýni til greiningar 4 til 6 mánuðum eftir að meðferðin er hafin til þess að hafa eftirlit með meðferðinni.

### **Börn og unglingar**

Bemfola er ekki ætlað til notkunar fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Bemfola**

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Ef Bemfola er notað samhliða öðrum lyfjum sem aðstoða við egglos (s.s. hCG eða klómífensítrat) kann það að auka eggbússvörun.
- Ef Bemfola er notað samtímis örva eða blokka gónadótrópín-losunarhormóns (GnRH) (þessi lyf lækka gildi kynhormóna og stöðva egglos) er hugsanlegt að þú þurfir stærra skammt af Bemfola til þess að framleiða eggbú.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Ekki nota Bemfola ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki er búist við að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Bemfola inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Bemfola**

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Notkun lyfsins**

- Bemfola er ætlað til inndælingar rétt undir húð. Áfylltur lyfjapenni er aðeins notaður einu sinni og síðan skal honum fargað með öruggum hætti. Ekki skal nota lausnina ef hún inniheldur agnir eða er ekki tær.
- Fyrsta inndælingin af Bemfola skal fara fram undir eftirliti læknis.
- Lækurinn eða hjúkrunarfræðingur mun sýna þér hvernig nota á áfylltan Bemfola lyfjapenna til að sprauta lyfinu.
- Ef þú gefur þér Bemfola sjálf/ur skaltu lesa vandlega og fara eftir „Notkunarleiðbeiningum“. Þessar leiðbeiningar er að finna í lok fylgiseðils.

### **Hvað á að nota mikið**

Lækurinn mun ákveða hvað þú átt að nota mikið af lyfinu og hversu oft. Skammtarnir sem fram koma hér á eftir eru skráðir í alþjóðlegum einingum (a.e.) og millilítrum (ml).

## Konur

### Ef þú færð ekki egglos og hefur óreglulegar eða engar blæðingar

- Bemfola er venjulega gefið daglega.
- Ef blæðingar eru óreglulegar skal nota Bemfola á fyrstu 7 dögum tíðahingsins. Ef þú færð ekki blæðingar getur þú byrjað að nota lyfið hvaða dag sem það hentar.
- Venjulegur upphafsskammtur af Bemfola er 75 til 150 a.e. (0,12 til 0,25 ml) á hverjum degi.
- Auka má skammtinn af Bemfola á 7 eða 14 daga fresti um 37,5 til 75 a.e. þar til æskileg svörun kemur fram eða þar til lækurinn segir þér að hætta, sjá hér á eftir.
- Hámarks dagskammtur af Bemfola er venjulega ekki stærri en 225 a.e. (0,375 ml).
- Þegar tilætluð svörun næst færð þú staka inndælingu með 250 míkrogrömmum af „raðbrigða hCG“ (r-hCG, hCG sem er framleitt á rannsóknarstofu með sérstakri erfðatækni) eða 5.000 til 10.000 a.e. af hCG, 24 til 48 klst. eftir síðustu inndælingu af Bemfola. Best er að hafa kynmök sama dag og hCG inndælingin er gefin og daginn eftir.

Ef lækurinn verður ekki var við tilætlaða svörun eftir 4 vikur verður þeirri meðferðarlotu með Bemfola hætt. Í næstu meðferðarlotu mun lækurinn gefa þér stærri upphafsskammt af Bemfola en áður.

Ef líkaminn bregst of hart við verður meðferðinni hætt og þú munt ekki fá hCG (sjá kafla 2, oförvunarheilkenni eggjastokka). Í næstu meðferðarlotu gefur lækurinn þér minni skammt af Bemfola en áður.

