

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bemfola 75 IE/0,125 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing bevat 600 IE (overeenkomend met 44 microgram) follitropine-alfa\*. Elke voorgevulde pen levert 75 IE (overeenkomend met 5,5 microgram) in 0,125 ml.

\* recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (r-hFSH) geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen (injectie).

Heldere kleurloze oplossing.

De pH-waarde van de oplossing is 6,7-7,3.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

- Anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom, PCOS) bij vrouwen die niet reageerden op behandeling met clomifeencitraat.
- Stimulering van multifolliculaire ontwikkeling bij vrouwen die superovulatie ondergaan ten behoeve van conceptiehulptechnieken (ART) zoals *in-vitro*fertilisatie (IVF), ‘gamete intra-fallopian transfer’ (GIFT) en ‘zygote intra-fallopian transfer’ (ZIFT).
- Follitropine-alfa in combinatie met een luteïniserend hormoonpreparaat (LH) wordt aanbevolen voor de stimulatie van follikelgroei bij vrouwen met een ernstige LH- en FSH-deficiëntie. In klinische onderzoeken werden deze patiënten gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel < 1,2 IE/l.

#### Bij volwassen mannen

- Follitropine-alfa is in combinatie met humaan choriongonadotropine (hCG-)therapie geïndiceerd voor het stimuleren van de spermatogenese bij mannen die lijden aan congenitaal of verworven hypogonadotroop hypogonadisme.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Bemfola moet gestart worden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Patiënten moeten het juiste aantal pennen krijgen voor hun behandelingskuur en moeten getraind worden in het gebruik van de juiste injectietechnieken.

### Dosering

De aanbevolen doses voor follitropine-alfa zijn dezelfde als voor urinair FSH. Klinische evaluatie van follitropine-alfa geeft aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen niet zouden moeten verschillen van die welke momenteel gebruikt worden voor de geneesmiddelen met urinair FSH. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

Vergelijkende klinische studies hebben aangetoond dat patiënten gemiddeld een lagere cumulatieve dosis en een kortere behandelperiode nodig hebben met follitropine-alfa vergeleken met urinair FSH. Daarom wordt het geschikt geacht een lagere totale dosis follitropine-alfa te geven dan doorgaans gebruikt wordt voor urinair FSH, niet alleen om de follikelontwikkeling te optimaliseren, maar ook om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren (zie rubriek 5.1).

### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

Bemfola kan gegeven worden als een kuur van dagelijkse injecties. Bij menstruerende vrouwen dient de behandeling te beginnen binnen de eerste 7 dagen van de menstruele cyclus.

Een behandelingsschema dat veelvuldig wordt gehanteerd, begint met 75-150 IE FSH elke dag. Deze dosis kan met tussenpozen van 7 of bij voorkeur 14 dagen met bij voorkeur 37,5 of 75 IE worden verhoogd, indien nodig, om een voldoende maar niet overmatige respons te bewerkstelligen. De behandeling dient op de respons van de individuele patiënte te worden afgestemd op basis van meting van de follikelgrootte door middel van echografie en/of oestrogeensecretie. De maximale dagdosis is meestal niet hoger dan 225 IE FSH. Indien na 4 weken behandeling onvoldoende respons waarneembaar is, dan dient deze cyclus te worden afgebroken; de patiënte dient dan nader te worden onderzocht, waarna zij verder kan worden behandeld met een hogere aanvangsdosis dan die van de afgebroken cyclus.

Wanneer een optimale respons is verkregen, dient een enkele injectie van 250 microgram recombinant humaan choriongonadotropine-alfa (r-hCG) of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG te worden gegeven 24-48 uur na de laatste follitropine-alfa-injectie. De patiënt wordt aangeraden om gemeenschap te hebben zowel óp de dag van hCG-toediening als de dag erna. Als alternatief kan intra-uteriene inseminatie (IUI) worden uitgevoerd.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven (zie rubriek 4.4). De behandeling dient in de volgende cyclus te beginnen met een lagere dosis dan die in de voorafgaande cyclus.

### Vrouwen die ovariële stimulatie ondergaan voor meervoudige folliculaire ontwikkeling voorafgaande aan in-vitrofertilisatie of andere conceptiehulptechnieken (ART)

Een vaak gebruikt behandelingsschema voor superovulatie bestaat uit de toediening van 150-225 IE follitropine-alfa per dag, te beginnen op dag 2 of 3 van de cyclus. De behandeling wordt voortgezet totdat een adequate follikelgroei is verkregen (bepaald via de oestrogeenconcentraties in serum en/of via echografie), waarbij de dosis wordt aangepast op geleide van de respons van de patiënt, over het algemeen tot een maximum van 450 IE per dag. In het algemeen wordt een adequate follikelgroei bereikt op gemiddeld de tiende behandelingsdag (spreiding van 5 tot 20 dagen).

24-48 uur na de laatste toediening van follitropine-alfa wordt een enkelvoudige injectie van 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend, om volledige follikelrijping te bewerkstelligen.

Onderdrukking door middel van een 'gonadotropin-releasing hormone' (GnRH-)agonist of -antagonist wordt nu gewoonlijk toegepast om de endogene LH-piek te onderdrukken ('downreguleren') en de verhoogde LH-spiegels onder controle te houden. Volgens gebruikelijk protocol wordt ongeveer

2 weken na het begin van de agonist-therapie begonnen met de toediening van follitropine-alfa en worden beide middelen gebruikt tot een adequate follikelgroei bereikt is. Bijvoorbeeld, na twee weken behandeling met een agonist wordt 150-225 IE follitropine-alfa toegediend gedurende de eerste zeven dagen. Daarna wordt de dosis aangepast naargelang van de ovariële respons.

Algehele ervaring met IVF laat zien dat in het algemeen het succes van de behandeling gedurende de eerste vier pogingen stabiel blijft en daarna geleidelijk afneemt.

#### Vrouwen met anovulatie ten gevolge van ernstige LH- en FSH-deficiëntie

Het doel van de behandeling met Bemfola, in combinatie met lutropine-alfa, is het ontwikkelen van één rijpe Graafse follikel waaruit de onbevuchte eicel wordt vrijgemaakt na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG) bij vrouwen met een LH- en FSH-deficiëntie (hypogonadotroop hypogonadisme). Follitropine-alfa moet als een dagelijkse injectiekuur worden gegeven, samen met lutropine-alfa. Aangezien deze patiënten niet menstrueren en lage endogene oestrogensecretie hebben, kan de behandeling op elk gewenst ogenblik beginnen.

Een aanbevolen startdosering is 75 IE lutropine-alfa samen met 75-150 IE FSH per dag. De behandeling moet op basis van metingen van de follikelgrootte door middel van echografie en oestrogenrespons worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur worden gedaan met tussenpozen van 7-14 dagen en bij voorkeur met een verhoging in stappen van 37,5-75 IE. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie in enige cyclus tot vijf weken te verlengen.

Als een optimale respons is verkregen, moet 24-48 uur na de laatste injectie met follitropine-alfa en lutropine-alfa één enkele injectie met 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend worden. De patiënt wordt aangeraden op de dag van de hCG-injectie en de volgende dag gemeenschap te hebben.

Als alternatief kan IUI worden uitgevoerd.

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kan resulteren in een vroegtijdig falen van het corpus luteum.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven. De behandeling dient in de volgende cyclus opnieuw te worden gestart met een lagere dosis FSH dan die in de voorafgaande cyclus.

#### Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme

Bemfola dient te worden gegeven in een dosis van 150 IE driemaal per week, gelijktijdig met hCG, gedurende minimaal 4 maanden. Indien de patiënt na afloop van deze periode nog geen respons heeft, kan de combinatietherapie worden voortgezet. De huidige klinische ervaring geeft aan dat een behandelingsduur van minimaal 18 maanden nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van Bemfola bij ouderen zijn niet vastgesteld.

##### Nier- of leverfunctiestoornissen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Bemfola bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

##### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij pediatrische patiënten.

### Wijze van toediening

Bemfola is bedoeld voor subcutaan gebruik. De eerste injectie met Bemfola moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Zelftoediening van Bemfola dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende getrainde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Aangezien de voorgevulde Bemfola-pen met patroon voor enkelvoudige dosis bedoeld is voor slechts één injectie, dienen duidelijke instructies aan de patiënt te worden gegeven om verkeerd gebruik van de enkelvoudige dosis-presentatie te voorkomen.

Voor instructies over de toediening met de voorgevulde pen, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- tumoren van hypothalamus of hypofyse;
- vergroting van de ovaria of ovariumcysten niet als gevolg van polycysteus-ovariumsyndroom;
- gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak;
- ovarium-, uterus- of mammacarcinoom.

Follitropine-alfa mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie;
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken;
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan;
- primaire testesinsufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Follitropine-alfa is een krachtig gonadotroop middel dat lichte tot ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, en enkel gebruikt mag worden door artsen die zeer goed op de hoogte zijn van problemen van onvruchtbaarheid en hun behandeling.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere betrokkenheid van artsen en ondersteunende zorgverleners, evenals beschikbaarheid van gepaste faciliteiten voor controle van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van follitropine-alfa bij vrouwen vereist monitoren van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van interpatiëntvariabiliteit voor wat betreft de respons op FSH-toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met follitropine-alfa. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

### Behandeling van vrouwen

Alvorens de therapie op te starten, moet de reden voor de infertiliteit van de partners grondig onderzocht zijn en moeten tevens de vermeende contra-indicaties voor zwangerschap onderzocht zijn. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie en hyperprolactinemie en moeten overeenkomstig behandeld worden.

Patiënten bij wie stimulering van follikelgroei wordt toegepast, hetzij als behandeling van anovulatoire onvruchtbaarheid of voor ART-procedures, kunnen ovariële vergroting ondervinden of ovariële hyperstimulatie ontwikkelen. Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van

follitropine-alfa, tegelijkertijd met zorgvuldige controle van de behandeling, zal het risico hierop beperken. Voor het op de juiste wijze interpreteren van indices van folliculaire ontwikkeling en rijping dient de arts ervaren te zijn in het interpreteren van relevante tests.

In klinisch onderzoek is aangetoond dat de gevoeligheid van het ovarium voor follitropine-alfa toeneemt als lutropine-alfa wordt toegediend. Als een dosisverhoging van FSH wenselijk wordt geacht, moet de aanpassing bij voorkeur met tussenpozen van 7-14 dagen gebeuren en met stapsgewijze dosisverhogingen van 37,5-75 IE.

Een directe vergelijking tussen follitropine-alfa/LH en humaan menopauzaal gonadotropine (hMG) is niet uitgevoerd. Een vergelijking met historische gegevens suggereert dat de ovulatiesnelheid welke wordt verkregen met follitropine-alfa/LH, vergelijkbaar is met die verkregen met hMG.

#### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroïdenspiegels en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in de peritoneale, pleurale en, zelden, pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, stoornissen in de elektrolytenbalans, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn polycysteus-ovariumsyndroom, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol (bijv. > 900 pg/ml of > 3.300 pmol/l bij anovulatie; > 3.000 pg/ml of > 11.000 pmol/l bij ART) en een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels (bijv. > 3 follikels met een diameter van  $\geq 14$  mm bij anovulatie;  $\geq 20$  follikels met een diameter van  $\geq 12$  mm bij ART).

Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van follitropine-alfa kan het risico op ovariële hyperstimulatie tot een minimum beperken (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Het monitoren van de stimulatiecycli met zowel echografie als oestradiolbepalingen wordt aangeraden om risicofactoren in een vroeg stadium te herkennen.

Er zijn tekenen die erop wijzen dat hCG een sleutelrol speelt bij het ontstaan van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn of langer kan aanhouden in geval van zwangerschap. Het is daarom aan te raden geen hCG toe te dienen indien zich verschijnselen voordoen van ovariële hyperstimulatie, zoals een serum-oestradiolspiegel van > 5.500 pg/ml of > 20.200 pmol/l en/of in totaal  $\geq 40$  follikels, en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden te gebruiken. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of in enkele dagen ontwikkelen en een ernstige medische aandoening worden. Meestal treedt het op nadat een hormoonbehandeling is stopgezet en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Daarom dienen patiënten ten minste gedurende 2 weken na de hCG-toediening gevolgd te worden.

Bij ART kan aspiratie van alle follikels vóór ovulatie het vóórkomen van hyperstimulatie verminderen.

Lichte of matige OHSS verdwijnt doorgaans spontaan. In geval van ernstige OHSS wordt aangeraden om de gonadotropinebehandeling te staken, als deze nog gaande was, en om de patiënt in een ziekenhuis op te nemen en aangewezen behandeling te starten.

#### Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast, treden meerlingzwangerschappen vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meerderheid van de meervoudige bevruchtingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder grotere, bestaat een verhoogde kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten.

Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden, is het aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te monitoren.

De kans op een meerlingzwangerschap na toepassing van conceptiehulptechnieken (ART) hangt vooral samen met het aantal teruggeplaatste embryo's, de kwaliteit hiervan en de leeftijd van de patiënt.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlingeboortes.

#### Zwangerschapsafbreking

De incidentie van zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van follikelgroei ondergaan voor ovulatie-inductie of ART dan na natuurlijke bevruchting.

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen van de eileiders, lopen risico op een extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico op dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

#### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na spontane conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

#### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico op het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel de zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico op trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

#### Behandeling van mannen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH wijst op primaire testesinsufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op behandeling met follitropine-alfa/hCG. Follitropine-alfa mag niet worden gebruikt wanneer geen effectieve respons kan worden verkregen.

Als onderdeel van de evaluatie van het effect van de behandeling wordt sperma-analyse 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling aanbevolen.

#### Natriumgehalte

Bemfola bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van follitropine-alfa en andere ovulatiestimulerende geneesmiddelen (bijv. hCG, clomifeencitraat) kan de folliculaire respons potentiëren. Wanneer echter tegelijkertijd een GnRH-agonist of -antagonist wordt gebruikt om de hypofyse te desensitiseren, kan een hogere dosis follitropine-alfa nodig zijn om een adequate ovariële respons op te wekken. Geen klinisch belangrijke interacties met andere geneesmiddelen zijn gemeld tijdens behandeling met follitropine-alfa.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Bemfola tijdens de zwangerschap. Gegevens die afkomstig zijn van een beperkt aantal blootgestelde zwangere vrouwen (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) duiden erop dat follitropine-alfa niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

In dierstudies is geen teratogeen effect waargenomen (zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van follitropine-alfa uit te sluiten.

#### Borstvoeding

Bemfola is niet geïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Bemfola is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bemfola heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

#### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- , vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- , soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- , zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- , zeer zelden ( $< 1/10.000$ )



## Behandeling bij vrouwen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Licht tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De effecten van een overdosering met follitropine-alfa zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt (zie rubriek 4.4).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, gonadotropinen, ATC-code: G03GA05.

Bemfola is een biosimilar, d.w.z. een geneesmiddel waarvan is aangetoond dat het wat betreft kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid vergelijkbaar is met het referentiegeneesmiddel GONAL-f. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

### Farmacodynamische effecten

Het belangrijkste effect van parenterale toediening van FSH bij vrouwen is de ontwikkeling van rijpe Graafse follikels. Bij vrouwen met anovulatie is het doel van behandeling met follitropine-alfa de ontwikkeling van één enkele rijpe Graafse follikel, waaruit na toediening van hCG een eikel vrijkomt.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel van < 1,2 IE/l, gemeten in een centraal laboratorium. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In klinische studies waarin r-hFSH (follitropine-alfa) en urinair FSH werden vergeleken bij ART (zie tabel 1 hieronder) en bij ovulatie-inductie, was follitropine-alfa effectiever dan urinair FSH, aangezien een lagere dosis en kortere behandelperiode nodig zijn om follikelrijping te initiëren.