### Ef þú færð ekki egglos, hefur engar blæðingar og hefur verið greind með mjög lág FSH og LH hormónagildi.

- Venjulegur upphafsskammtur af Bemfola er 75 til 150 a.e. (0,12 til 0,25 ml) ásamt 75 a.e. (0,12 ml) af lútrópíni alfa.
- Þú færð þessi tvö lyf á hverjum degi í allt að fimm vikur.
- Auka má skammtinn af Bemfola á 7 eða 14 daga fresti um 37,5 til 75 a.e. þar til æskileg svörun kemur fram.
- Þegar tilætluð svörun næst færð þú staka inndælingu með 250 míkrogrömmum af „raðbrigða hCG“ (r-hCG, hCG sem er framleitt á rannsóknarstofu með sérstakri erfðatækni) eða 5.000 til 10.000 a.e. af hCG, 24 til 48 klst. eftir síðustu inndælingu af Bemfola og lútrópíni alfa. Best er að hafa kynmök sama dag og hCG inndælingin er gefin og daginn eftir. Annar kostur er að framkvæma frjóvgun í legi með því að setja sæði inn í legið.

Ef lækurinn verður ekki var við tilætlaða svörun eftir 5 vikur verður þeirri meðferðarlotu með Bemfola hætt. Í næstu meðferðarlotu gefur lækurinn þér stærri upphafsskammt af Bemfola en áður.

Ef líkaminn bregst of hart við verður meðferðinni hætt og þú færð ekki hCG (sjá kafla 2 Oförvunarheilkenni eggjastokka). Í næstu meðferðarlotu gefur lækurinn þér minni skammt af Bemfola en áður.

### Ef þú þarft að framleiða fleiri egg fyrir söfnun fyrir tæknifrjóvgun

- Venjulegur upphafsskammtur af Bemfola er 150 til 225 a.e. (0,25 til 0,37 ml) á dag frá 2. eða 3. degi meðferðarlotunnar.
- Auka má Bemfola skammt, byggt á svörun þinni. Hámarks dagsskammtur er 450 a.e. (0,75 ml).
- Meðferð er haldið áfram þar til egginn hafa þroskast upp að tilætluðu marki. Það tekur venjulega um 10 daga en getur tekið á bilinu 5 til 20 daga. Lækurinn styðst við blóðrannsóknir og/eða ómskoðunartæki til þess að fylgjast með því.
- Þegar egginn eru tilbúin verður gefin ein 250 míkrogramma sprauta af „raðbrigða hCG“ (r-hCG, hCG sem framleitt er á rannsóknarstofu með sérstakri erfðatækni) eða 5.000 til 10.000

a.e. af hCG, 24 til 48 klst. eftir síðustu inndælingu af Bemfola. Þetta undirbýr egginn fyrir söfnun.

Í öðrum tilvikum er hugsanlegt að læknirinn byrji á því að hindra egglos með notkun örva eða blokka gónadótrópín-losunarhormóns (GnRH). Síðan er notkun Bemfola hafin u.þ.b. tveimur vikum eftir upphaf meðferðar með örva. Síðan eru bæði Bemfola og GnRH-örvi gefin þar til eggbúin þroskast á tilætlaðan hátt. Sem dæmi má nefna að eftir tveggja vikna meðferð með GnRH-örva eru 150 til 225 a.e. af Bemfola gefnar í 7 daga. Skammturinn er svo aðlagður í samræmi við svörun eggjastokkanna. Þegar GnRH-blokki er notaður er hann gefinn frá 5. eða 6. degi meðferðar með Bemfola og gjöf haldið áfram þar til egglosi er komið af stað.

### **Karlmenn**

- Venjulegur skammtur af Bemfola er 150 a.e. (0,25 ml) ásamt hCG.
- Þú munt nota þessi tvö lyf þrisvar í viku í a.m.k. 4 mánuði.
- Ef þú hefur ekki svarað meðferð eftir 4 mánuði kann læknirinn að leggja til að þú haldir áfram að taka þessi tvö lyf í a.m.k. 18 mánuði.

### **Ef notaður er stærri skammtur af Bemfola en mælt er fyrir um**

Áhrif þess að taka of mikið af Bemfola eru ekki þekkt. Engu að síður er hætt við oförvunarheilkenni eggjastokka eins og lýst er í kafla 4. Þó kemur oförvunarheilkenni eggjastokka aðeins fram sé hCG einnig gefið (sjá kafla 2, oförvunarheilkenni eggjastokka).

### **Ef gleymist að nota Bemfola**

Ef gleymist að nota Bemfola á ekki að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Talaðu við lækinn um leið og þú tekur eftir að þú hafir gleymt skammti.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### Alvarlegar aukaverkanir hjá konum

- Verkir í neðri hluta kviðar auk ógleði eða uppkasta geta verið einkenni oförvunarheilkennis eggjastokka. Þetta kann að gefa til kynna að eggjastokkarnir hafi svarað meðferð um of og að stórar blöðrur hafi myndast á eggjastokkunum (sjá einnig kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Þessi aukaverkun er algeng (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Oförvunarheilkenni eggjastokka getur orðið alvarlegt, samfara áberandi stórum eggjastokkum, minni þvagframleiðslu, þyngdaraukningu, öndunarerfiðleikum og/eða hugsanlegri vökvásöfnun í kvið eða brjóstholi. Þessi aukaverkun er sjaldgæf (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Fylgikvillar oförvunarheilkennis eggjastokka, svo sem vindingur á eggjastokkum eða segamyndun, koma mjög sjaldan fram (kann að koma fyrir hjá 1 af hverjum 1000 einstaklingum).
- Örsjaldan getur orðið vart við alvarlega fylgikvilla tengda segamyndun (segarek), stundum óháð oförvunarheilkenni eggjastokka (kann að hafa áhrif á 1 af hverjum 10.000 einstaklingum). Það getur valdið brjóstverk, mæði, heilablóðfalli eða hjartaáfalli (sjá einnig í kafla 2, „Blóðstorkukvillar“).

### Alvarlegar aukaverkanir hjá karlmönnum og konum

- Ofnæmisviðbrögð á borð við útbrot, roða í húð, ofsakláða, þrota í andliti ásamt öndunarerfiðleikum reynast stundum alvarleg. Þessi aukaverkun kemur örsjaldan fyrir.

Ef þú tekur eftir einhverjum af ofantöldum aukaverkunum skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn sem kann að segja þér að hætta notkun Bemfola.

### Aðrar aukaverkanir hjá konum

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Vökvablöðrur á eggjastokkum (eggjastokkablöðrur)
- Höfuðverkur
- Staðbundin viðbrögð á stungustað, svo sem verkir, roði, mar, þroti og/eða erting

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Kviðverkir
- Ógleði, uppköst, niðurgangur, magakrampi og uppþemba

Koma örsjaldan fyrir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Ofnæmisviðbrögð, svo sem útbrot, húðroði, kláði, þroti í andliti ásamt öndunarerfiðleikum, kunna að koma fyrir. Þessi viðbrögð reynast stundum alvarleg.
- Astmi kann að versna

### Aðrar aukaverkanir hjá körlum

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Staðbundin viðbrögð á stungustað, svo sem verkir, roði, mar, þroti og/eða erting.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í æðum ofan við og bak við eistu (kólfsæðavíkkun).
- Vöxtur brjósta, þrymlabólur eða þyngdaraukning.

Koma örsjaldan fyrir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Ofnæmisviðbrögð, svo sem útbrot, húðroði, kláði, þroti í andliti ásamt öndunarerfiðleikum, kunna að koma fyrir. Þessi viðbrögð reynast stundum alvarleg.
- Astmi kann að versna.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Bemfola

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða og öskju lyfjapennans á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluþol pennans utan kælis í órofnun umbúðum er allt að 3 mánuðir við eða undir 25°C. Ekki má setja pennann aftur í kæli og fleygja þarf honum ef hann hefur verið utan kælis lengur en 3 mánuði.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnileg merki um að það hafi skemmst, ef vökvinn inniheldur agnir eða er ekki tær.