Bij ART resulteerde follitropine-alfa bij een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

Tabel 1: Resultaten van studie GF 8407 (gerandomiseerde studie met parallelle groepen waarin de werkzaamheid en veiligheid van follitropine-alfa worden vergeleken met die van urinair FSH bij ART)

|                         | Follitropine-alfa<br>(n = 130) | urinair FSH<br>(n = 116) |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Aantal gewonnen oöcyten | 11,0 ± 5,9                     | 8,8 ± 4,8                |

|  |             |             |
|--|-------------|-------------|
| Benodigde dagen FSH-stimulatie                         | 11,7 ± 1,9  | 14,5 ± 3,3  |
| Totale benodigde dosis FSH (aantal FSH 75 IE ampullen) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Behoeft de dosis te verhogen (%)                       | 56,2        | 85,3        |

Verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ( $p < 0,05$ ) voor alle genoemde criteria.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

Bij mannen met een tekort aan FSH induceert follitropine-alfa de spermatogenese, indien toegediend in combinatie met hCG gedurende ten minste 4 maanden.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening wordt follitropine-alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd uit het lichaam met een eindhalfwaardetijd van ongeveer 1 dag. Het steady-state verdelingsvolume en de totale lichaamsklaring zijn respectievelijk 10 l en 0,6 l/uur. Eén achtste deel van de dosis follitropine-alfa wordt in de urine uitgescheiden.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 70%. Na herhaalde toediening van follitropine-alfa wordt binnen 3-4 dagen een drievoudige steady-state concentratie bereikt. Bij vrouwen wier endogene gonadotropinesecretie onderdrukt is, blijkt follitropine-alfa desondanks op effectieve wijze de follikelrijping en de steroidgenese te stimuleren, ondanks onmeetbaar lage LH-spiegels.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in de andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken.

Verminderde fertiliteit is gerapporteerd bij ratten blootgesteld aan farmacologische doses follitropine-alfa ( $\geq 40$  IE/kg/dag) gedurende langere tijd, door een afgenomen fecunditeit.

Toegediend in hoge doses ( $\geq 5$  IE/kg/dag) veroorzaakte follitropine-alfa een afname van het aantal levensvatbare foetussen zonder teratogeen te zijn, en dystokie overeenkomend met die gezien bij urinaire menopauzale gonadotropine (hMG). Gezien het feit dat Bemfola bij zwangerschap niet mag worden gebruikt, zijn deze gegevens echter van beperkte klinische relevantie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poloxameer 188  
 Sucrose  
 Methionine  
 Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat  
 Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
 Fosforzuur  
 Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Vóór opening en binnen de houdbaarheidsduur kan het geneesmiddel uit de koelkast worden genomen en maximaal 3 maanden bewaard worden bij of beneden 25°C, zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden. Het product dient te worden weggegooid indien het na 3 maanden niet is gebruikt.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,125 ml oplossing voor injectie in een patroon van 1,5 ml (type I-glas), met een plunjerstop (halobutylrubber) en een aluminium krimp dop met rubberen inleg.

Verpakkingen met 1, 5 of 10 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. 1 naald en 1 alcoholdoekje te gebruiken voor toediening met de pen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie de bijsluiter.

De oplossing mag niet toegediend worden indien die deeltjes bevat of niet helder is.

Bemfola 75 IE/0,125 ml (5,5 microgram/0,125 ml) is niet zodanig ontworpen dat de patroon verwijderd kan worden.

Gooi de gebruikte pen en naald onmiddellijk weg na de injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/03/2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bemfola 150 IE/0,25 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing bevat 600 IE (overeenkomend met 44 microgram) follitropine-alfa\*. Elke voorgevulde pen levert 150 IE (overeenkomend met 11 microgram) in 0,25 ml.

\* recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (r-hFSH) geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen (injectie).

Heldere kleurloze oplossing.

De pH-waarde van de oplossing is 6,7-7,3.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

- Anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom, PCOS) bij vrouwen die niet reageerden op behandeling met clomifeencitraat.
- Stimulering van multifolliculaire ontwikkeling bij vrouwen die superovulatie ondergaan ten behoeve van conceptiehulptechnieken (ART) zoals *in-vitro*fertilisatie (IVF), ‘gamete intra-fallopian transfer’ (GIFT) en ‘zygote intra-fallopian transfer’ (ZIFT).
- Follitropine-alfa in combinatie met een luteïniserend hormoonpreparaat (LH) wordt aanbevolen voor de stimulatie van follikelgroei bij vrouwen met een ernstige LH- en FSH-deficiëntie. In klinische onderzoeken werden deze patiënten gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel < 1,2 IE/l.

#### Bij volwassen mannen

- Follitropine-alfa is in combinatie met humaan choriongonadotropine (hCG-)therapie geïndiceerd voor het stimuleren van de spermatogenese bij mannen die lijden aan congenitaal of verworven hypogonadotroop hypogonadisme.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Bemfola moet gestart worden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Patiënten moeten het juiste aantal pennen krijgen voor hun behandelingskuur en moeten getraind worden in het gebruik van de juiste injectietechnieken.

### Dosering

De aanbevolen doses voor follitropine-alfa zijn dezelfde als voor urinair FSH. Klinische evaluatie van follitropine-alfa geeft aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen niet zouden moeten verschillen van die welke momenteel gebruikt worden voor de geneesmiddelen met urinair FSH. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

Vergelijkende klinische studies hebben aangetoond dat patiënten gemiddeld een lagere cumulatieve dosis en een kortere behandelperiode nodig hebben met follitropine-alfa vergeleken met urinair FSH. Daarom wordt het geschikt geacht een lagere totale dosis follitropine-alfa te geven dan doorgaans gebruikt wordt voor urinair FSH, niet alleen om de follikelontwikkeling te optimaliseren, maar ook om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren (zie rubriek 5.1).

### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

Bemfola kan gegeven worden als een kuur van dagelijkse injecties. Bij menstruerende vrouwen dient de behandeling te beginnen binnen de eerste 7 dagen van de menstruele cyclus.

Een behandelingsschema dat veelvuldig wordt gehanteerd, begint met 75-150 IE FSH elke dag. Deze dosis kan met tussenpozen van 7 of bij voorkeur 14 dagen met bij voorkeur 37,5 of 75 IE worden verhoogd, indien nodig, om een voldoende maar niet overmatige respons te bewerkstelligen. De behandeling dient op de respons van de individuele patiënte te worden afgestemd op basis van meting van de follikelgrootte door middel van echografie en/of oestrogeensecretie. De maximale dagdosis is meestal niet hoger dan 225 IE FSH. Indien na 4 weken behandeling onvoldoende respons waarneembaar is, dan dient deze cyclus te worden afgebroken; de patiënte dient dan nader te worden onderzocht, waarna zij verder kan worden behandeld met een hogere aanvangsdosis dan die van de afgebroken cyclus.

Wanneer een optimale respons is verkregen, dient een enkele injectie van 250 microgram recombinant humaan choriongonadotropine-alfa (r-hCG) of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG te worden gegeven 24-48 uur na de laatste follitropine-alfa-injectie. De patiënt wordt aangeraden om gemeenschap te hebben zowel óp de dag van hCG-toediening als de dag erna. Als alternatief kan intra-uteriene inseminatie (IUI) worden uitgevoerd.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven (zie rubriek 4.4). De behandeling dient in de volgende cyclus te beginnen met een lagere dosis dan die in de voorafgaande cyclus.

### Vrouwen die ovariële stimulatie ondergaan voor meervoudige folliculaire ontwikkeling voorafgaande aan in-vitrofertilisatie of andere conceptiehulptechnieken (ART)

Een vaak gebruikt behandelingsschema voor superovulatie bestaat uit de toediening van 150-225 IE follitropine-alfa per dag, te beginnen op dag 2 of 3 van de cyclus. De behandeling wordt voortgezet totdat een adequate follikelgroei is verkregen (bepaald via de oestrogeenconcentraties in serum en/of via echografie), waarbij de dosis wordt aangepast op geleide van de respons van de patiënt, over het algemeen tot een maximum van 450 IE per dag. In het algemeen wordt een adequate follikelgroei bereikt op gemiddeld de tiende behandelingsdag (spreiding van 5 tot 20 dagen).

24-48 uur na de laatste toediening van follitropine-alfa wordt een enkelvoudige injectie van 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend, om volledige follikelrijping te bewerkstelligen.

Onderdrukking door middel van een 'gonadotropin-releasing hormone' (GnRH-)agonist of -antagonist wordt nu gewoonlijk toegepast om de endogene LH-piek te onderdrukken ('downreguleren') en de verhoogde LH-spiegels onder controle te houden. Volgens gebruikelijk protocol wordt ongeveer

2 weken na het begin van de agonist-therapie begonnen met de toediening van follitropine-alfa en worden beide middelen gebruikt tot een adequate follikelgroei bereikt is. Bijvoorbeeld, na twee weken behandeling met een agonist wordt 150-225 IE follitropine-alfa toegediend gedurende de eerste zeven dagen. Daarna wordt de dosis aangepast naargelang van de ovariële respons.

Algehele ervaring met IVF laat zien dat in het algemeen het succes van de behandeling gedurende de eerste vier pogingen stabiel blijft en daarna geleidelijk afneemt.

#### Vrouwen met anovulatie ten gevolge van ernstige LH- en FSH-deficiëntie

Het doel van de behandeling met Bemfola, in combinatie met lutropine-alfa, is het ontwikkelen van één rijpe Graafse follikel waaruit de onbevuchte eicel wordt vrijgemaakt na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG) bij vrouwen met een LH- en FSH-deficiëntie (hypogonadotroop hypogonadisme). Follitropine-alfa moet als een dagelijkse injectiekuur worden gegeven, samen met lutropine-alfa. Aangezien deze patiënten niet menstrueren en lage endogene oestrogensecretie hebben, kan de behandeling op elk gewenst ogenblik beginnen.

Een aanbevolen startdosering is 75 IE lutropine-alfa samen met 75-150 IE FSH per dag. De behandeling moet op basis van metingen van de follikelgrootte door middel van echografie en oestrogenrespons worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur worden gedaan met tussenpozen van 7-14 dagen en bij voorkeur met een verhoging in stappen van 37,5-75 IE. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie in enige cyclus tot vijf weken te verlengen.

Als een optimale respons is verkregen, moet 24-48 uur na de laatste injectie met follitropine-alfa en lutropine-alfa één enkele injectie met 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend worden. De patiënt wordt aangeraden op de dag van de hCG-injectie en de volgende dag gemeenschap te hebben.

Als alternatief kan IUI worden uitgevoerd.

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kan resulteren in een vroegtijdig falen van het corpus luteum.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven. De behandeling dient in de volgende cyclus opnieuw te worden gestart met een lagere dosis FSH dan die in de voorafgaande cyclus.

#### Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme

Bemfola dient te worden gegeven in een dosis van 150 IE driemaal per week, gelijktijdig met hCG, gedurende minimaal 4 maanden. Indien de patiënt na afloop van deze periode nog geen respons heeft, kan de combinatietherapie worden voortgezet. De huidige klinische ervaring geeft aan dat een behandelingsduur van minimaal 18 maanden nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van Bemfola bij ouderen zijn niet vastgesteld.

##### Nier- of leverfunctiestoornissen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Bemfola bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

##### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij pediatrische patiënten.



### Wijze van toediening

Bemfola is bedoeld voor subcutaan gebruik. De eerste injectie met Bemfola moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Zelftoediening van Bemfola dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende getrainde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Aangezien de voorgevulde Bemfola-pen met patroon voor enkelvoudige dosis bedoeld is voor slechts één injectie, dienen duidelijke instructies aan de patiënt te worden gegeven om verkeerd gebruik van de enkelvoudige dosis-presentatie te voorkomen.

Voor instructies over de toediening met de voorgevulde pen, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- tumoren van hypothalamus of hypofyse;
- vergroting van de ovaria of ovariumcysten niet als gevolg van polycysteus-ovariumsyndroom;
- gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak;
- ovarium-, uterus- of mammacarcinoom.

Follitropine-alfa mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie;
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken;
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan;
- primaire testesinsufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Follitropine-alfa is een krachtig gonadotroop middel dat lichte tot ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, en enkel gebruikt mag worden door artsen die zeer goed op de hoogte zijn van problemen van onvruchtbaarheid en hun behandeling.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere betrokkenheid van artsen en ondersteunende zorgverleners, evenals beschikbaarheid van gepaste faciliteiten voor controle van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van follitropine-alfa bij vrouwen vereist monitoren van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van interpatiëntvariabiliteit voor wat betreft de respons op FSH-toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met follitropine-alfa. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

### Behandeling van vrouwen

Alvorens de therapie op te starten, moet de reden voor de infertiliteit van de partners grondig onderzocht zijn en moeten tevens de vermeende contra-indicaties voor zwangerschap onderzocht zijn. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie en hyperprolactinemie en moeten overeenkomstig behandeld worden.

Patiënten bij wie stimulering van follikelgroei wordt toegepast, hetzij als behandeling van anovulatoire onvruchtbaarheid of voor ART-procedures, kunnen ovariële vergroting ondervinden of ovariële hyperstimulatie ontwikkelen. Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van

follitropine-alfa, tegelijkertijd met zorgvuldige controle van de behandeling, zal het risico hierop beperken. Voor het op de juiste wijze interpreteren van indices van folliculaire ontwikkeling en rijping dient de arts ervaren te zijn in het interpreteren van relevante tests.

In klinisch onderzoek is aangetoond dat de gevoeligheid van het ovarium voor follitropine-alfa toeneemt als lutropine-alfa wordt toegediend. Als een dosisverhoging van FSH wenselijk wordt geacht, moet de aanpassing bij voorkeur met tussenpozen van 7-14 dagen gebeuren en met stapsgewijze dosisverhogingen van 37,5-75 IE.

Een directe vergelijking tussen follitropine-alfa/LH en humaan menopauzaal gonadotropine (hMG) is niet uitgevoerd. Een vergelijking met historische gegevens suggereert dat de ovulatiesnelheid welke wordt verkregen met follitropine-alfa/LH, vergelijkbaar is met die verkregen met hMG.

#### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroïdenspiegels en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in de peritoneale, pleurale en, zelden, pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, stoornissen in de elektrolytenbalans, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn polycysteus-ovariumsyndroom, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol (bijv. > 900 pg/ml of > 3.300 pmol/l bij anovulatie; > 3.000 pg/ml of > 11.000 pmol/l bij ART) en een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels (bijv. > 3 follikels met een diameter van  $\geq 14$  mm bij anovulatie;  $\geq 20$  follikels met een diameter van  $\geq 12$  mm bij ART).

Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van follitropine-alfa kan het risico op ovariële hyperstimulatie tot een minimum beperken (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Het monitoren van de stimulatiecycli met zowel echografie als oestradiolbepalingen wordt aangeraden om risicofactoren in een vroeg stadium te herkennen.

Er zijn tekenen die erop wijzen dat hCG een sleutelrol speelt bij het ontstaan van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn of langer kan aanhouden in geval van zwangerschap. Het is daarom aan te raden geen hCG toe te dienen indien zich verschijnselen voordoen van ovariële hyperstimulatie, zoals een serum-oestradiolspiegel van > 5.500 pg/ml of > 20.200 pmol/l en/of in totaal  $\geq 40$  follikels, en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden te gebruiken. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of in enkele dagen ontwikkelen en een ernstige medische aandoening worden. Meestal treedt het op nadat een hormoonbehandeling is stopgezet en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Daarom dienen patiënten ten minste gedurende 2 weken na de hCG-toediening gevolgd te worden.

Bij ART kan aspiratie van alle follikels vóór ovulatie het vóórkomen van hyperstimulatie verminderen.

Lichte of matige OHSS verdwijnt doorgaans spontaan. In geval van ernstige OHSS wordt aangeraden om de gonadotropinebehandeling te staken, als deze nog gaande was, en om de patiënt in een ziekenhuis op te nemen en aangewezen behandeling te starten.

#### Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast, treden meerlingzwangerschappen vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meerderheid van de meervoudige bevruchtingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder grotere, bestaat een verhoogde kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten.

Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden, is het aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te monitoren.

De kans op een meerlingzwangerschap na toepassing van conceptiehulptechnieken (ART) hangt vooral samen met het aantal teruggeplaatste embryo's, de kwaliteit hiervan en de leeftijd van de patiënt.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlingeboortes.

#### Zwangerschapsafbreking

De incidentie van zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van follikelgroei ondergaan voor ovulatie-inductie of ART dan na natuurlijke bevruchting.