Lyfinu skal sprautað inn um leið og umbúðir hafa verið rofnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Bemfola inniheldur

- Virka innihaldsefnið er follítrópín alfa.
- Bemfola 75 a.e./0,125 ml: Í hverri rörlykju eru 75 a.e. (samsvarar 5,5 míkrogrömmum) af follítrópíni alfa í 0,125 ml af lausn.
- Bemfola 150 a.e./0,25 ml: Í hverri rörlykju eru 150 a.e. (samsvarar 11 míkrogrömmum) af follítrópíni alfa í 0,25 ml af lausn.
- Bemfola 225 a.e./0,375 ml: Í hverri rörlykju eru 225 a.e. (samsvarar 16,5 míkrogrömmum) af follítrópíni alfa í 0,375 ml af lausn.
- Bemfola 300 a.e./0,50 ml: Í hverri rörlykju eru 300 a.e. (samsvarar 22 míkrogrömmum) af follítrópíni alfa í 0,50 ml af lausn.
- Bemfola 450 a.e./0,75 ml: Í hverri rörlykju eru 450 a.e. (samsvarar 33 míkrogrömmum) af follítrópíni alfa í 0,75 ml af lausn.
- Í hverjum ml af lausn eru 600 a.e. (samsvarar 44 míkrogrömmum) af follítrópíni alfa.
- Önnur innihaldsefni eru póloxamer 188, súkrósi, metíónín, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumtvíhýdrogenfosfat tvíhýdrat, fosfórsýra og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Bemfola og pakkningastærðir

- Bemfola er tær, litlaus vökví til inndælingar í áfylltum lyfjapenna (stungulyf).
- Bemfola er fáanlegt í pakkningum með 1, 5 eða 10 áfylltum lyfjapennum ásamt 1, 5 eða 10 einnota nálum og 1, 5 eða 10 sprittklútum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrói út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungverjaland

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.



Bemfola 75 a.e./0,125 ml áfylltur lyfjapenni  
Bemfola 150 a.e./0,25 ml áfylltur lyfjapenni  
Bemfola 225 a.e./0,375 ml áfylltur lyfjapenni  
Bemfola 300 a.e./0,50 ml áfylltur lyfjapenni  
Bemfola 450 a.e./0,75 ml áfylltur lyfjapenni

## Notkunarleiðbeiningar

### INNIHALD

1. Hvernig nota á Bemfola áfylltan lyfjapenna
2. Áður en byrjað er að nota áfyllta lyfjapennann
3. Undirbúningur á áfylltum lyfjapenna fyrir inndælingu
4. Skammtastilling
5. Inndæling skammts
6. Eftir inndælingu

#### 1. Hvernig nota á Bemfola áfylltan lyfjapenna

- Áður en byrjað er að nota áfyllta lyfjapennann skal lesa þessar leiðbeiningar í heild ásamt fylgiseðli.
- Lyfjapenninn er til persónulegra nota – ekki láta neinn annan nota hann.
- Tölur á skammtareitnum eru gefnar upp í alþjóðlegum einingum eða a.e. **Læknirinn hefur sagt þér hve mörgum a.e. eigi að sprauta á hverjum degi.**
- **Læknirinn/lyfjafræðingur segir þér hve marga Bemfola lyfjapenna þarf fyrir alla meðferðina.**
- Gefðu þér inndælinguna á svipuðum tíma á hverjum degi.