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen van de eileiders, lopen risico op een extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico op dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

#### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na spontane conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

#### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico op het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel de zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico op trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

#### Behandeling van mannen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH wijst op primaire testesinsufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op behandeling met follitropine-alfa/hCG. Follitropine-alfa mag niet worden gebruikt wanneer geen effectieve respons kan worden verkregen.

Als onderdeel van de evaluatie van het effect van de behandeling wordt sperma-analyse 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling aanbevolen.

#### Natriumgehalte

Bemfola bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van follitropine-alfa en andere ovulatiestimulerende geneesmiddelen (bijv. hCG, clomifeencitraat) kan de folliculaire respons potentiëren. Wanneer echter tegelijkertijd een GnRH-agonist of -antagonist wordt gebruikt om de hypofyse te desensitiseren, kan een hogere dosis follitropine-alfa nodig zijn om een adequate ovariële respons op te wekken. Geen klinisch belangrijke interacties met andere geneesmiddelen zijn gemeld tijdens behandeling met follitropine-alfa.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Bemfola tijdens de zwangerschap. Gegevens die afkomstig zijn van een beperkt aantal blootgestelde zwangere vrouwen (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) duiden erop dat follitropine-alfa niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

In dierstudies is geen teratogeen effect waargenomen (zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van follitropine-alfa uit te sluiten.

##### Borstvoeding

Bemfola is niet geïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

Bemfola is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bemfola heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- , vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- , soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- , zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- , zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

## Behandeling bij vrouwen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)  
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Licht tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

## Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

## Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De effecten van een overdosering met follitropine-alfa zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt (zie rubriek 4.4).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, gonadotropinen, ATC-code: G03GA05.

Bemfola is een biosimilar, d.w.z. een geneesmiddel waarvan is aangetoond dat het wat betreft kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid vergelijkbaar is met het referentiegeneesmiddel GONAL-f. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

### Farmacodynamische effecten

Het belangrijkste effect van parenterale toediening van FSH bij vrouwen is de ontwikkeling van rijpe Graafse follikels. Bij vrouwen met anovulatie is het doel van behandeling met follitropine-alfa de ontwikkeling van één enkele rijpe Graafse follikel, waaruit na toediening van hCG een eicel vrijkomt.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel van < 1,2 IE/l, gemeten in een centraal laboratorium. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In klinische studies waarin r-hFSH (follitropine-alfa) en urinair FSH werden vergeleken bij ART (zie tabel 1 hieronder) en bij ovulatie-inductie, was follitropine-alfa effectiever dan urinair FSH, aangezien een lagere dosis en kortere behandelperiode nodig zijn om follikelrijping te initiëren.

Bij ART resulteerde follitropine-alfa bij een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

Tabel 1: Resultaten van studie GF 8407 (gerandomiseerde studie met parallelle groepen waarin de werkzaamheid en veiligheid van follitropine-alfa worden vergeleken met die van urinair FSH bij ART)

|                                | Follitropine-alfa<br>(n = 130) | urinair FSH<br>(n = 116) |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Aantal gewonnen oöcyten        | 11,0 ± 5,9                     | 8,8 ± 4,8                |
| Benodigde dagen FSH-stimulatie | 11,7 ± 1,9                     | 14,5 ± 3,3               |

|  |             |             |
|--|-------------|-------------|
| Totale benodigde dosis FSH (aantal FSH 75 IE ampullen) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Behoeftede dosis te verhogen (%)                       | 56,2        | 85,3        |

Verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ( $p < 0,05$ ) voor alle genoemde criteria.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

Bij mannen met een tekort aan FSH induceert follitropine-alfa de spermatogenese, indien toegediend in combinatie met hCG gedurende ten minste 4 maanden.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening wordt follitropine-alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd uit het lichaam met een eindhalfwaardetijd van ongeveer 1 dag. Het steady-state verdelingsvolume en de totale lichaamsklaring zijn respectievelijk 10 l en 0,6 l/uur. Eén achtste deel van de dosis follitropine-alfa wordt in de urine uitgescheiden.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 70%. Na herhaalde toediening van follitropine-alfa wordt binnen 3-4 dagen een drievoudige steady-state concentratie bereikt. Bij vrouwen wier endogene gonadotropinesecretie onderdrukt is, blijkt follitropine-alfa desondanks op effectieve wijze de follikelrijping en de steroidgenese te stimuleren, ondanks onmeetbaar lage LH-spiegels.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in de andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken.

Verminderde fertiliteit is gerapporteerd bij ratten blootgesteld aan farmacologische doses follitropine-alfa ( $\geq 40$  IE/kg/dag) gedurende langere tijd, door een afgenomen fecunditeit.

Toegediend in hoge doses ( $\geq 5$  IE/kg/dag) veroorzaakte follitropine-alfa een afname van het aantal levensvatbare foetussen zonder teratogeen te zijn, en dystokie overeenkomend met die gezien bij urinaire menopauzale gonadotropine (hMG). Gezien het feit dat Bemfola bij zwangerschap niet mag worden gebruikt, zijn deze gegevens echter van beperkte klinische relevantie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poloxameer 188  
 Sucrose  
 Methionine  
 Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat  
 Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
 Fosforzuur  
 Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Vóór opening en binnen de houdbaarheidsduur kan het geneesmiddel uit de koelkast worden genomen en maximaal 3 maanden bewaard worden bij of beneden 25°C, zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden. Het product dient te worden weggegooid indien het na 3 maanden niet is gebruikt.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,25 ml oplossing voor injectie in een patroon van 1,5 ml (type I-glas), met een plunjerstop (halobutylrubber) en een aluminium krimp dop met rubberen inleg.

Verpakkingen met 1, 5 of 10 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. 1 naald en 1 alcoholdoekje te gebruiken voor toediening met de pen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie de bijsluiter.

De oplossing mag niet toegediend worden indien die deeltjes bevat of niet helder is.

Bemfola 150 IE/0,25 ml (11 microgram/0,25 ml) is niet zodanig ontworpen dat de patroon verwijderd kan worden.

Gooi de gebruikte pen en naald onmiddellijk weg na de injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/03/2014

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**



Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bemfola 225 IE/0,375 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing bevat 600 IE (overeenkomend met 44 microgram) follitropine-alfa\*. Elke voorgevulde pen levert 225 IE (overeenkomend met 16,5 microgram) in 0,375 ml.

\* recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (r-hFSH) geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen (injectie).

Heldere kleurloze oplossing.

De pH-waarde van de oplossing is 6,7-7,3.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

- Anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom, PCOS) bij vrouwen die niet reageerden op behandeling met clomifeencitraat.
- Stimulering van multifolliculaire ontwikkeling bij vrouwen die superovulatie ondergaan ten behoeve van conceptiehulptechnieken (ART) zoals *in-vitro*fertilisatie (IVF), ‘gamete intra-fallopian transfer’ (GIFT) en ‘zygote intra-fallopian transfer’ (ZIFT).
- Follitropine-alfa in combinatie met een luteïniserend hormoonpreparaat (LH) wordt aanbevolen voor de stimulatie van follikelgroei bij vrouwen met een ernstige LH- en FSH-deficiëntie. In klinische onderzoeken werden deze patiënten gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel < 1,2 IE/l.

#### Bij volwassen mannen

- Follitropine-alfa is in combinatie met humaan choriongonadotropine (hCG-)therapie geïndiceerd voor het stimuleren van de spermatogenese bij mannen die lijden aan congenitaal of verworven hypogonadotroop hypogonadisme.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Bemfola moet gestart worden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Patiënten moeten het juiste aantal pennen krijgen voor hun behandelingskuur en moeten getraind worden in het gebruik van de juiste injectietechnieken.

### Dosering

De aanbevolen doses voor follitropine-alfa zijn dezelfde als voor urinair FSH. Klinische evaluatie van follitropine-alfa geeft aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen niet zouden moeten verschillen van die welke momenteel gebruikt worden voor de geneesmiddelen met urinair FSH. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

Vergelijkende klinische studies hebben aangetoond dat patiënten gemiddeld een lagere cumulatieve dosis en een kortere behandelperiode nodig hebben met follitropine-alfa vergeleken met urinair FSH. Daarom wordt het geschikt geacht een lagere totale dosis follitropine-alfa te geven dan doorgaans gebruikt wordt voor urinair FSH, niet alleen om de follikelontwikkeling te optimaliseren, maar ook om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren (zie rubriek 5.1).

### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

Bemfola kan gegeven worden als een kuur van dagelijkse injecties. Bij menstruerende vrouwen dient de behandeling te beginnen binnen de eerste 7 dagen van de menstruele cyclus.

Een behandelingsschema dat veelvuldig wordt gehanteerd, begint met 75-150 IE FSH elke dag. Deze dosis kan met tussenpozen van 7 of bij voorkeur 14 dagen met bij voorkeur 37,5 of 75 IE worden verhoogd, indien nodig, om een voldoende maar niet overmatige respons te bewerkstelligen. De behandeling dient op de respons van de individuele patiënte te worden afgestemd op basis van meting van de follikelgrootte door middel van echografie en/of oestrogeensecretie. De maximale dagdosis is meestal niet hoger dan 225 IE FSH. Indien na 4 weken behandeling onvoldoende respons waarneembaar is, dan dient deze cyclus te worden afgebroken; de patiënte dient dan nader te worden onderzocht, waarna zij verder kan worden behandeld met een hogere aanvangsdosis dan die van de afgebroken cyclus.

Wanneer een optimale respons is verkregen, dient een enkele injectie van 250 microgram recombinant humaan choriongonadotropine-alfa (r-hCG) of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG te worden gegeven 24-48 uur na de laatste follitropine-alfa-injectie. De patiënt wordt aangeraden om gemeenschap te hebben zowel óp de dag van hCG-toediening als de dag erna. Als alternatief kan intra-uteriene inseminatie (IUI) worden uitgevoerd.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven (zie rubriek 4.4). De behandeling dient in de volgende cyclus te beginnen met een lagere dosis dan die in de voorafgaande cyclus.

### Vrouwen die ovariële stimulatie ondergaan voor meervoudige folliculaire ontwikkeling voorafgaande aan in-vitrofertilisatie of andere conceptiehulptechnieken (ART)

Een vaak gebruikt behandelingsschema voor superovulatie bestaat uit de toediening van 150-225 IE follitropine-alfa per dag, te beginnen op dag 2 of 3 van de cyclus. De behandeling wordt voortgezet totdat een adequate follikelgroei is verkregen (bepaald via de oestrogeenconcentraties in serum en/of via echografie), waarbij de dosis wordt aangepast op geleide van de respons van de patiënt, over het algemeen tot een maximum van 450 IE per dag. In het algemeen wordt een adequate follikelgroei bereikt op gemiddeld de tiende behandelingsdag (spreiding van 5 tot 20 dagen).

24-48 uur na de laatste toediening van follitropine-alfa wordt een enkelvoudige injectie van 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend, om volledige follikelrijping te bewerkstelligen.

Onderdrukking door middel van een 'gonadotropin-releasing hormone' (GnRH-)agonist of -antagonist wordt nu gewoonlijk toegepast om de endogene LH-piek te onderdrukken ('downreguleren') en de verhoogde LH-spiegels onder controle te houden. Volgens gebruikelijk protocol wordt ongeveer

2 weken na het begin van de agonist-therapie begonnen met de toediening van follitropine-alfa en worden beide middelen gebruikt tot een adequate follikelgroei bereikt is. Bijvoorbeeld, na twee weken behandeling met een agonist wordt 150-225 IE follitropine-alfa toegediend gedurende de eerste zeven dagen. Daarna wordt de dosis aangepast naargelang van de ovariële respons.

Algehele ervaring met IVF laat zien dat in het algemeen het succes van de behandeling gedurende de eerste vier pogingen stabiel blijft en daarna geleidelijk afneemt.

#### Vrouwen met anovulatie ten gevolge van ernstige LH- en FSH-deficiëntie

Het doel van de behandeling met Bemfola, in combinatie met lutropine-alfa, is het ontwikkelen van één rijpe Graafse follikel waaruit de onbevuchte eicel wordt vrijgemaakt na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG) bij vrouwen met een LH- en FSH-deficiëntie (hypogonadotroop hypogonadisme). Follitropine-alfa moet als een dagelijkse injectiekuur worden gegeven, samen met lutropine-alfa. Aangezien deze patiënten niet menstrueren en lage endogene oestrogensecretie hebben, kan de behandeling op elk gewenst ogenblik beginnen.

Een aanbevolen startdosering is 75 IE lutropine-alfa samen met 75-150 IE FSH per dag. De behandeling moet op basis van metingen van de follikelgrootte door middel van echografie en oestrogenrespons worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur worden gedaan met tussenpozen van 7-14 dagen en bij voorkeur met een verhoging in stappen van 37,5-75 IE. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie in enige cyclus tot vijf weken te verlengen.

Als een optimale respons is verkregen, moet 24-48 uur na de laatste injectie met follitropine-alfa en lutropine-alfa één enkele injectie met 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend worden. De patiënt wordt aangeraden op de dag van de hCG-injectie en de volgende dag gemeenschap te hebben.

Als alternatief kan IUI worden uitgevoerd.

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kan resulteren in een vroegtijdig falen van het corpus luteum.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven. De behandeling dient in de volgende cyclus opnieuw te worden gestart met een lagere dosis FSH dan die in de voorafgaande cyclus.

#### Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme

Bemfola dient te worden gegeven in een dosis van 150 IE driemaal per week, gelijktijdig met hCG, gedurende minimaal 4 maanden. Indien de patiënt na afloop van deze periode nog geen respons heeft, kan de combinatietherapie worden voortgezet. De huidige klinische ervaring geeft aan dat een behandelingsduur van minimaal 18 maanden nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van Bemfola bij ouderen zijn niet vastgesteld.

##### Nier- of leverfunctiestoornissen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Bemfola bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

##### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij pediatrische patiënten.

### Wijze van toediening

Bemfola is bedoeld voor subcutaan gebruik. De eerste injectie met Bemfola moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Zelftoediening van Bemfola dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende getrainde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Aangezien de voorgevulde Bemfola-pen met patroon voor enkelvoudige dosis bedoeld is voor slechts één injectie, dienen duidelijke instructies aan de patiënt te worden gegeven om verkeerd gebruik van de enkelvoudige dosis-presentatie te voorkomen.

Voor instructies over de toediening met de voorgevulde pen, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- tumoren van hypothalamus of hypofyse;
- vergroting van de ovaria of ovariumcysten niet als gevolg van polycysteus-ovariumsyndroom;
- gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak;
- ovarium-, uterus- of mammacarcinoom.

Follitropine-alfa mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie;
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken;
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan;
- primaire testesinsufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Follitropine-alfa is een krachtig gonadotroop middel dat lichte tot ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, en enkel gebruikt mag worden door artsen die zeer goed op de hoogte zijn van problemen van onvruchtbaarheid en hun behandeling.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere betrokkenheid van artsen en ondersteunende zorgverleners, evenals beschikbaarheid van gepaste faciliteiten voor controle van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van follitropine-alfa bij vrouwen vereist monitoren van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van interpatiëntvariabiliteit voor wat betreft de respons op FSH-toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met follitropine-alfa. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

### Behandeling van vrouwen

Alvorens de therapie op te starten, moet de reden voor de infertiliteit van de partners grondig onderzocht zijn en moeten tevens de vermeende contra-indicaties voor zwangerschap onderzocht zijn. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie en hyperprolactinemie en moeten overeenkomstig behandeld worden.

Patiënten bij wie stimulering van follikelgroei wordt toegepast, hetzij als behandeling van anovulatoire onvruchtbaarheid of voor ART-procedures, kunnen ovariële vergroting ondervinden of ovariële hyperstimulatie ontwikkelen. Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van

follitropine-alfa, tegelijkertijd met zorgvuldige controle van de behandeling, zal het risico hierop beperken. Voor het op de juiste wijze interpreteren van indices van folliculaire ontwikkeling en rijping dient de arts ervaren te zijn in het interpreteren van relevante tests.