#### 2. Áður en byrjað er að nota áfyllta lyfjapennann

##### 2.1. Þvoið hendur

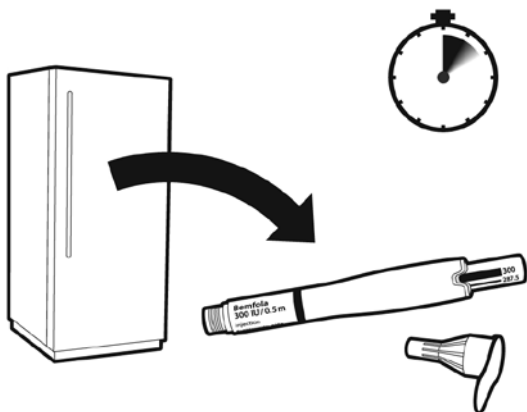
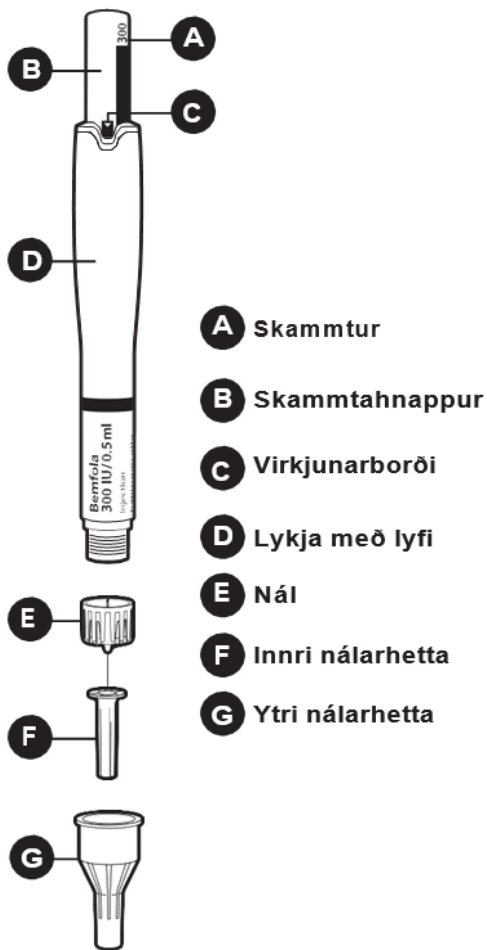
- Miklu máli skiptir að hendur og annað sem þarf til að undirbúa lyfjapennann sé eins hreint og kostur er.

##### 2.2. Finnið hreint svæði

- Hentugur staður er hreint borð eða yfirborð.

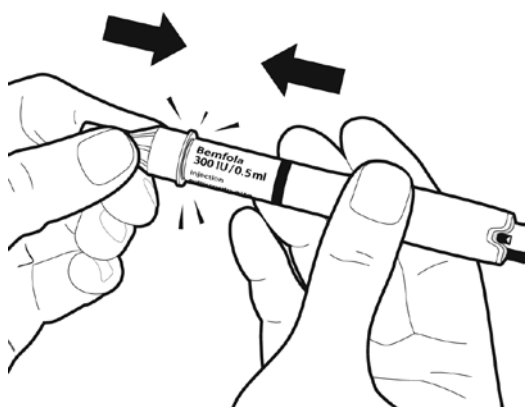
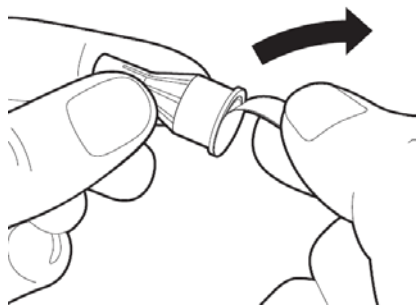
#### 3. Undirbúningur á áfylltum lyfjapenna fyrir inndælingu

### Hlutar lyfjapennans



Framkvæma skal inndælingu á hverjum degi á svipuðum tíma. Takið lyfjapennann úr kælisrápnum 5 til 10 mínútum áður en á að nota hann. Athugasemd: Kannið hvort lyfið er ófrosið.

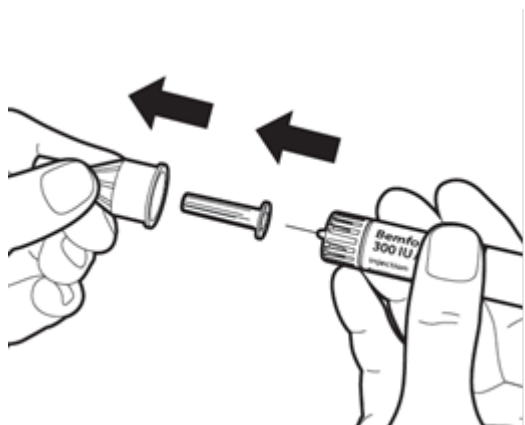
Fjarlægið flipann af sprautunálinni.



Haldið um hliðar lyfjapennans og festið nálina með því að smella henni á. Ekki skrúfa hana á. Það heyrst smellur þegar hún er alveg föst.