In klinisch onderzoek is aangetoond dat de gevoeligheid van het ovarium voor follitropine-alfa toeneemt als lutropine-alfa wordt toegediend. Als een dosisverhoging van FSH wenselijk wordt geacht, moet de aanpassing bij voorkeur met tussenpozen van 7-14 dagen gebeuren en met stapsgewijze dosisverhogingen van 37,5-75 IE.

Een directe vergelijking tussen follitropine-alfa/LH en humaan menopauzaal gonadotropine (hMG) is niet uitgevoerd. Een vergelijking met historische gegevens suggereert dat de ovulatiesnelheid welke wordt verkregen met follitropine-alfa/LH, vergelijkbaar is met die verkregen met hMG.

#### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroïdenspiegels en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in de peritoneale, pleurale en, zelden, pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, stoornissen in de elektrolytenbalans, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn polycysteus-ovariumsyndroom, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol (bijv. > 900 pg/ml of > 3.300 pmol/l bij anovulatie; > 3.000 pg/ml of > 11.000 pmol/l bij ART) en een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels (bijv. > 3 follikels met een diameter van  $\geq 14$  mm bij anovulatie;  $\geq 20$  follikels met een diameter van  $\geq 12$  mm bij ART).

Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van follitropine-alfa kan het risico op ovariële hyperstimulatie tot een minimum beperken (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Het monitoren van de stimulatiecycli met zowel echografie als oestradiolbepalingen wordt aangeraden om risicofactoren in een vroeg stadium te herkennen.

Er zijn tekenen die erop wijzen dat hCG een sleutelrol speelt bij het ontstaan van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn of langer kan aanhouden in geval van zwangerschap. Het is daarom aan te raden geen hCG toe te dienen indien zich verschijnselen voordoen van ovariële hyperstimulatie, zoals een serum-oestradiolspiegel van > 5.500 pg/ml of > 20.200 pmol/l en/of in totaal  $\geq 40$  follikels, en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden te gebruiken. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of in enkele dagen ontwikkelen en een ernstige medische aandoening worden. Meestal treedt het op nadat een hormoonbehandeling is stopgezet en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Daarom dienen patiënten ten minste gedurende 2 weken na de hCG-toediening gevolgd te worden.

Bij ART kan aspiratie van alle follikels vóór ovulatie het vóórkomen van hyperstimulatie verminderen.

Lichte of matige OHSS verdwijnt doorgaans spontaan. In geval van ernstige OHSS wordt aangeraden om de gonadotropinebehandeling te staken, als deze nog gaande was, en om de patiënt in een ziekenhuis op te nemen en aangewezen behandeling te starten.

#### Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast, treden meerlingzwangerschappen vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meerderheid van de meervoudige bevruchtingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder grotere, bestaat een verhoogde kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten.

Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden, is het aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te monitoren.

De kans op een meerlingzwangerschap na toepassing van conceptiehulptechnieken (ART) hangt vooral samen met het aantal teruggeplaatste embryo's, de kwaliteit hiervan en de leeftijd van de patiënt.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlingeboortes.

#### Zwangerschapsafbreking

De incidentie van zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van follikelgroei ondergaan voor ovulatie-inductie of ART dan na natuurlijke bevruchting.

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen van de eileiders, lopen risico op een extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem bij vrouwen die veelvoudige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico op dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

#### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na spontane conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

#### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico op het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel de zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico op trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

#### Behandeling van mannen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH wijst op primaire testesinsufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op behandeling met follitropine-alfa/hCG. Follitropine-alfa mag niet worden gebruikt wanneer geen effectieve respons kan worden verkregen.

Als onderdeel van de evaluatie van het effect van de behandeling wordt sperma-analyse 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling aanbevolen.

#### Natriumgehalte

Bemfola bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van follitropine-alfa en andere ovulatiestimulerende geneesmiddelen (bijv. hCG, clomifeencitraat) kan de folliculaire respons potentiëren. Wanneer echter tegelijkertijd een GnRH-agonist of -antagonist wordt gebruikt om de hypofyse te desensitiseren, kan een hogere dosis follitropine-alfa nodig zijn om een adequate ovariële respons op te wekken. Geen klinisch belangrijke interacties met andere geneesmiddelen zijn gemeld tijdens behandeling met follitropine-alfa.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Bemfola tijdens de zwangerschap. Gegevens die afkomstig zijn van een beperkt aantal blootgestelde zwangere vrouwen (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) duiden erop dat follitropine-alfa niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

In dierstudies is geen teratogeen effect waargenomen (zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van follitropine-alfa uit te sluiten.

##### Borstvoeding

Bemfola is niet geïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

Bemfola is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bemfola heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- , vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- , soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- , zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- , zeer zelden ( $< 1/10.000$ )



## Behandeling bij vrouwen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Licht tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De effecten van een overdosering met follitropine-alfa zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt (zie rubriek 4.4).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, gonadotropinen, ATC-code: G03GA05.

Bemfola is een biosimilar, d.w.z. een geneesmiddel waarvan is aangetoond dat het wat betreft kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid vergelijkbaar is met het referentiegeneesmiddel GONAL-f. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

### Farmacodynamische effecten

Het belangrijkste effect van parenterale toediening van FSH bij vrouwen is de ontwikkeling van rijpe Graafse follikels. Bij vrouwen met anovulatie is het doel van behandeling met follitropine-alfa de ontwikkeling van één enkele rijpe Graafse follikel, waaruit na toediening van hCG een eikel vrijkomt.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel van < 1,2 IE/l, gemeten in een centraal laboratorium. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In klinische studies waarin r-hFSH (follitropine-alfa) en urinair FSH werden vergeleken bij ART (zie tabel 1 hieronder) en bij ovulatie-inductie, was follitropine-alfa effectiever dan urinair FSH, aangezien een lagere dosis en kortere behandelperiode nodig zijn om follikelrijping te initiëren.

Bij ART resulteerde follitropine-alfa bij een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

Tabel 1: Resultaten van studie GF 8407 (gerandomiseerde studie met parallelle groepen waarin de werkzaamheid en veiligheid van follitropine-alfa worden vergeleken met die van urinair FSH bij ART)

|                         | Follitropine-alfa<br>(n = 130) | urinair FSH<br>(n = 116) |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Aantal gewonnen oöcyten | 11,0 ± 5,9                     | 8,8 ± 4,8                |

|  |             |             |
|--|-------------|-------------|
| Benodigde dagen FSH-stimulatie                         | 11,7 ± 1,9  | 14,5 ± 3,3  |
| Totale benodigde dosis FSH (aantal FSH 75 IE ampullen) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Behoeft de dosis te verhogen (%)                       | 56,2        | 85,3        |

Verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ( $p < 0,05$ ) voor alle genoemde criteria.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

Bij mannen met een tekort aan FSH induceert follitropine-alfa de spermatogenese, indien toegediend in combinatie met hCG gedurende ten minste 4 maanden.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening wordt follitropine-alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd uit het lichaam met een eindhalfwaardetijd van ongeveer 1 dag. Het steady-state verdelingsvolume en de totale lichaamsklaring zijn respectievelijk 10 l en 0,6 l/uur. Eén achtste deel van de dosis follitropine-alfa wordt in de urine uitgescheiden.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 70%. Na herhaalde toediening van follitropine-alfa wordt binnen 3-4 dagen een drievoudige steady-state concentratie bereikt. Bij vrouwen wier endogene gonadotropinesecretie onderdrukt is, blijkt follitropine-alfa desondanks op effectieve wijze de follikelrijping en de steroidgenese te stimuleren, ondanks onmeetbaar lage LH-spiegels.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in de andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken.

Verminderde fertiliteit is gerapporteerd bij ratten blootgesteld aan farmacologische doses follitropine-alfa ( $\geq 40$  IE/kg/dag) gedurende langere tijd, door een afgenomen fecunditeit.

Toegediend in hoge doses ( $\geq 5$  IE/kg/dag) veroorzaakte follitropine-alfa een afname van het aantal levensvatbare foetussen zonder teratogeen te zijn, en dystokie overeenkomend met die gezien bij urinaire menopauzale gonadotropine (hMG). Gezien het feit dat Bemfola bij zwangerschap niet mag worden gebruikt, zijn deze gegevens echter van beperkte klinische relevantie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poloxameer 188  
 Sucrose  
 Methionine  
 Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat  
 Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
 Fosforzuur  
 Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Vóór opening en binnen de houdbaarheidsduur kan het geneesmiddel uit de koelkast worden genomen en maximaal 3 maanden bewaard worden bij of beneden 25°C, zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden. Het product dient te worden weggegooid indien het na 3 maanden niet is gebruikt.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,375 ml oplossing voor injectie in een patroon van 1,5 ml (type I-glas), met een plunjerstop (halobutylrubber) en een aluminium krimpdomp met rubberen inleg.

Verpakkingen met 1, 5 of 10 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. 1 naald en 1 alcoholdoekje te gebruiken voor toediening met de pen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie de bijsluiter.

De oplossing mag niet toegediend worden indien die deeltjes bevat of niet helder is.

Bemfola 225 IE/0,375 ml (16,5 microgram/0,375 ml) is niet zodanig ontworpen dat de patroon verwijderd kan worden.

Gooi de gebruikte pen en naald onmiddellijk weg na de injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/03/2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bemfola 300 IE/0,50 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing bevat 600 IE (overeenkomend met 44 microgram) follitropine-alfa\*. Elke voorgevulde pen levert 300 IE (overeenkomend met 22 microgram) in 0,5 ml.

\* recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (r-hFSH) geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen (injectie).

Heldere kleurloze oplossing.

De pH-waarde van de oplossing is 6,7-7,3.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

- Anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom, PCOS) bij vrouwen die niet reageerden op behandeling met clomifeencitraat.
- Stimulering van multifolliculaire ontwikkeling bij vrouwen die superovulatie ondergaan ten behoeve van conceptie Hulptechnieken (ART) zoals *in-vitro* fertilisatie (IVF), ‘gamete intra-fallopian transfer’ (GIFT) en ‘zygote intra-fallopian transfer’ (ZIFT).
- Follitropine-alfa in combinatie met een luteïniserend hormoonpreparaat (LH) wordt aanbevolen voor de stimulatie van follikelgroei bij vrouwen met een ernstige LH- en FSH-deficiëntie. In klinische onderzoeken werden deze patiënten gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel < 1,2 IE/l.

#### Bij volwassen mannen

- Follitropine-alfa is in combinatie met humaan choriongonadotropine (hCG-)therapie geïndiceerd voor het stimuleren van de spermatogenese bij mannen die lijden aan congenitaal of verworven hypogonadotrop hypogonadisme.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Bemfola moet gestart worden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Patiënten moeten het juiste aantal pennen krijgen voor hun behandelingskuur en moeten getraind worden in het gebruik van de juiste injectietechnieken.

### Dosering

De aanbevolen doses voor follitropine-alfa zijn dezelfde als voor urinair FSH. Klinische evaluatie van follitropine-alfa geeft aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen niet zouden moeten verschillen van die welke momenteel gebruikt worden voor de geneesmiddelen met urinair FSH. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

Vergelijkende klinische studies hebben aangetoond dat patiënten gemiddeld een lagere cumulatieve dosis en een kortere behandelperiode nodig hebben met follitropine-alfa vergeleken met urinair FSH. Daarom wordt het geschikt geacht een lagere totale dosis follitropine-alfa te geven dan doorgaans gebruikt wordt voor urinair FSH, niet alleen om de follikelontwikkeling te optimaliseren, maar ook om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren (zie rubriek 5.1).

### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

Bemfola kan gegeven worden als een kuur van dagelijkse injecties. Bij menstruerende vrouwen dient de behandeling te beginnen binnen de eerste 7 dagen van de menstruele cyclus.

Een behandelingsschema dat veelvuldig wordt gehanteerd, begint met 75-150 IE FSH elke dag. Deze dosis kan met tussenpozen van 7 of bij voorkeur 14 dagen met bij voorkeur 37,5 of 75 IE worden verhoogd, indien nodig, om een voldoende maar niet overmatige respons te bewerkstelligen. De behandeling dient op de respons van de individuele patiënte te worden afgestemd op basis van meting van de follikelgrootte door middel van echografie en/of oestrogeensecretie. De maximale dagdosis is meestal niet hoger dan 225 IE FSH. Indien na 4 weken behandeling onvoldoende respons waarneembaar is, dan dient deze cyclus te worden afgebroken; de patiënte dient dan nader te worden onderzocht, waarna zij verder kan worden behandeld met een hogere aanvangsdosis dan die van de afgebroken cyclus.

Wanneer een optimale respons is verkregen, dient een enkele injectie van 250 microgram recombinant humaan choriongonadotropine-alfa (r-hCG) of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG te worden gegeven 24-48 uur na de laatste follitropine-alfa-injectie. De patiënt wordt aangeraden om gemeenschap te hebben zowel óp de dag van hCG-toediening als de dag erna. Als alternatief kan intra-uteriene inseminatie (IUI) worden uitgevoerd.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven (zie rubriek 4.4). De behandeling dient in de volgende cyclus te beginnen met een lagere dosis dan die in de voorafgaande cyclus.

### Vrouwen die ovariële stimulatie ondergaan voor meervoudige folliculaire ontwikkeling voorafgaande aan in-vitrofertilisatie of andere conceptiehulptechnieken (ART)

Een vaak gebruikt behandelingsschema voor superovulatie bestaat uit de toediening van 150-225 IE follitropine-alfa per dag, te beginnen op dag 2 of 3 van de cyclus. De behandeling wordt voortgezet totdat een adequate follikelgroei is verkregen (bepaald via de oestrogeenconcentraties in serum en/of via echografie), waarbij de dosis wordt aangepast op geleide van de respons van de patiënt, over het algemeen tot een maximum van 450 IE per dag. In het algemeen wordt een adequate follikelgroei bereikt op gemiddeld de tiende behandelingsdag (spreiding van 5 tot 20 dagen).

24-48 uur na de laatste toediening van follitropine-alfa wordt een enkelvoudige injectie van 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend, om volledige follikelrijping te bewerkstelligen.

Onderdrukking door middel van een 'gonadotropin-releasing hormone' (GnRH-)agonist of -antagonist wordt nu gewoonlijk toegepast om de endogene LH-piek te onderdrukken ('downreguleren') en de verhoogde LH-spiegels onder controle te houden. Volgens gebruikelijk protocol wordt ongeveer

2 weken na het begin van de agonist-therapie begonnen met de toediening van follitropine-alfa en worden beide middelen gebruikt tot een adequate follikelgroei bereikt is. Bijvoorbeeld, na twee weken behandeling met een agonist wordt 150-225 IE follitropine-alfa toegediend gedurende de eerste zeven dagen. Daarna wordt de dosis aangepast naargelang van de ovariële respons.

Algehele ervaring met IVF laat zien dat in het algemeen het succes van de behandeling gedurende de eerste vier pogingen stabiel blijft en daarna geleidelijk afneemt.

#### Vrouwen met anovulatie ten gevolge van ernstige LH- en FSH-deficiëntie

Het doel van de behandeling met Bemfola, in combinatie met lutropine-alfa, is het ontwikkelen van één rijpe Graafse follikel waaruit de onbevuchte eicel wordt vrijgemaakt na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG) bij vrouwen met een LH- en FSH-deficiëntie (hypogonadotroop hypogonadisme). Follitropine-alfa moet als een dagelijkse injectiekuur worden gegeven, samen met lutropine-alfa. Aangezien deze patiënten niet menstrueren en lage endogene oestrogensecretie hebben, kan de behandeling op elk gewenst ogenblik beginnen.

Een aanbevolen startdosering is 75 IE lutropine-alfa samen met 75-150 IE FSH per dag. De behandeling moet op basis van metingen van de follikelgrootte door middel van echografie en oestrogenrespons worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur worden gedaan met tussenpozen van 7-14 dagen en bij voorkeur met een verhoging in stappen van 37,5-75 IE. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie in enige cyclus tot vijf weken te verlengen.

Als een optimale respons is verkregen, moet 24-48 uur na de laatste injectie met follitropine-alfa en lutropine-alfa één enkele injectie met 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend worden. De patiënt wordt aangeraden op de dag van de hCG-injectie en de volgende dag gemeenschap te hebben.