Varúð:

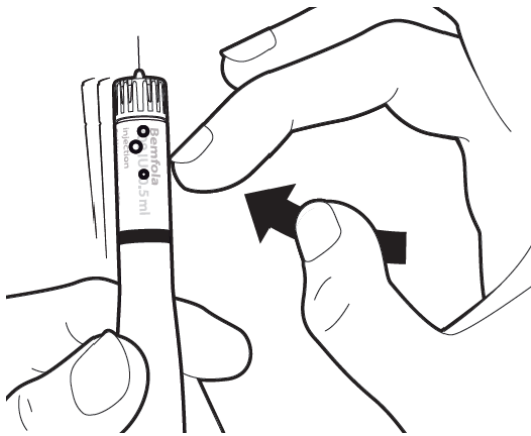
Ekki ýta skammtahnappinum inn meðan nálin er fest á.



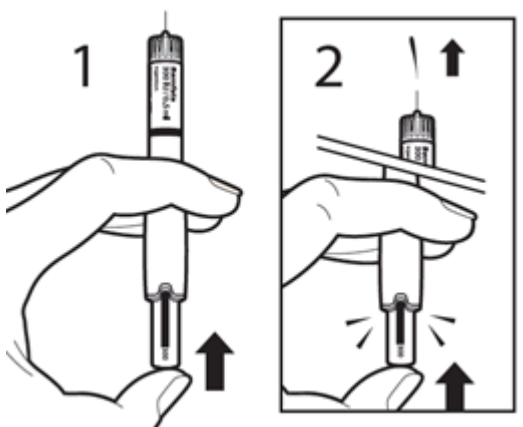
Fjarlægið ytri nálarhettuna. **Geymið hana þar til síðar. Hún verður notuð eftir inndælinguna.**

Fjarlægið innri hettuna af nálinni.

#### 4. Skammtastilling

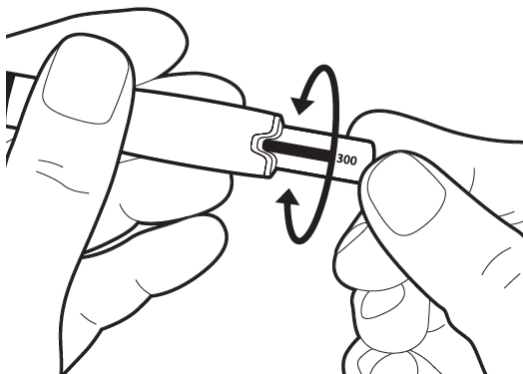


Haldið lyfjapennanum þannig að nálaroddurinn vísi upp á við. Bankið létt á pennann til að allar stærri loftbólur leiti upp á við.



Haldið lyfjapennanum áfram uppréttum og ýtið skammtahnappinn inn þar til virkjunarborðinn með litlu örinni hverfur. Þegar smellur heyrst í pennanum og eitthvað af vökva sprautast út (sem er eðlilegt) hefur skammtahnappinn verið ýtt nægilega langt inn og nú má stilla skammtinn.

Ef enginn vökvi spýtist út ætti ekki að nota lyfjapennann.



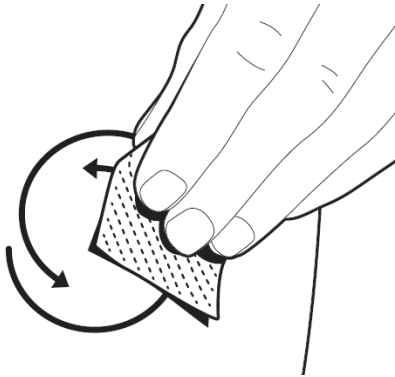
Snúið skammtahnappinn þar til ávísaður skammtur passar við gluggann. Athugið: Lyfjapenninn er nú tilbúinn til notkunar.