Als alternatief kan IUI worden uitgevoerd.

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kan resulteren in een vroegtijdig falen van het corpus luteum.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven. De behandeling dient in de volgende cyclus opnieuw te worden gestart met een lagere dosis FSH dan die in de voorafgaande cyclus.

#### Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme

Bemfola dient te worden gegeven in een dosis van 150 IE driemaal per week, gelijktijdig met hCG, gedurende minimaal 4 maanden. Indien de patiënt na afloop van deze periode nog geen respons heeft, kan de combinatietherapie worden voortgezet. De huidige klinische ervaring geeft aan dat een behandelingsduur van minimaal 18 maanden nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van Bemfola bij ouderen zijn niet vastgesteld.

##### Nier- of leverfunctiestoornissen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Bemfola bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

##### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij pediatrische patiënten.



### Wijze van toediening

Bemfola is bedoeld voor subcutaan gebruik. De eerste injectie met Bemfola moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Zelftoediening van Bemfola dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende getrainde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Aangezien de voorgevulde Bemfola-pen met patroon voor enkelvoudige dosis bedoeld is voor slechts één injectie, dienen duidelijke instructies aan de patiënt te worden gegeven om verkeerd gebruik van de enkelvoudige dosis-presentatie te voorkomen.

Voor instructies over de toediening met de voorgevulde pen, zie rubriek 6.6 en de bijsluiters.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- tumoren van hypothalamus of hypofyse;
- vergroting van de ovaria of ovariumcysten niet als gevolg van polycysteus-ovariumsyndroom;
- gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak;
- ovarium-, uterus- of mammacarcinoom.

Follitropine-alfa mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie;
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken;
- baarmoedermusculen die zwangerschap in de weg staan;
- primaire testesinsufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Follitropine-alfa is een krachtig gonadotroop middel dat lichte tot ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, en enkel gebruikt mag worden door artsen die zeer goed op de hoogte zijn van problemen van onvruchtbaarheid en hun behandeling.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere betrokkenheid van artsen en ondersteunende zorgverleners, evenals beschikbaarheid van gepaste faciliteiten voor controle van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van follitropine-alfa bij vrouwen vereist monitoren van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van interpatiëntvariabiliteit voor wat betreft de respons op FSH-toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met follitropine-alfa. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

### Behandeling van vrouwen

Alvorens de therapie op te starten, moet de reden voor de infertiliteit van de partners grondig onderzocht zijn en moeten tevens de vermeende contra-indicaties voor zwangerschap onderzocht zijn. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie en hyperprolactinemie en moeten overeenkomstig behandeld worden.

Patiënten bij wie stimulering van follikelgroei wordt toegepast, hetzij als behandeling van anovulatoire onvruchtbaarheid of voor ART-procedures, kunnen ovariële vergroting ondervinden of ovariële hyperstimulatie ontwikkelen. Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van

follitropine-alfa, tegelijkertijd met zorgvuldige controle van de behandeling, zal het risico hierop beperken. Voor het op de juiste wijze interpreteren van indices van folliculaire ontwikkeling en rijping dient de arts ervaren te zijn in het interpreteren van relevante tests.

In klinisch onderzoek is aangetoond dat de gevoeligheid van het ovarium voor follitropine-alfa toeneemt als lutropine-alfa wordt toegediend. Als een dosisverhoging van FSH wenselijk wordt geacht, moet de aanpassing bij voorkeur met tussenpozen van 7-14 dagen gebeuren en met stapsgewijze dosisverhogingen van 37,5-75 IE.

Een directe vergelijking tussen follitropine-alfa/LH en humaan menopauzaal gonadotropine (hMG) is niet uitgevoerd. Een vergelijking met historische gegevens suggereert dat de ovulatiesnelheid welke wordt verkregen met follitropine-alfa/LH, vergelijkbaar is met die verkregen met hMG.

#### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroïdenspiegels en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in de peritoneale, pleurale en, zelden, pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, stoornissen in de elektrolytenbalans, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn polycysteus-ovariumsyndroom, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol (bijv. > 900 pg/ml of > 3.300 pmol/l bij anovulatie; > 3.000 pg/ml of > 11.000 pmol/l bij ART) en een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels (bijv. > 3 follikels met een diameter van  $\geq 14$  mm bij anovulatie;  $\geq 20$  follikels met een diameter van  $\geq 12$  mm bij ART).

Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van follitropine-alfa kan het risico op ovariële hyperstimulatie tot een minimum beperken (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Het monitoren van de stimulatiecycli met zowel echografie als oestradiolbepalingen wordt aangeraden om risicofactoren in een vroeg stadium te herkennen.

Er zijn tekenen die erop wijzen dat hCG een sleutelrol speelt bij het ontstaan van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn of langer kan aanhouden in geval van zwangerschap. Het is daarom aan te raden geen hCG toe te dienen indien zich verschijnselen voordoen van ovariële hyperstimulatie, zoals een serum-oestradiolspiegel van > 5.500 pg/ml of > 20.200 pmol/l en/of in totaal  $\geq 40$  follikels, en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden te gebruiken. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of in enkele dagen ontwikkelen en een ernstige medische aandoening worden. Meestal treedt het op nadat een hormoonbehandeling is stopgezet en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Daarom dienen patiënten ten minste gedurende 2 weken na de hCG-toediening gevolgd te worden.

Bij ART kan aspiratie van alle follikels vóór ovulatie het vóórkomen van hyperstimulatie verminderen.

Lichte of matige OHSS verdwijnt doorgaans spontaan. In geval van ernstige OHSS wordt aangeraden om de gonadotropinebehandeling te staken, als deze nog gaande was, en om de patiënt in een ziekenhuis op te nemen en aangewezen behandeling te starten.

#### Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast, treden meerlingzwangerschappen vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meerderheid van de meervoudige bevruchtingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder grotere, bestaat een verhoogde kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten.

Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden, is het aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te monitoren.

De kans op een meerlingzwangerschap na toepassing van conceptiehulptechnieken (ART) hangt vooral samen met het aantal teruggeplaatste embryo's, de kwaliteit hiervan en de leeftijd van de patiënt.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlingeboortes.

#### Zwangerschapsafbreking

De incidentie van zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van follikelgroei ondergaan voor ovulatie-inductie of ART dan na natuurlijke bevruchting.

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen van de eileiders, lopen risico op een extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem bij vrouwen die veelvoudige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico op dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

#### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na spontane conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

#### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico op het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel de zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico op trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

#### Behandeling van mannen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH wijst op primaire testesinsufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op behandeling met follitropine-alfa/hCG. Follitropine-alfa mag niet worden gebruikt wanneer geen effectieve respons kan worden verkregen.

Als onderdeel van de evaluatie van het effect van de behandeling wordt sperma-analyse 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling aanbevolen.

#### Natriumgehalte

Bemfola bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van follitropine-alfa en andere ovulatiestimulerende geneesmiddelen (bijv. hCG, clomifeencitraat) kan de folliculaire respons potentiëren. Wanneer echter tegelijkertijd een GnRH-agonist of -antagonist wordt gebruikt om de hypofyse te desensitiseren, kan een hogere dosis follitropine-alfa nodig zijn om een adequate ovariële respons op te wekken. Geen klinisch belangrijke interacties met andere geneesmiddelen zijn gemeld tijdens behandeling met follitropine-alfa.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Bemfola tijdens de zwangerschap. Gegevens die afkomstig zijn van een beperkt aantal blootgestelde zwangere vrouwen (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) duiden erop dat follitropine-alfa niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

In dierstudies is geen teratogeen effect waargenomen (zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van follitropine-alfa uit te sluiten.

##### Borstvoeding

Bemfola is niet geïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

Bemfola is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bemfola heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- , vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- , soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
- , zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
- , zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

## Behandeling bij vrouwen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Licht tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering met follitropine-alfa zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt (zie rubriek 4.4).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, gonadotropinen, ATC-code: G03GA05.

Bemfola is een biosimilar, d.w.z. een geneesmiddel waarvan is aangetoond dat het wat betreft kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid vergelijkbaar is met het referentiegeneesmiddel GONAL-f. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

### Farmacodynamische effecten

Het belangrijkste effect van parenterale toediening van FSH bij vrouwen is de ontwikkeling van rijpe Graafse follikels. Bij vrouwen met anovulatie is het doel van behandeling met follitropine-alfa de ontwikkeling van één enkele rijpe Graafse follikel, waaruit na toediening van hCG een eikel vrijkomt.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel van < 1,2 IE/l, gemeten in een centraal laboratorium. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In klinische studies waarin r-hFSH (follitropine-alfa) en urinair FSH werden vergeleken bij ART (zie tabel 1 hieronder) en bij ovulatie-inductie, was follitropine-alfa effectiever dan urinair FSH, aangezien een lagere dosis en kortere behandelperiode nodig zijn om follikelrijping te initiëren.

Bij ART resulteerde follitropine-alfa bij een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

Tabel 1: Resultaten van studie GF 8407 (gerandomiseerde studie met parallelle groepen waarin de werkzaamheid en veiligheid van follitropine-alfa worden vergeleken met die van urinair FSH bij ART)

|                         | Follitropine-alfa<br>(n = 130) | urinair FSH<br>(n = 116) |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Aantal gewonnen oöcyten | 11,0 ± 5,9                     | 8,8 ± 4,8                |

|  |             |             |
|--|-------------|-------------|
| Benodigde dagen FSH-stimulatie                         | 11,7 ± 1,9  | 14,5 ± 3,3  |
| Totale benodigde dosis FSH (aantal FSH 75 IE ampullen) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Behoeft de dosis te verhogen (%)                       | 56,2        | 85,3        |

Verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ( $p < 0,05$ ) voor alle genoemde criteria.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

Bij mannen met een tekort aan FSH induceert follitropine-alfa de spermatogenese, indien toegediend in combinatie met hCG gedurende ten minste 4 maanden.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening wordt follitropine-alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd uit het lichaam met een eindhalfwaardetijd van ongeveer 1 dag. Het steady-state verdelingsvolume en de totale lichaamsklaring zijn respectievelijk 10 l en 0,6 l/uur. Eén achtste deel van de dosis follitropine-alfa wordt in de urine uitgescheiden.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 70%. Na herhaalde toediening van follitropine-alfa wordt binnen 3-4 dagen een drievoudige steady-state concentratie bereikt. Bij vrouwen wier endogene gonadotropinesecretie onderdrukt is, blijkt follitropine-alfa desondanks op effectieve wijze de follikelrijping en de steroidgenese te stimuleren, ondanks onmeetbaar lage LH-spiegels.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in de andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken.

Verminderde fertiliteit is gerapporteerd bij ratten blootgesteld aan farmacologische doses follitropine-alfa ( $\geq 40$  IE/kg/dag) gedurende langere tijd, door een afgenomen fecunditeit.

Toegediend in hoge doses ( $\geq 5$  IE/kg/dag) veroorzaakte follitropine-alfa een afname van het aantal levensvatbare foetussen zonder teratogeen te zijn, en dystokie overeenkomend met die gezien bij urinaire menopauzale gonadotropine (hMG). Gezien het feit dat Bemfola bij zwangerschap niet mag worden gebruikt, zijn deze gegevens echter van beperkte klinische relevantie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poloxameer 188  
 Sucrose  
 Methionine  
 Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat  
 Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
 Fosforzuur  
 Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Vóór opening en binnen de houdbaarheidsduur kan het geneesmiddel uit de koelkast worden genomen en maximaal 3 maanden bewaard worden bij of beneden 25°C, zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden. Het product dient te worden weggegooid indien het na 3 maanden niet is gebruikt.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml oplossing voor injectie in een patroon van 1,5 ml (type I-glas), met een plunjerstop (halobutylrubber) en een aluminium krimpstop met rubberen inleg.

Verpakkingen met 1, 5 of 10 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. 1 naald en 1 alcoholdoekje te gebruiken voor toediening met de pen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie de bijsluiter.

De oplossing mag niet toegediend worden indien die deeltjes bevat of niet helder is.

Bemfola 300 IE/0,50 ml (22 microgram/0,5 ml) is niet zodanig ontworpen dat de patroon verwijderd kan worden.

Gooi de gebruikte pen en naald onmiddellijk weg na de injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/03/2014



## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bemfola 450 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing bevat 600 IE (overeenkomend met 44 microgram) follitropine-alfa\*. Elke voorgevulde pen levert 450 IE (overeenkomend met 33 microgram) in 0,75 ml.

\* recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (r-hFSH) geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen (injectie).

Heldere kleurloze oplossing.

De pH-waarde van de oplossing is 6,7-7,3.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

- Anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom, PCOS) bij vrouwen die niet reageerden op behandeling met clomifeencitraat.
- Stimulering van multifolliculaire ontwikkeling bij vrouwen die superovulatie ondergaan ten behoeve van conceptie Hulptechnieken (ART) zoals in-vitrofertilisatie (IVF), ‘gamete intra-fallopian transfer’ (GIFT) en ‘zygote intra-fallopian transfer’ (ZIFT).
- Follitropine-alfa in combinatie met een luteïniserend hormoonpreparaat (LH) wordt aanbevolen voor de stimulatie van follikelgroei bij vrouwen met een ernstige LH- en FSH-deficiëntie. In klinische onderzoeken werden deze patiënten gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel < 1,2 IE/l.

#### Bij volwassen mannen

- Follitropine-alfa is in combinatie met humaan choriongonadotropine (hCG-)therapie geïndiceerd voor het stimuleren van de spermatogenese bij mannen die lijden aan congenitaal of verworven hypogonadotroop hypogonadisme.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Bemfola moet gestart worden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Patiënten moeten het juiste aantal pennen krijgen voor hun behandelingskuur en moeten getraind worden in het gebruik van de juiste injectietechnieken.

### Dosering

De aanbevolen doses voor follitropine-alfa zijn dezelfde als voor urinair FSH. Klinische evaluatie van follitropine-alfa geeft aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen niet zouden moeten verschillen van die welke momenteel gebruikt worden voor de geneesmiddelen met urinair FSH. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

Vergelijkende klinische studies hebben aangetoond dat patiënten gemiddeld een lagere cumulatieve dosis en een kortere behandelperiode nodig hebben met follitropine-alfa vergeleken met urinair FSH. Daarom wordt het geschikt geacht een lagere totale dosis follitropine-alfa te geven dan doorgaans gebruikt wordt voor urinair FSH, niet alleen om de follikelontwikkeling te optimaliseren, maar ook om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren (zie rubriek 5.1).

### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

Bemfola kan gegeven worden als een kuur van dagelijkse injecties. Bij menstruerende vrouwen dient de behandeling te beginnen binnen de eerste 7 dagen van de menstruele cyclus.

Een behandelingsschema dat veelvuldig wordt gehanteerd, begint met 75-150 IE FSH elke dag. Deze dosis kan met tussenpozen van 7 of bij voorkeur 14 dagen met bij voorkeur 37,5 of 75 IE worden verhoogd, indien nodig, om een voldoende maar niet overmatige respons te bewerkstelligen. De behandeling dient op de respons van de individuele patiënte te worden afgestemd op basis van meting van de follikelgrootte door middel van echografie en/of oestrogeensecretie. De maximale dagdosis is meestal niet hoger dan 225 IE FSH. Indien na 4 weken behandeling onvoldoende respons waarneembaar is, dan dient deze cyclus te worden afgebroken; de patiënte dient dan nader te worden onderzocht, waarna zij verder kan worden behandeld met een hogere aanvangsdosis dan die van de afgebroken cyclus.

Wanneer een optimale respons is verkregen, dient een enkele injectie van 250 microgram recombinant humaan choriongonadotropine-alfa (r-hCG) of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG te worden gegeven 24-48 uur na de laatste follitropine-alfa-injectie. De patiënt wordt aangeraden om gemeenschap te hebben zowel óp de dag van hCG-toediening als de dag erna. Als alternatief kan intra-uteriene inseminatie (IUI) worden uitgevoerd.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven (zie rubriek 4.4). De behandeling dient in de volgende cyclus te beginnen met een lagere dosis dan die in de voorafgaande cyclus.

### Vrouwen die ovariële stimulatie ondergaan voor meervoudige folliculaire ontwikkeling voorafgaande aan in-vitrofertilisatie of andere conceptiehulptechnieken (ART)

Een vaak gebruikt behandelingsschema voor superovulatie bestaat uit de toediening van 150-225 IE follitropine-alfa per dag, te beginnen op dag 2 of 3 van de cyclus. De behandeling wordt voortgezet totdat een adequate follikelgroei is verkregen (bepaald via de oestrogeenconcentraties in serum en/of via echografie), waarbij de dosis wordt aangepast op geleide van de respons van de patiënt, over het algemeen tot een maximum van 450 IE per dag. In het algemeen wordt een adequate follikelgroei bereikt op gemiddeld de tiende behandelingsdag (spreiding van 5 tot 20 dagen).

24-48 uur na de laatste toediening van follitropine-alfa wordt een enkelvoudige injectie van 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend, om volledige follikelrijping te bewerkstelligen.

Onderdrukking door middel van een 'gonadotropin-releasing hormone' (GnRH-)agonist of -antagonist wordt nu gewoonlijk toegepast om de endogene LH-piek te onderdrukken ('downreguleren') en de verhoogde LH-spiegels onder controle te houden. Volgens gebruikelijk protocol wordt ongeveer

2 weken na het begin van de agonist-therapie begonnen met de toediening van follitropine-alfa en worden beide middelen gebruikt tot een adequate follikelgroei bereikt is. Bijvoorbeeld, na twee weken behandeling met een agonist wordt 150-225 IE follitropine-alfa toegediend gedurende de eerste zeven dagen. Daarna wordt de dosis aangepast naargelang van de ovariële respons.

Algehele ervaring met IVF laat zien dat in het algemeen het succes van de behandeling gedurende de eerste vier pogingen stabiel blijft en daarna geleidelijk afneemt.

#### Vrouwen met anovulatie ten gevolge van ernstige LH- en FSH-deficiëntie

Het doel van de behandeling met Bemfola, in combinatie met lutropine-alfa, is het ontwikkelen van één rijpe Graafse follikel waaruit de onbevuchte eicel wordt vrijgemaakt na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG) bij vrouwen met een LH- en FSH-deficiëntie (hypogonadotroop hypogonadisme). Follitropine-alfa moet als een dagelijkse injectiekuur worden gegeven, samen met lutropine-alfa. Aangezien deze patiënten niet menstrueren en lage endogene oestrogensecrectie hebben, kan de behandeling op elk gewenst ogenblik beginnen.

Een aanbevolen startdosering is 75 IE lutropine-alfa samen met 75-150 IE FSH per dag. De behandeling moet op basis van metingen van de follikelgrootte door middel van echografie en oestrogenrespons worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur worden gedaan met tussenpozen van 7-14 dagen en bij voorkeur met een verhoging in stappen van 37,5-75 IE. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie in enige cyclus tot vijf weken te verlengen.

Als een optimale respons is verkregen, moet 24-48 uur na de laatste injectie met follitropine-alfa en lutropine-alfa één enkele injectie met 250 microgram r-hCG of 5.000 tot maximaal 10.000 IE hCG toegediend worden. De patiënt wordt aangeraden op de dag van de hCG-injectie en de volgende dag gemeenschap te hebben.

Als alternatief kan IUI worden uitgevoerd.

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kan resulteren in een vroegtijdig falen van het corpus luteum.

Indien een excessieve respons opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven. De behandeling dient in de volgende cyclus opnieuw te worden gestart met een lagere dosis FSH dan die in de voorafgaande cyclus.

#### Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme

Bemfola dient te worden gegeven in een dosis van 150 IE driemaal per week, gelijktijdig met hCG, gedurende minimaal 4 maanden. Indien de patiënt na afloop van deze periode nog geen respons heeft, kan de combinatietherapie worden voortgezet. De huidige klinische ervaring geeft aan dat een behandelingsduur van minimaal 18 maanden nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van Bemfola bij ouderen zijn niet vastgesteld.

##### Nier- of leverfunctiestoornissen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Bemfola bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

##### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Bemfola bij pediatrische patiënten.

### Wijze van toediening

Bemfola is bedoeld voor subcutaan gebruik. De eerste injectie met Bemfola moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Zelftoediening van Bemfola dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende getrainde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Aangezien de voorgevulde Bemfola-pen met patroon voor enkelvoudige dosis bedoeld is voor slechts één injectie, dienen duidelijke instructies aan de patiënt te worden gegeven om verkeerd gebruik van de enkelvoudige dosis-presentatie te voorkomen.

Voor instructies over de toediening met de voorgevulde pen, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- tumoren van hypothalamus of hypofyse;
- vergroting van de ovaria of ovariumcysten niet als gevolg van polycysteus-ovariumsyndroom;
- gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak;
- ovarium-, uterus- of mammacarcinoom.

Follitropine-alfa mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie;
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken;
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan;
- primaire testesinsufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Follitropine-alfa is een krachtig gonadotroop middel dat lichte tot ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, en enkel gebruikt mag worden door artsen die zeer goed op de hoogte zijn van problemen van onvruchtbaarheid en hun behandeling.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere betrokkenheid van artsen en ondersteunende zorgverleners, evenals beschikbaarheid van gepaste faciliteiten voor controle van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van follitropine-alfa bij vrouwen vereist monitoren van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van interpatiëntvariabiliteit voor wat betreft de respons op FSH-toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met follitropine-alfa. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

### Behandeling van vrouwen

Alvorens de therapie op te starten, moet de reden voor de infertiliteit van de partners grondig onderzocht zijn en moeten tevens de vermeende contra-indicaties voor zwangerschap onderzocht zijn. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie en hyperprolactinemie en moeten overeenkomstig behandeld worden.

Patiënten bij wie stimulering van follikelgroei wordt toegepast, hetzij als behandeling van anovulatoire onvruchtbaarheid of voor ART-procedures, kunnen ovariële vergroting ondervinden of ovariële hyperstimulatie ontwikkelen. Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van

follitropine-alfa, tegelijkertijd met zorgvuldige controle van de behandeling, zal het risico hierop beperken. Voor het op de juiste wijze interpreteren van indices van folliculaire ontwikkeling en rijping dient de arts ervaren te zijn in het interpreteren van relevante tests.

In klinisch onderzoek is aangetoond dat de gevoeligheid van het ovarium voor follitropine-alfa toeneemt als lutropine-alfa wordt toegediend. Als een dosisverhoging van FSH wenselijk wordt geacht, moet de aanpassing bij voorkeur met tussenpozen van 7-14 dagen gebeuren en met stapsgewijze dosisverhogingen van 37,5-75 IE.

Een directe vergelijking tussen follitropine-alfa/LH en humaan menopauzaal gonadotropine (hMG) is niet uitgevoerd. Een vergelijking met historische gegevens suggereert dat de ovulatiesnelheid welke wordt verkregen met follitropine-alfa/LH, vergelijkbaar is met die verkregen met hMG.

#### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroïdenspiegels en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in de peritoneale, pleurale en, zelden, pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, stoornissen in de elektrolytenbalans, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn polycysteus-ovariumsyndroom, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol (bijv. > 900 pg/ml of > 3.300 pmol/l bij anovulatie; > 3.000 pg/ml of > 11.000 pmol/l bij ART) en een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels (bijv. > 3 follikels met een diameter van  $\geq 14$  mm bij anovulatie;  $\geq 20$  follikels met een diameter van  $\geq 12$  mm bij ART).

Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van follitropine-alfa kan het risico op ovariële hyperstimulatie tot een minimum beperken (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Het monitoren van de stimulatiecycli met zowel echografie als oestradiolbepalingen wordt aangeraden om risicofactoren in een vroeg stadium te herkennen.

Er zijn tekenen die erop wijzen dat hCG een sleutelrol speelt bij het ontstaan van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn of langer kan aanhouden in geval van zwangerschap. Het is daarom aan te raden geen hCG toe te dienen indien zich verschijnselen voordoen van ovariële hyperstimulatie, zoals een serum-oestradiolspiegel van > 5.500 pg/ml of > 20.200 pmol/l en/of in totaal  $\geq 40$  follikels, en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden te gebruiken. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of in enkele dagen ontwikkelen en een ernstige medische aandoening worden. Meestal treedt het op nadat een hormoonbehandeling is stopgezet en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Daarom dienen patiënten ten minste gedurende 2 weken na de hCG-toediening gevolgd te worden.

Bij ART kan aspiratie van alle follikels vóór ovulatie het vóórkomen van hyperstimulatie verminderen.

Lichte of matige OHSS verdwijnt doorgaans spontaan. In geval van ernstige OHSS wordt aangeraden om de gonadotropinebehandeling te staken, als deze nog gaande was, en om de patiënt in een ziekenhuis op te nemen en aangewezen behandeling te starten.

#### Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast, treden meerlingzwangerschappen vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meerderheid van de meervoudige bevruchtingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder grotere, bestaat een verhoogde kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten.

Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden, is het aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te monitoren.

De kans op een meerlingzwangerschap na toepassing van conceptiehulptechnieken (ART) hangt vooral samen met het aantal teruggeplaatste embryo's, de kwaliteit hiervan en de leeftijd van de patiënt.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlingeboortes.

#### Zwangerschapsafbreking

De incidentie van zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van follikelgroei ondergaan voor ovulatie-inductie of ART dan na natuurlijke bevruchting.

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen van de eileiders, lopen risico op een extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem bij vrouwen die veelvoudige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico op dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

#### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na spontane conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

#### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico op het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel de zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico op trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

#### Behandeling van mannen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH wijst op primaire testesinsufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op behandeling met follitropine-alfa/hCG. Follitropine-alfa mag niet worden gebruikt wanneer geen effectieve respons kan worden verkregen.

Als onderdeel van de evaluatie van het effect van de behandeling wordt sperma-analyse 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling aanbevolen.

#### Natriumgehalte

Bemfola bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van follitropine-alfa en andere ovulatiestimulerende geneesmiddelen (bijv. hCG, clomifeencitraat) kan de folliculaire respons potentiëren. Wanneer echter tegelijkertijd een GnRH-agonist of -antagonist wordt gebruikt om de hypofyse te desensitiseren, kan een hogere dosis follitropine-alfa nodig zijn om een adequate ovariële respons op te wekken. Geen klinisch belangrijke interacties met andere geneesmiddelen zijn gemeld tijdens behandeling met follitropine-alfa.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Bemfola tijdens de zwangerschap. Gegevens die afkomstig zijn van een beperkt aantal blootgestelde zwangere vrouwen (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) duiden erop dat follitropine-alfa niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

In dierstudies is geen teratogeen effect waargenomen (zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van follitropine-alfa uit te sluiten.

#### Borstvoeding

Bemfola is niet geïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Bemfola is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bemfola heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

#### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- , vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- , soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
- , zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
- , zeer zelden ( $< 1/10.000$ )



## Behandeling bij vrouwen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Licht tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Lichte tot ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en shock

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De effecten van een overdosering met follitropine-alfa zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt (zie rubriek 4.4).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, gonadotropinen, ATC-code: G03GA05.

Bemfola is een biosimilar, d.w.z. een geneesmiddel waarvan is aangetoond dat het wat betreft kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid vergelijkbaar is met het referentiegeneesmiddel GONAL-f. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

### Farmacodynamische effecten

Het belangrijkste effect van parenterale toediening van FSH bij vrouwen is de ontwikkeling van rijpe Graafse follikels. Bij vrouwen met anovulatie is het doel van behandeling met follitropine-alfa de ontwikkeling van één enkele rijpe Graafse follikel, waaruit na toediening van hCG een eikel vrijkomt.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie gedefinieerd door een endogene serum-LH-spiegel van < 1,2 IE/l, gemeten in een centraal laboratorium. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In klinische studies waarin r-hFSH (follitropine-alfa) en urinair FSH werden vergeleken bij ART (zie tabel 1 hieronder) en bij ovulatie-inductie, was follitropine-alfa effectiever dan urinair FSH, aangezien een lagere dosis en kortere behandelperiode nodig zijn om follikelrijping te initiëren.

Bij ART resulteerde follitropine-alfa bij een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

Tabel 1: Resultaten van studie GF 8407 (gerandomiseerde studie met parallelle groepen waarin de werkzaamheid en veiligheid van follitropine-alfa worden vergeleken met die van urinair FSH bij ART)

|                         | Follitropine-alfa<br>(n = 130) | urinair FSH<br>(n = 116) |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Aantal gewonnen oöcyten | 11,0 ± 5,9                     | 8,8 ± 4,8                |

|  |             |             |
|--|-------------|-------------|
| Benodigde dagen FSH-stimulatie                         | 11,7 ± 1,9  | 14,5 ± 3,3  |
| Totale benodigde dosis FSH (aantal FSH 75 IE ampullen) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Behoeftede de dosis te verhogen (%)                    | 56,2        | 85,3        |

Verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ( $p < 0,05$ ) voor alle genoemde criteria.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

Bij mannen met een tekort aan FSH induceert follitropine-alfa de spermatogenese, indien toegediend in combinatie met hCG gedurende ten minste 4 maanden.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening wordt follitropine-alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd uit het lichaam met een eindhalfwaardetijd van ongeveer 1 dag. Het steady-state verdelingsvolume en de totale lichaamsklaring zijn respectievelijk 10 l en 0,6 l/uur. Eén achtste deel van de dosis follitropine-alfa wordt in de urine uitgescheiden.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 70%. Na herhaalde toediening van follitropine-alfa wordt binnen 3-4 dagen een drievoudige steady-state concentratie bereikt. Bij vrouwen wier endogene gonadotropinesecretie onderdrukt is, blijkt follitropine-alfa desondanks op effectieve wijze de follikelrijping en de steroidgenese te stimuleren, ondanks onmeetbaar lage LH-spiegels.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in de andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken.

Verminderde fertiliteit is gerapporteerd bij ratten blootgesteld aan farmacologische doses follitropine-alfa ( $\geq 40$  IE/kg/dag) gedurende langere tijd, door een afgenomen fecunditeit.

Toegediend in hoge doses ( $\geq 5$  IE/kg/dag) veroorzaakte follitropine-alfa een afname van het aantal levensvatbare foetussen zonder teratogeen te zijn, en dystokie overeenkomend met die gezien bij urinaire menopauzale gonadotropine (hMG). Gezien het feit dat Bemfola bij zwangerschap niet mag worden gebruikt, zijn deze gegevens echter van beperkte klinische relevantie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poloxameer 188  
 Sucrose  
 Methionine  
 Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat  
 Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
 Fosforzuur  
 Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Vóór opening en binnen de houdbaarheidsduur kan het geneesmiddel uit de koelkast worden genomen en maximaal 3 maanden bewaard worden bij of beneden 25°C, zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden. Het product dient te worden weggegooid indien het na 3 maanden niet is gebruikt.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,75 ml oplossing voor injectie in een patroon van 1,5 ml (type I-glas), met een plunjerstop (halobutylrubber) en een aluminium krimp dop met rubberen inleg.

Verpakkingen met 1, 5 of 10 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. 1 naald en 1 alcoholdoekje te gebruiken voor toediening met de pen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie de bijsluiter.

De oplossing mag niet toegediend worden indien die deeltjes bevat of niet helder is.

Bemfola 450 IE/0,75 ml (33 microgram/0,75 ml) is niet zodanig ontworpen dat de patroon verwijderd kan worden.