Varúð:

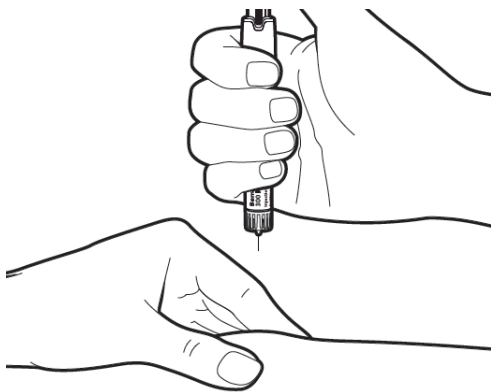
Þegar hér er komið skal ekki ýta skammtahnappinn lengra inn.

## 5. Inndæling skammts

Nú er hægt að gefa inndælinguna strax: Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hefur áður leiðbeint um hvar eigi að sprauta (t.d. í maga, framan á læri). Veljið mismunandi stungustað á hverjum degi til að lágmarka húðertingu.

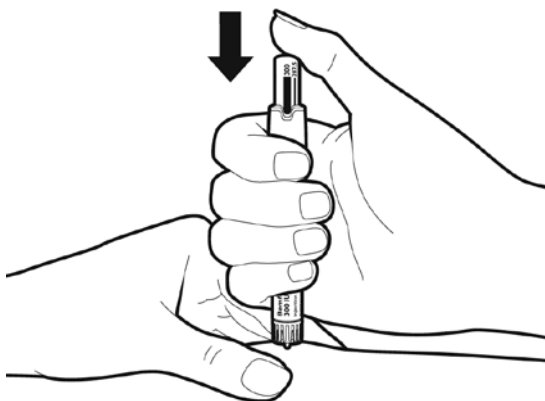


Hreinsið stungustaðinn með sprittklút með því að strjúka í hringi.



Klípið létt í húðina á inndælingarsvæðinu. Haldið pennanum u.þ.b. hornrétt og stingið nálinni alveg inn með stöðugri hreyfingu.

Varúð: Ekki ýta á skammtahnappinn meðan nálinni er stungið inn.



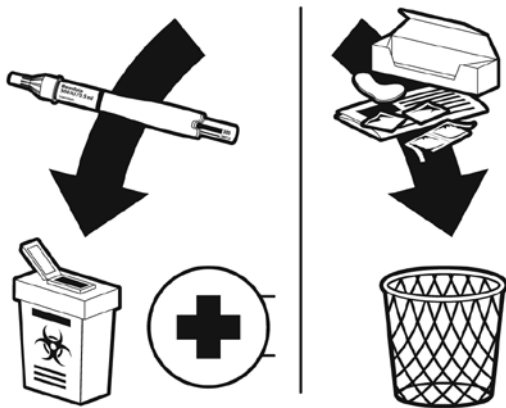
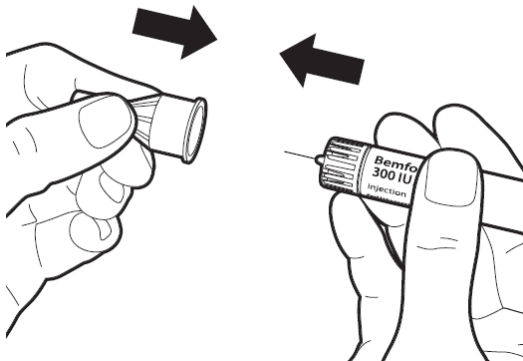
Ýtið skammtahnappinum hægt og stöðugt inn þar til hann stöðvast og skammtaborðinn hverfur.

Ekki fjarlægja nálina strax, bíðið í **5 sekúndur** og dragið hana svo út.

Eftir að nálin hefur verið tekin út skal hreinsa húðina með hringlaga hreyfingum með sprittklút.

## 6. Eftir inndælingu

Setjið ytri nálarhettuna varlega aftur á nálina.



Fleygið öskjunni, innri nálarhettu, flipa, sprittklút og notkunarleiðbeiningum í heimilissorpið. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir (vask eða salerni) né fleygja þeim með heimilissorpi. Farga þarf notuðum pennum í flát undir oddhvassa hluti og skila í apótek. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.