Gooi de gebruikte pen en naald onmiddellijk weg na de injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/03/2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH  
Donaustraße 99  
Klosterneuburg 3400  
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
DOOS MET 1, 5 OF 10 VOORGEVULDE PENNEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bemfola 75 IE/0,125 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
follitropine-alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen levert 75 IE follitropine-alfa, overeenkomend met 5,5 microgram per 0,125 ml.  
Elke ml van de oplossing bevat 600 IE, overeenkomend met 44 microgram.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poloxameer 188, sucrose, methionine, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat,  
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, fosforzuur en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen

1 injectienaald

5 voorgevulde pennen

5 injectienaalden

10 voorgevulde pennen

10 injectienaalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheidstermijn mag het ongeopend product maximaal 3 maanden worden bewaard bij of beneden 25°C zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden en dient het te worden weggegooid als het na 3 maanden niet is gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

bemfoia 75 ie/0,125 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Bemfola 75 IE/0,125 ml injectie  
follitropine-alfa  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,125 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
DOOS MET 1, 5 OF 10 VOORGEVULDE PENNEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bemfola 150 IE/0,25 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
follitropine-alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen levert 150 IE follitropine-alfa, overeenkomend met 11 microgram per 0,25 ml.  
Elke ml van de oplossing bevat 600 IE, overeenkomend met 44 microgram.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poloxameer 188, sucrose, methionine, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat,  
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, fosforzuur en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen

1 injectienaald

5 voorgevulde pennen

5 injectienaalden

10 voorgevulde pennen

10 injectienaalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheidstermijn mag het ongeopend product maximaal 3 maanden worden bewaard bij of beneden 25°C zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden en dient het te worden weggegooid als het na 3 maanden niet is gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

bemfola 150 ie/0,25 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Bemfola 150 IE/0,25 ml injectie  
follitropine-alfa  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,25 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
DOOS MET 1, 5 OF 10 VOORGEVULDE PENNEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bemfola 225 IE/0,375 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
follitropine-alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen levert 225 IE follitropine-alfa, overeenkomend met 16,5 microgram per 0,375 ml. Elke ml van de oplossing bevat 600 IE, overeenkomend met 44 microgram.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poloxameer 188, sucrose, methionine, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat,  
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, fosforzuur en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen

1 injectienaald

5 voorgevulde pennen

5 injectienaalden

10 voorgevulde pennen

10 injectienaalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheidstermijn mag het ongeopend product maximaal 3 maanden worden bewaard bij of beneden 25°C zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden en dient het te worden weggegooid als het na 3 maanden niet is gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Bemfola 225 ie/0,375 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Bemfola 225 IE/0,375 ml injectie  
follitropine-alfa  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,375 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
DOOS MET 1, 5 OF 10 VOORGEVULDE PENNEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bemfola 300 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
follitropine-alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen levert 300 IE follitropine-alfa, overeenkomend met 22 microgram per 0,5 ml.  
Elke ml van de oplossing bevat 600 IE, overeenkomend met 44 microgram.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poloxameer 188, sucrose, methionine, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat,  
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, fosforzuur en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen

1 injectienaald

5 voorgevulde pennen

5 injectienaalden

10 voorgevulde pennen

10 injectienaalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheidstermijn mag het ongeopend product maximaal 3 maanden worden bewaard bij of beneden 25°C zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden en dient het te worden weggegooid als het na 3 maanden niet is gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Bemfola 300 ie/0,5 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Bemfola 300 IE/0,5 ml injectie  
follitropine-alfa  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
DOOS MET 1, 5 OF 10 VOORGEVULDE PENNEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bemfola 450 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
follitropine-alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen levert 450 IE follitropine-alfa, overeenkomend met 33 microgram per 0,75 ml.  
Elke ml van de oplossing bevat 600 IE, overeenkomend met 44 microgram.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poloxameer 188, sucrose, methionine, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat,  
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, fosforzuur en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen

1 injectienaald

5 voorgevulde pennen

5 injectienaalden

10 voorgevulde pennen

10 injectienaalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheidstermijn mag het ongeopend product maximaal 3 maanden worden bewaard bij of beneden 25°C zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden en dient het te worden weggegooid als het na 3 maanden niet is gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Bemfola 450 ie/0,75 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Bemfola 450 IE/0,75 ml injectie  
follitropine-alfa  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,75 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Bemfola 75 IE/0,125 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen**  
**Bemfola 150 IE/0,25 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen**  
**Bemfola 225 IE/0,375 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen**  
**Bemfola 300 IE/0,50 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen**  
**Bemfola 450 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen**

Follitropine-alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Bemfola en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Bemfola en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Bemfola?**

Dit geneesmiddel bevat de werkzame stof follitropine-alfa, die bijna identiek is aan een natuurlijk hormoon dat door uw lichaam wordt geproduceerd en 'follikelstimulerend hormoon' (FSH) heet. FSH is een gonadotropine, een type hormoon dat een belangrijke rol speelt bij de vruchtbaarheid en voortplanting van de mens. Bij vrouwen is FSH nodig voor de groei en ontwikkeling van de zakjes (follikels) in de eierstokken die de eicellen bevatten. Bij mannen is FSH nodig voor de productie van sperma.

##### **Waarvoor wordt Bemfola gebruikt?**

**Bij volwassen vrouwen** wordt Bemfola gebruikt:

- om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen bij wie geen eisprong optreedt en die niet hebben gereageerd op behandeling met een geneesmiddel dat 'clomifeencitraat' wordt genoemd;
- samen met een ander geneesmiddel dat 'lutropine-alfa' (luteïniserend hormoon of LH) wordt genoemd, om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen bij wie geen eisprong optreedt omdat hun lichaam heel weinig gonadotropinen (FSH en LH) produceert;
- om de ontwikkeling van meerdere follikels (met in elke follikel een eikel) te stimuleren bij vrouwen die begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaan (procedures die u kunnen helpen

om zwanger te worden), bijvoorbeeld in-vitrofertilisatie, ‘gamete intra-fallopian transfer’ (GIFT) of ‘zygote intrafallopian transfer’ (ZIFT).

**Bij volwassen mannen** wordt Bemfola gebruikt:

- samen met een ander geneesmiddel, ‘humaan choriongonadotropine’ (hCG) genoemd, om de zaadcelproductie te stimuleren bij mannen die onvruchtbaar zijn ten gevolge van lage concentraties van bepaalde hormonen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw partner moet onderzocht worden, voordat de behandeling wordt gestart, door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een tumor in uw hypothalamus of hypofyse (beide zijn deel van de hersenen).
- U bent een **vrouw**:
  - met vergrote eierstokken, of zakjes met vocht in de eierstokken (cysten in de eierstokken), van onbekende oorsprong;
  - met onverklaarbare vaginale bloeding;
  - met een tumor in uw eierstokken, baarmoeder of borsten;
  - met een aandoening waarbij een normale zwangerschap gewoonlijk niet mogelijk is, zoals wanneer de eierstokken niet goed functioneren (vroegtijdige menopauze) of misvorming van de geslachtsorganen.
- U bent een **man**:
  - met beschadigde testikels die niet kunnen genezen.

Gebruik Bemfola niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

#### Porfyrie

Vertel het uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (het niet kunnen afbreken van porfyrynes, dat van ouders op kinderen kan worden overgedragen).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral wanneer uw huid vaak in de zon is geweest, en/of
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

#### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Indien u een vrouw bent, verhoogt dit geneesmiddel uw risico op het ontwikkelen van OHSS. Dit treedt op wanneer uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel (zie rubriek 4).

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met Bemfola veroorzaakt zelden ernstige OHSS, tenzij het geneesmiddel dat wordt gebruikt om de follikels tot volle rijping te brengen (dat humaan choriongonadotropine (hCG) bevat) wordt toegediend. Als u OHSS ontwikkelt, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en kan men u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders barrière-voorbehoedsmiddelen (condooms) moet gebruiken.



### Meerlingzwangerschap

Wanneer u Bemfola gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan één kind tegelijk (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op een meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis Bemfola op de juiste tijdstippen te gebruiken. Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaat, bestaat er een verband tussen een meerlingzwangerschap en uw leeftijd en de kwaliteit en het aantal bevruchte eicellen of embryo's dat bij u wordt geplaatst.

### Miskramen

Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken of stimulatie van uw eierstokken ondergaat om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

### Bloedstolselproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Als u in het verleden of onlangs bloedpropjes heeft gehad in uw been of long, of een hartaanval of beroerte, of wanneer dit in uw familie is gebeurd, dan kunt u een verhoogde kans hebben dat deze problemen optreden of erger worden met de behandeling met Bemfola.

### Mannen met te veel FSH in het bloed

Als u een man bent, kan het hebben van te veel FSH in uw bloed een teken zijn van beschadigde testikels. Bemfola werkt meestal niet als u dit probleem heeft. Als uw arts beslist om behandeling met Bemfola te proberen, kan men u vragen om 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling zaad te leveren voor analyse, om de behandeling te controleren.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Bemfola is niet aangewezen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Bemfola nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Als u Bemfola gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de eisprong bevorderen (zoals hCG of clomifencitraat), kan dit leiden tot een verhoogde reactie van uw follikels.
- Als u Bemfola op hetzelfde moment gebruikt als een 'gonadotropin-releasing hormone' (GnRH-)agonist (bevorderend middel) of -antagonist (remmend middel) (deze geneesmiddelen verlagen uw concentraties van geslachtshormoon en laten uw eisprong stoppen), heeft u mogelijk een hogere dosis Bemfola nodig om follikels te produceren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag Bemfola niet gebruiken als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### **Bemfola bevat natrium**

Bemfola bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **Gebruik van dit middel**

- Bemfola is bedoeld om door middel van injectie vlak onder de huid (subcutaan) te worden gegeven. De voorgevulde pen wordt slechts één keer gebruikt en daarna weggegooid. De oplossing mag niet toegediend worden indien deze deeltjes bevat of niet helder is.
- De eerste injectie met Bemfola moet worden gegeven onder toezicht van uw arts.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u de voorgevulde Bemfola-pen gebruikt om het geneesmiddel te injecteren.
- Als u Bemfola bij uzelf injecteert, lees en volg dan zorgvuldig de 'Instructies voor gebruik'. Deze instructies vindt u aan het eind van de bijsluiter.

## **Hoeveel moet u gebruiken?**

Uw arts zal bepalen hoeveel geneesmiddel u moet nemen en hoe vaak. De hieronder beschreven doses zijn vermeld in internationale eenheden (IE) en milliliter (ml).

## **Vrouwen**

### **Als bij u geen eisprong optreedt en u onregelmatig of niet menstrueert**

- Bemfola wordt doorgaans elke dag gegeven.
- Als u onregelmatig menstrueert, begin dan met het gebruik van Bemfola in de eerste 7 dagen van uw menstruatiedicyclus. Als u niet menstrueert, kunt u op elke gewenste dag beginnen met het gebruik van dit geneesmiddel.
- De gebruikelijke startdosis Bemfola is per dag 75 tot 150 IE (0,12 tot 0,25 ml).
- Uw dosis Bemfola kan om de 7 of om de 14 dagen worden verhoogd met 37,5 tot 75 IE, totdat u de gewenste reactie krijgt.
- De maximale dagelijkse dosis Bemfola is doorgaans niet hoger dan 225 IE (0,375 ml).
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5.000 tot 10.000 IE hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met Bemfola. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna.

Als uw arts na 4 weken geen gewenste reactie kan zien, dient die behandelcyclus met Bemfola gestopt te worden. Bij de volgende behandelcyclus zal uw arts u een hogere startdosis Bemfola geven dan de vorige keer.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, OHSS). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis Bemfola geven dan de vorige keer.

### **Als bij u geen eisprong optreedt, u niet menstrueert en bij u de diagnose is gesteld dat u zeer lage concentraties FSH en LH heeft**

- De gebruikelijke startdosis Bemfola is 75 tot 150 IE (0,12 tot 0,25 ml), samen met 75 IE (0,12 ml) lutropine-alfa.
- U gebruikt deze twee geneesmiddelen gedurende maximaal vijf weken elke dag.
- Uw dosis Bemfola kan om de 7 of om de 14 dagen worden verhoogd met 37,5 tot 75 IE, totdat u de gewenste reactie krijgt.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5.000 tot 10.000 IE hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injecties met Bemfola en lutropine-alfa. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna. Er kan ook intra-uteriene inseminatie worden uitgevoerd door het sperma in de baarmoederholte te plaatsen.

Als uw arts na 5 weken geen reactie kan waarnemen, dient deze behandelcyclus met Bemfola gestopt te worden. Bij de volgende cyclus zal uw arts u een hogere startdosis Bemfola geven dan de vorige keer.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, OHSS). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis Bemfola geven dan de vorige keer.

### **Als u voorafgaand aan een begeleide vruchtbaarheidstechniek meerdere eicellen moet ontwikkelen voor afname**

- De gebruikelijke startdosis Bemfola is elke dag 150 tot 225 IE (0,25 tot 0,37 ml), vanaf dag 2 of 3 van uw behandelcyclus.
- De dosis Bemfola kan worden verhoogd, afhankelijk van uw reactie. De maximale dagelijkse dosis is 450 IE (0,75 ml).
- De behandeling wordt voortgezet totdat uw eicellen zich hebben ontwikkeld tot een gewenst punt. Dit duurt meestal ongeveer 10 dagen, maar kan variëren van 5 dagen tot 20 dagen. Uw arts zal met bloedonderzoeken en/of echoapparatuur controleren wanneer dit punt bereikt is.
- Wanneer uw eicellen klaar zijn, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale recombinant-DNA-techniek gemaakt hCG), of 5.000 tot 10.000 IE hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met Bemfola. Dit maakt uw eicellen klaar voor afname.

In andere gevallen kan uw arts er eerst voor zorgen dat er geen eisprong meer optreedt, met behulp van een GnRH-agonist of -antagonist. Vervolgens wordt dan gestart met Bemfola, ongeveer twee weken na het begin van de behandeling met de agonist (bevorderend middel). Daarna worden Bemfola en een GnRH-agonist beide gegeven totdat uw follikels zich zoals gewenst ontwikkelen. Bijvoorbeeld na twee weken behandeling met een GnRH-agonist wordt gedurende 7 dagen 150 tot 225 IE Bemfola toegediend. De dosis wordt dan aangepast op basis van de reactie van uw eierstokken. Wanneer een GnRH-antagonist (remmend middel) wordt gebruikt, wordt die toegediend vanaf de 5<sup>e</sup> of 6<sup>e</sup> dag van de behandeling met Bemfola en dit wordt voortgezet totdat de eisprong begint.

### **Mannen**

- De gebruikelijke dosis Bemfola is 150 IE (0,25 ml), samen met hCG.
- U gebruikt deze twee geneesmiddelen driemaal per week, gedurende ten minste 4 maanden.
- Als u na 4 maanden niet heeft gereageerd op de behandeling, kan uw arts u voorstellen om ten minste 18 maanden door te gaan met het gebruik van deze twee middelen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

De effecten van het gebruik van te veel Bemfola zijn niet bekend. Niettemin dient men in zo'n geval bedacht te zijn op het optreden van het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), dat beschreven wordt in rubriek 4. OHSS zal echter alleen optreden als ook hCG wordt toegediend (zie rubriek 2, OHSS).

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u vergeten Bemfola te gebruiken? Neem dan geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Overleg met uw arts zodra u merkt dat u een dosis bent vergeten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Belangrijke bijwerkingen

#### Ernstige bijwerkingen bij vrouwen

- Ernstige pijn in de onderbuik, samen met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zich hebben ontwikkeld in de eierstokken (zie ook rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’). Deze bijwerking komt vaak voor (bij maximaal 1 op de 10 personen).
- OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of mogelijke vochtophoping in uw maag of borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of vorming van bloedpropjes, kunnen zelden voorkomen (bij maximaal 1 op de 1.000 personen).
- Ernstige bloedstollingscomplicaties (trombo-embolische voorvallen) die soms onafhankelijk van OHSS optreden, kunnen zeer zelden voorkomen (bij maximaal 1 op de 10.000 personen). Dit kan leiden tot pijn in de borst, ademnood, beroerte of hartaanval (zie ook rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’).

#### Ernstige bijwerkingen bij mannen en vrouwen

- Allergische reacties, zoals huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en moeite met ademen kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor (bij maximaal 1 op de 10.000 personen).

Als u een van de hierboven genoemde bijwerkingen bij uzelf bemerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Het is mogelijk dat hij/zij u zal vragen om te stoppen met het gebruik van Bemfola.

### Andere bijwerkingen bij vrouwen

#### Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Zakjes met vocht in de eierstokken (ovariumcysten)
- Hoofdpijn
- Plaatselijke reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeditstorting/blauwe plek, zwelling en/of irritatie

#### Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Buikpijn
- Misselijkheid, braken, diarree, buikkrampen en opgezwollen buik

#### Zeer zelden komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Allergische reacties, zoals huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### Andere bijwerkingen bij mannen

#### Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Plaatselijke reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeditstorting/blauwe plek, zwelling en/of irritatie

#### Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Zwelling van de aderen boven en achter de testikels (spataderbreuk)
- Borstontwikkeling, acne of gewichtstoename

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Allergische reacties, zoals huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het penetiket of de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidstermijn mag het ongeopende product maximaal 3 maanden worden bewaard bij of beneden 25°C zonder opnieuw in de koelkast geplaatst te worden en dient het te worden weggegooid als het na 3 maanden niet is gebruikt.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of niet helder is.

Eenmaal geopend dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden geïnjecteerd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is follitropine-alfa.
- Bemfola 75 IE/0,125 ml: elke patroon bevat 75 IE (overeenkomend met 5,5 microgram) follitropine-alfa in 0,125 ml oplossing.
- Bemfola 150 IE/0,25 ml: elke patroon bevat 150 IE (overeenkomend met 11 microgram) follitropine-alfa in 0,25 ml oplossing.
- Bemfola 225 IE/0,375 ml: elke patroon bevat 225 IE (overeenkomend met 16,5 microgram) follitropine-alfa in 0,375 ml oplossing.
- Bemfola 300 IE/0,50 ml: elke patroon bevat 300 IE (overeenkomend met 22 microgram) follitropine-alfa in 0,50 ml oplossing.
- Bemfola 450 IE/0,75 ml: elke patroon bevat 450 IE (overeenkomend met 33 microgram) follitropine-alfa in 0,75 ml oplossing.

- Elke ml van de oplossing bevat 600 IE (overeenkomend met 44 microgram) follitropine-alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn poloxameer 188, sucrose, methionine, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, fosforzuur en water voor injecties.

#### **Hoe ziet Bemfola eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- Bemfola is een heldere, kleurloze vloeistof voor injectie in een voorgevulde pen.
- Bemfola wordt geleverd in verpakkingen met 1, 5 of 10 voorgevulde pennen, 1, 5 of 10 wegwerpnaalden en 1, 5 of 10 alcoholdoekjes. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Boedapest

Hongarije

Fabrikant:

Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hungary

#### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

**Bemfola 75 IE/0,125 ml voorgevulde pen**  
**Bemfola 150 IE/0,25 ml voorgevulde pen**  
**Bemfola 225 IE/0,375 ml voorgevulde pen**  
**Bemfola 300 IE/0,50 ml voorgevulde pen**  
**Bemfola 450 IE/0,75 ml voorgevulde pen**

## Instructies voor gebruik

### INHOUD

- 1. Hoe gebruikt u de voorgevulde Bemfola-pen?**
- 2. Voordat u uw voorgevulde pen gaat gebruiken**
- 3. Uw voorgevulde pen klaarmaken voor een injectie**
- 4. De dosis instellen**
- 5. De dosis injecteren**
- 6. Na de injectie**

#### **1. Hoe gebruikt u de voorgevulde Bemfola-pen?**

- Lees voordat u begint met het gebruik van uw voorgevulde pen deze instructies eerst helemaal tot het eind door.
- Gebruik deze pen alleen voor uzelf – laat niemand anders hem gebruiken.
- De getallen op de dosisweergave zijn gemeten in internationale eenheden of IE. **Uw arts heeft u verteld hoeveel IE u elke dag moet injecteren.**
- **Uw arts/apotheker zal u vertellen hoeveel Bemfola-pennen u moet gebruiken voor uw volledige behandeling.**
- Geef uzelf de injectie elke dag rond hetzelfde tijdstip.

#### **2. Voordat u uw voorgevulde pen gaat gebruiken**

##### **2.1. Was uw handen**

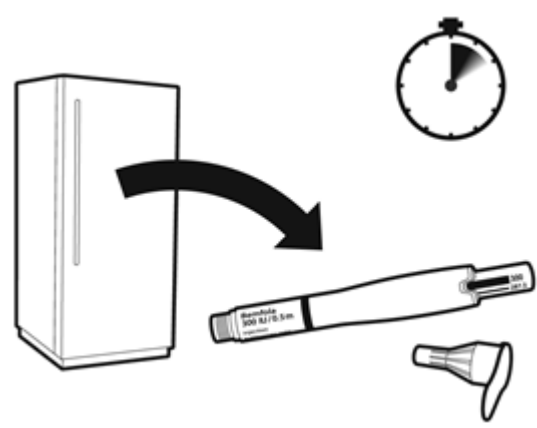
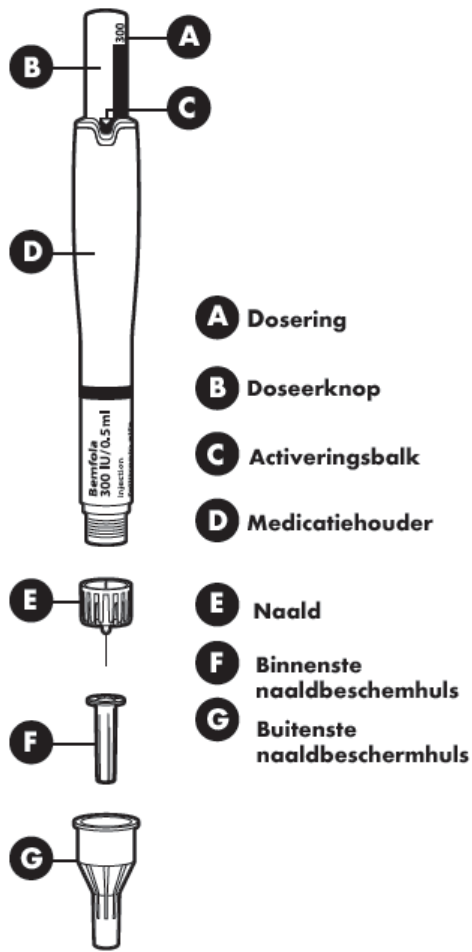
- Het is belangrijk dat uw handen en de spullen die u gebruikt bij het klaarmaken van uw pen zo schoon mogelijk zijn.

##### **2.2. Zoek een schone plaats op**

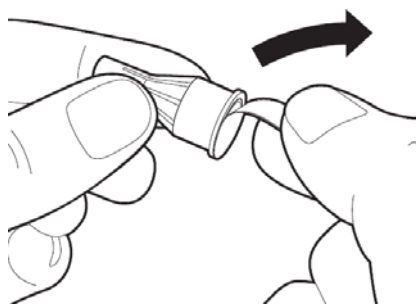
- Een goede plaats is een schone tafel of een schoon werkblad.

#### **3. Uw voorgevulde pen klaarmaken voor een injectie**

### De verschillende onderdelen van uw pen

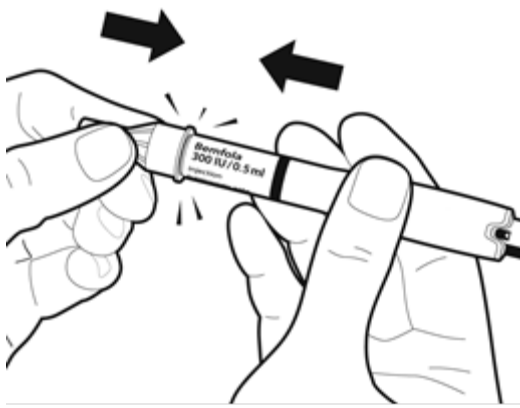


Voer de injectie elke dag rond hetzelfde tijdstip uit. Haal de pen 5 tot 10 minuten vóór gebruik uit de koelkast. Let op: controleer of het geneesmiddel niet bevroren is.

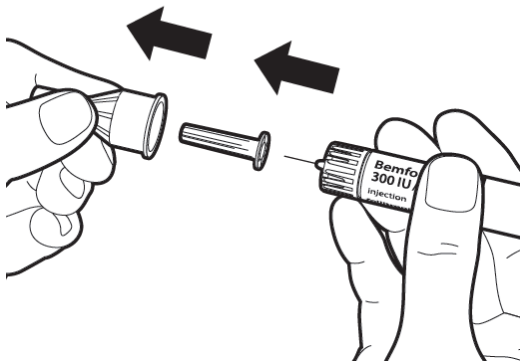


Verwijder het verwijderbare lipje van de injectienaald.





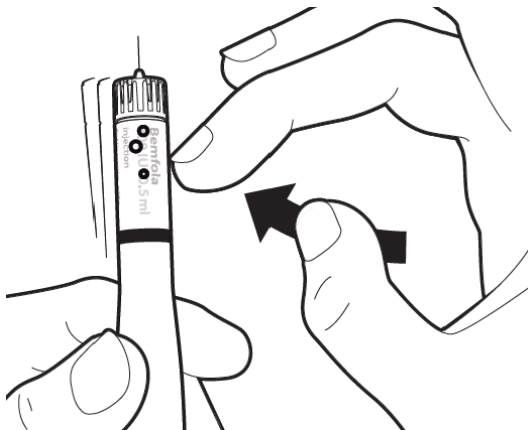
Houd de pen aan de zijkanten vast en bevestig de naald door deze op zijn plaats te klikken. Niet erop draaien. U hoort een klik wanneer het veilig is bevestigd. . Pas op: duw niet op de doseerknop terwijl u de naald bevestigt.



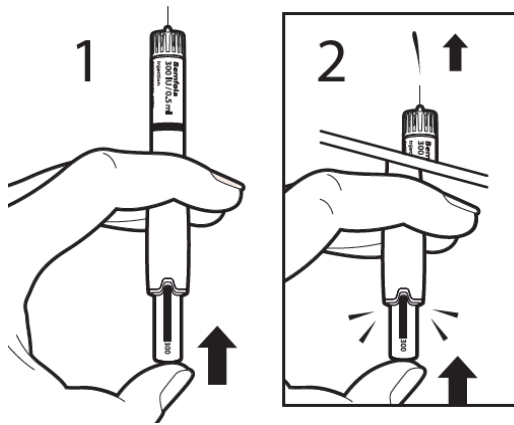
Verwijder de buitenste naaldbeschermhuls. **Bewaar deze voor later. U zal deze nodig hebben na de injectie.**

Verwijder de binnenste naaldbeschermhuls.

#### 4. De dosis instellen

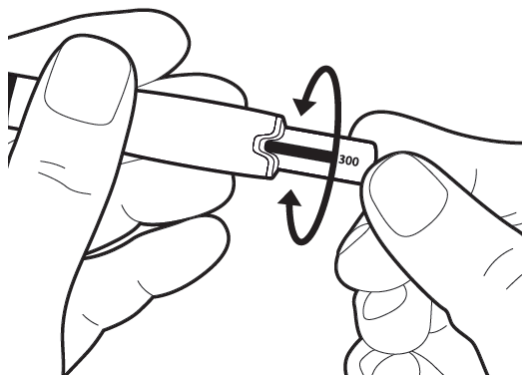


Houd de pen zo dat de naald rechtop wijst. Tik zacht op de pen zodat eventuele grote luchtballen naar boven komen.



Terwijl u nog steeds de pen rechtop houdt, drukt u de doseerknop in totdat de activeringsbalk met de kleine pijl verdwijnt. U zult nu ook een klik horen en er zal wat vloeistof uit spuiten (dit is normaal). De pen is nu klaar om de dosis in te stellen.

Als er geen vloeistof uit spuit, mag de pen niet worden gebruikt.



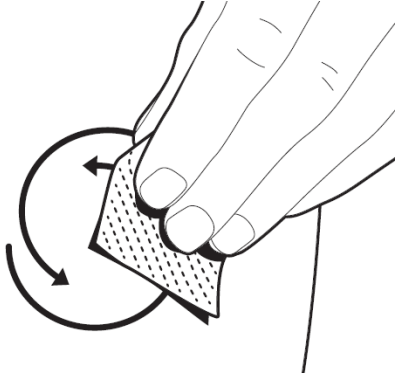
Draai aan de doseerknop totdat de voorgeschreven dosis uitgelijnd staat met het weergavevenster.

Let op: de pen is nu klaar voor injectie.

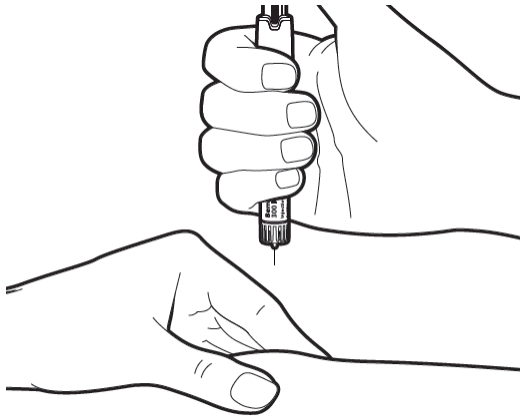
Pas op: duw de doseerknop niet verder in dan dit punt.

## 5. De dosis injecteren

Nu kunt u uzelf meteen de injectie geven: uw arts of verpleegkundige heeft u al geadviseerd over de plek waar u moet injecteren (bijv. de buik, de voorzijde van de dij). Kies, om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, elke dag een andere injectieplaats.

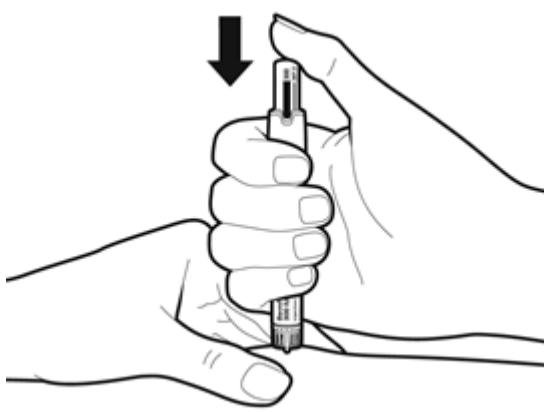


Reinig de injectieplaats met het alcoholdoekje in een cirkelvormige beweging.



Knijp lichtjes in de huid van het injectiegebied. Houd de pen ongeveer in een rechte hoek en steek de naald in één vloeiende beweging in de huid.

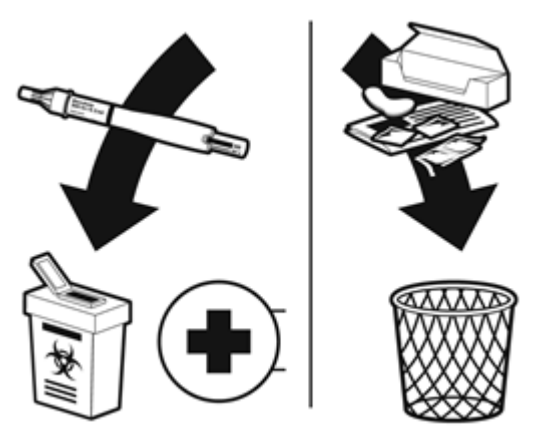
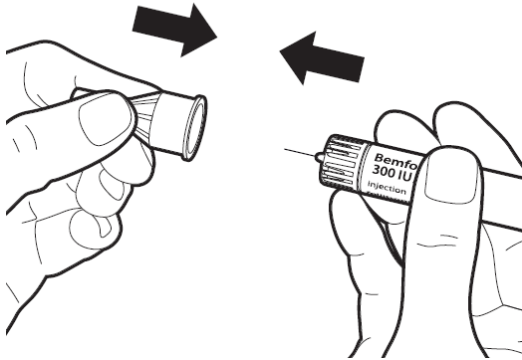
Pas op: duw niet op de doseerknop tijdens het inbrengen van de naald.



Duw de doseerknop langzaam en continu in tot deze stopt en de dosisbalk is verdwenen. Verwijder de naald niet onmiddellijk, maar wacht 5 seconden voordat u hem eruit trekt. Nadat de naald eruit is getrokken: reinig de huid met een alcoholdoekje in een cirkelvormige beweging.

## 6. Na de injectie

Plaats voorzichtig de buitenste naaldbeschermhuls terug op de naald.



Gooi de verpakkingendoos, de binnenste naaldbeschermhuls, het verwijderbare lipje, het alcoholdoekje en de instructies voor gebruik in de normale vuilnisbak. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. De gebruikte pen moet worden weggegooid in een naaldencontainer en worden teruggebracht naar de apotheek voor een correcte verwijdering. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt.