

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bemfola 75 IU / 0,125 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa) follitropiini alfaa*. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 75 IU:ta (vastaa 5,5 mikrogrammaa) 0,125 millilitrassa.

* rekombinanttia ihmisen follikkelia stimuloivaa hormonia (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektiokynä).

Kirkas väritön liuos.

Liuoksen pH on 6,7–7,3.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden munarakkuloiden samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä, kuten koeputkihedelmöitystä (IVF), gameetin siirtoa munanjohtimeen (GIFT) ja tsygootinsiirtoa munanjohtimeen (ZIFT).
- Follitropiini alfaa yhdessä luteinisoivaa hormonia (LH) sisältävän valmisteiden kanssa suositellaan munarakkuloiden kehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos. Kliinisissä tutkimuksissa näiden potilaiden määritelmänä käytettiin endogeenista seerumin LH-pitoisuutta < 1,2 IU/l.

Aikuiset miehet

- Follitropiini alfa on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyysongelmien hoidosta.

Potilaille on annettava hoitjakson edellyttämä määrä kyniä, ja heille on opetettava oikea injektiotekniikka.

Annostus

Follitropiini alfan annossuositukset ovat samat kuin virtsapohjaisten FSH-valmisteiden. Follitropiini alfan kliinisen arvioinnin perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan osalta on syytä noudattaa virtsapohjaista FSH:ta sisältäviä lääkevalmisteita koskevia voimassa olevia suosituksia. Jäljempänä suositeltujen aloitusannostusten noudattaminen on suositeltavaa.

Vertailevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että potilaat tarvitsevat follitropiini alfaa käytettäessä keskimäärin pienemmän kumulatiivisen annoksen ja lyhyemmän hoitojakson kuin virtsapohjaista FSH-valmistetta käytettäessä. Siksi follitropiini alfaa voidaan antaa pienempi kokonaisannos kuin yleensä käytettäessä virtsapohjaista FSH-valmistetta, jotta munarakkulat kehittyvät parhaalla mahdollisella tavalla ja jotta ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida (ks. kohta 5.1).

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

Follitropiini alfaa voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Yleisesti käytetyssä hoito-ohjelmassa hoito aloitetaan annoksella 75–150 IU FSH:ta vuorokaudessa, ja annosta nostetaan tarpeen mukaan mieluiten 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluiten 14 vuorokauden välein, jotta saavutetaan riittävä mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste. Hoito on mukautettava yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan mittaamalla munarakkulan koko ultraäänitutkimuksella ja/tai estrogeenimäärityksellä. Enimmäisannos päivässä on yleensä korkeintaan 225 IU FSH:ta. Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan neljän hoitoviikon kuluessa, hoitojakso keskeytetään ja potilaalle tehdään tarkempi arviointi, minkä jälkeen seuraava hoito voidaan aloittaa suuremmalla aloitusannoksella.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä inseminaatio (IUI).

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Naiset, jotka saavat munasarjojen stimulaatiohoitoa useiden munarakkuloiden kehittymistä varten ennen koeputkihedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Tavallinen annostus superovulaatiota varten on 150–225 IU follitropiini alfaa vuorokaudessa kuukautiskierron toisesta tai kolmannelta päivästä lähtien. Hoitoa jatketaan, kunnes munarakkuloiden kehitys on riittävää (arvioidaan seerumin estrogeenimäärityksellä ja/tai ultraäänitutkimuksella). Annos sovitetaan vasteen mukaan, mutta se on yleensä enintään 450 IU vuorokaudessa. Yleensä munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi keskimäärin kymmenenteen hoitopäivään mennessä (vaihteluväli 5–20 päivää).

Jotta munarakkulat kypsyvät, potilaalle annetaan 24–48 tuntia viimeisen follitropiini alfa -injektion jälkeen 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona.

Nykyisin potilaille annetaan yleensä myös gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistia tai antagonistia endogeenisen LH-piikin ehkäisyä ja toonisen LH-pitoisuuden kontrolloimista varten. Follitropiini alfa -hoito aloitetaan yleensä noin kaksi viikkoa agonistihoidon aloittamisen jälkeen ja kumpaakin hoitoa jatketaan, kunnes munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi. Esimerkiksi kaksi viikkoa kestäneen agonistihoidon jälkeen potilaalle annetaan 150–225 IU:n annos follitropiini alfaa seitsemän ensimmäisen päivän ajan. Sen jälkeen annos sovitetaan munasarjavasteen perusteella.

Kokemukset koeputkihedelmöityksistä osoittavat, että hoidon onnistumisaste pysyy yleensä vakaana neljän ensimmäisen yrityksen ajan ja heikkenee sen jälkeen vähitellen.

Naiset, joilla on vaikeasta LH- ja FSH -puutoksesta johtuva anovulaatio

Jos naisella on LH- ja FSH-puutos (hypogonadotrooppinen hypogonadismi), lutropiiniinialfaan yhdistetyn follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu ihmisen istukkagonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. Follitropiini alfaa annetaan päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiiniinialfan kanssa. Koska näillä potilailla ei ole kuukautisia ja endogeeninen estrogeenieritys on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoito aloitetaan antamalla 75 IU lutropiiniinialfaa ja 75–150 IU FSH:ta päivittäin. Hoito mukautetaan yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä mieluiten 37,5–75 IU kerrallaan. Stimulaation keston pidentäminen enintään viiteen viikkoon missä tahansa hoitajaksossa voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa- ja lutropiiniinialfa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä.

Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä IUI.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen surkastumiseen.

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä FSH-annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi

Follitropiini alfaa annetaan 150 IU:ta kolmesti viikossa yhdessä hCG:n kanssa vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa. Kliinisen kokemuksen mukaan spermatogeneesi saattaa edellyttää vähintään 18 kuukauden hoitoa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa iäkkäiden potilaiden hoitoon. Follitropiini alfan turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Follitropiini alfan turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

Bemfola on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Ensimmäinen Bemfola-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. Bemfolaa saavat injektoida itse ainoastaan potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Esitäytetty Bemfola-kynä, jossa on kerta-annossylinteriampulli, on tarkoitettu yhtä injektiota varten. Potilaalle on annettava selkeät ohjeet, jotta yhden annoksen lääkemuodon virheellinen käyttö voidaan välttää.

Ohjeet lääkevalmisteen injektioimisesta esitäytetyllä kynällä, ks. kohta 6.6 ja pakkausseloste.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei johdu munasarjojen monirakkulaoireyhtymästä
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.

Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi seuraavat:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

Follitropiini alfa on tehokas gonadotropiini-ainemäärä, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia. Sitä saavat käyttää ainoastaan lääkärit, jotka ovat perusteellisesti perehtyneet hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavalta hoitohenkilökunnalta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla follitropiini alfan turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, johon on suositeltavaa yhdistää seerumin estradiolipitoisuuden mittaaminen. Potilaiden FSH-vasteen välillä voi olla eroja; toisilla se on heikko ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta, jolla saavutetaan haluttu hoitotavoite.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa, on seurattava huolellisesti follitropiini alfa -hoidon aikana. Hoidon lopettaminen voi olla tarpeen, jos porfyria puhkeaa tai pahenee.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä perusteellisesti parin lapsettomuuden syy ja arvioitava mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat on tutkittava erityisesti kilpirauhasen vajaatoiminnan, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian osalta, ja nämä tilat on hoidettava asianmukaisesti.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Näitä tapahtumia voi pyrkiä ehkäisemään noudattamalla suositeltua follitropiini alfa -annosta ja hoito-ohjelmaa ja seuraamalla hoitoa huolellisesti. Follikkelien kehittymisen ja kypsymisen merkkien tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinna.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin munasarjojen lisääntynyt herkkyys follitropiini alfalle, kun sitä käytettiin yhdessä lutropiini-alfan kanssa. Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä tavallisesti 37,5–75 IU.

Suoraa vertailua follitropiini alfan/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että follitropiini alfalla/LH:lla saavutetaan samankaltainen ovulaatioaste kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on munasarjojen stimulaatiohoidon odotettu vaikutus. Sitä esiintyy yleisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti, ja se paranee yleensä ilman hoitoa.

Toisin kuin komplisoitumaton munasarjojen laajentuma, OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolisteroidien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteen kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- ja harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipu, vatsan pullistuma, merkittävä munasarjojen laajentuma, painonnousu, hengenahdistus, vähävirtaisuus sekä ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, askites, vatsaontelon verenkertymä, keuhkopussin nestepurkauksia, hydrothorax tai akuutti keuhkojen vajaatoiminta. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voivat komplisoida munasarjojen kiertyminen tai tromboemboliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat munasarjojen monirakkulatauti, suuri absoluuttinen tai nopeasti kasvava seerumin estradiolipitoisuus (esim. > 900 pg/ml tai > 3 300 pmol/l anovulaatiossa, > 3 000 pg/ml tai > 11 000 pmol/l avusteisissa lisääntymismenetelmissä) ja suuri määrä kehittyviä follikkeleita (esim. > 3 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 14 mm anovulaatiossa; \geq 20 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 12 mm avusteisissa lisääntymismenetelmissä).

Munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida noudattamalla suositeltua follitropiini alfa -annosta ja hoito-ohjelmaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistetaan varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi vaikeutua ja pitkittyä, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan, jos potilaalla on merkkejä munasarjojen hyperstimulaatiosta, kuten seerumin estradiolipitoisuus > 5 500 pg/ml tai > 20 200 pmol/l ja/tai yhteensä \geq 40 follikkeliä. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu useimmiten hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7–10 vuorokauden kuluttua hoidon päättymisestä. Siksi potilaita on seurattava vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien munarakkuloitten aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS paranee yleensä spontaanisti. Jos OHSS on vaikea, mahdollisesti meneillään olevan gonadotropiinihoidon keskeyttäminen on suositeltavaa. Potilas on ohjattava sairaalaan saamaan asianmukaista hoitoa.

Monisikiöraskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla on suurempi monisikiöraskauden riski kuin luonnollisen hedelmöitymisen yhteydessä. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöraskaudessa äitiin kohdistuvien haittavaikutusten ja perinataalisten haittojen riski on suurentunut, varsinkin jos sikiöitä on useampia kuin kaksi.

Monisikiöraskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seurantaa.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöraskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkioiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille on kerrottava mahdollisesta monisikiöraskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Keskenmeno on yleisempää potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten, kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Naisilla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on kohdunulkoisen raskauden riski huolimatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanin hedelmöitymisen vai hedelmällisyshoitojen seurauksena. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan normaaliväestöä suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Sekä hyvänlaatuisia että pahanlaatuisia munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia on raportoitu naisilla, jotka ovat saaneet useita eri hedelmättömyyshoitoja. Vielä ei ole varmaa, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys saattaa olla avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen hieman suurempi luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siittiöiden ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään lisätä tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboembolinen sairaus, tai naisilla, joilla itsellään tai joiden lähisukulaisilla on tunnettuja tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyödyt ja riskit on punnittava. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Suurentuneet endogeeniset FSH-pitoisuudet voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei muodostu vastetta follitropiini alfa-/hCG-hoidolle. Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Follitropiini alfan samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa follitropiini alfa -annosta. Muita kliinisesti merkittäviä lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu follitropiini alfa -hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskaana olevia naisia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että follitropiini alfa aiheuttaisi

epämuodostumia tai toksisuutta sikiöille tai vastasyntyneille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Jos potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät riitä sulkemaan pois follitropiini alfan teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Follitropiini alfa on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömyyden hoitoon (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Follitropiini alfalla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti, ja sitä on pidettävä stimulaatioimenpiteisiin kuuluvana riskinä. Vaikea OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Yliherkkyysoireyhtymät (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen:	Munasarjakystat
Yleinen:	Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)
Melko harvinainen:	Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet) (ks. kohta 4.4)
Harvinainen:	Vaikean OHSS:n komplikaatiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen:	Yliherkkyysoireet (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki
--------------------	--

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen:	Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen
--------------------	---

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen:	Akne
----------	------

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen:	Gynekomastia, kivessuonikohjut
----------	--------------------------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Tutkimukset

Yleinen:	Painonnousu
----------	-------------

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Follitropiini alfan yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05.

Bemfola on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Naisilla tärkein parenteraalisesti annetun FSH:n vaikutus on Graafin follikkelien kypsyminen. Anovulatorisilla naisilla follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu hCG:n annon jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa vaikean FSH:n ja LH:n puutoksen määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenistä seerumin LH-pitoisuutta <1,2 IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioissa tehdyt LH-määritykset poikkeavat toisistaan.

Follitropiini alfa oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (follitropiini alfaa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. jäljempänä oleva taulukko 1) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni siinä, että follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittiin pienempi kokonaisannos ja lyhyempi hoitajakso.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä follitropiini alfalla saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitajaksolla kerättyä enemmän munasoluja.

Taulukko 1: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin follitropiini alfan ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	follitropiini alfa (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Kun follitropiini alfaa annetaan vähintään neljän kuukauden ajan yhdessä hCG:n kanssa, se indusoi spermatogeneesiä miehillä, joilla on FSH:n puutos.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annettu follitropiini alfa jakautuu solunulkoiseen nestetilään. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika noin vuorokausi. Vakaassa tilassa jakautumistilavuus on 10 l ja kokonaispuhdistuma 0,6 l/h. Kahdeksasosa follitropiini alfa -annoksesta erittyy virtsaan.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on ihonalaisen injektion jälkeen noin 70 prosenttia. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiini alfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen vakaan tilan 3–4 päivän kuluessa. Follitropiini alfa -hoidon on kuitenkin osoitettu stimuloivan tehokkaasti follikkelikehitystä ja steroidogeneesiä naisilla, joilla endogeenisen gonadotropiinin eritys on vähäistä, vaikka LH-pitoisuus ei ole mitattavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on esitetty.

Rotilla, jotka altistui pitkään follitropiini alfan farmakologisille annoksille (≥ 40 IU/kg/vrk), on ilmoitettu heikentynyttä hedelmällisyyttä fekunditeetin heikkenemisen vuoksi.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg/vrk) follitropiini alfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisiä vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on follitropiini alfan käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloksameeri 188
Sakkarooosi
Metioniini
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Fosforihappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Lääkevalmiste on injisoitava välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Jääkaapissa ollutta avaamatonta lääkevalmistetta, jonka kesto aika ei ole kulunut umpeen, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta sitä uudelleen jäädyttämättä. Tällöin lääkevalmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,5 ml:n sylinteriampulli (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (halobutylikumia) ja kumitiivisteellä varustettu alumiininen suojakorkki, kiinnitettynä esitetyyn kynään.

Yksi sylinteriampulli sisältää 0,125 ml injektionestettä (liuos).

Pakkauskoot ovat 1, 5 ja 10 esitetyä kynää, mukaan lukien yksi kertakäyttöinen neula ja alkoholitaitos per kynä. Yksi neula ja yksi alkoholitaitos, jota käytetään injektio-kynän kanssa lääkkeen annossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole kirkas.

Bemfola 75 IU / 0,125 ml (5,5 mikrogrammaa / 0,125 ml) -valmisteen sylinteriampullia ei ole tarkoitettu irrotettavaksi.

Hävitä käytetty kynä ja neula heti injektion jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet lääkevalmisteen annosta esitetyllä kynällä, ks. pakkausseloste.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27/03/2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bemfola 150 IU / 0,25 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa) follitropiini alfaa*. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 150 IU:ta (vastaa 11 mikrogrammaa) 0,25 millilitrassa.

* rekombinanttia ihmisen follikkelia stimuloivaa hormonia (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektiokynä).

Kirkas väritön liuos.

Liuoksen pH on 6,7–7,3.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden munarakkuloiden samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä, kuten koeputkihedelmöitystä (IVF), gameetin siirtoa munanjohtimeen (GIFT) ja tsygootinsiirtoa munanjohtimeen (ZIFT).
- Follitropiini alfa yhdessä luteinisoivaa hormonia (LH) sisältävän valmisteiden kanssa suositellaan munarakkuloiden kehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos. Kliinisissä tutkimuksissa näiden potilaiden määritelmänä käytettiin endogeenista seerumin LH-pitoisuutta < 1,2 IU/l.

Aikuiset miehet

- Follitropiini alfa on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyysongelmien hoidosta.

Potilaille on annettava hoitjakson edellyttämä määrä kyniä, ja heille on opetettava oikea injektiotekniikka.

Annostus

Follitropiini alfan annossuositukset ovat samat kuin virtsapohjaisten FSH-valmisteiden. Follitropiini alfan kliinisen arvioinnin perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan osalta on syytä noudattaa virtsapohjaista FSH:ta sisältäviä lääkevalmisteita koskevia voimassa olevia suosituksia. Jäljempänä suositeltujen aloitusannostusten noudattaminen on suositeltavaa.

Vertailevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että potilaat tarvitsevat follitropiini alfaa käytettäessä keskimäärin pienemmän kumulatiivisen annoksen ja lyhyemmän hoitojakson kuin virtsapohjaista FSH-valmistetta käytettäessä. Siksi follitropiini alfaa voidaan antaa pienempi kokonaisannos kuin yleensä käytettäessä virtsapohjaista FSH-valmistetta, jotta munarakkulat kehittyvät parhaalla mahdollisella tavalla ja jotta ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida (ks. kohta 5.1).

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

Follitropiini alfaa voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Yleisesti käytetyssä hoito-ohjelmassa hoito aloitetaan annoksella 75–150 IU FSH:ta vuorokaudessa, ja annosta nostetaan tarpeen mukaan mieluiten 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluiten 14 vuorokauden välein, jotta saavutetaan riittävä mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste. Hoito on mukautettava yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan mittaamalla munarakkulan koko ultraäänitutkimuksella ja/tai estrogeenimäärityksellä. Enimmäisannos päivässä on yleensä korkeintaan 225 IU FSH:ta. Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan neljän hoitoviikon kuluessa, hoitojakso keskeytetään ja potilaalle tehdään tarkempi arviointi, minkä jälkeen seuraava hoito voidaan aloittaa suuremmalla aloitusannoksella.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä inseminaatio (IUI).

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Naiset, jotka saavat munasarjojen stimulaatiohoitoa useiden munarakkuloiden kehittymistä varten ennen koeputkihedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Tavallinen annostus superovulaatiota varten on 150–225 IU follitropiini alfaa vuorokaudessa kuukautiskierron toisesta tai kolmannelta päivästä lähtien. Hoitoa jatketaan, kunnes munarakkuloiden kehitys on riittävää (arvioidaan seerumin estrogeenimäärityksellä ja/tai ultraäänitutkimuksella). Annos sovitetaan vasteen mukaan, mutta se on yleensä enintään 450 IU vuorokaudessa. Yleensä munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi keskimäärin kymmenenteen hoitopäivään mennessä (vaihteluväli 5–20 päivää).

Jotta munarakkulat kypsyvät, potilaalle annetaan 24–48 tuntia viimeisen follitropiini alfa -injektion jälkeen 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona.

Nykyisin potilaille annetaan yleensä myös gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistia tai antagonistia endogeenisen LH-piikin ehkäisyä ja toonisen LH-pitoisuuden kontrolloimista varten. Follitropiini alfa -hoito aloitetaan yleensä noin kaksi viikkoa agonistihoidon aloittamisen jälkeen ja kumpaakin hoitoa jatketaan, kunnes munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi. Esimerkiksi kaksi viikkoa kestäneen agonistihoidon jälkeen potilaalle annetaan 150–225 IU:n annos follitropiini alfaa seitsemän ensimmäisen päivän ajan. Sen jälkeen annos sovitetaan munasarjavasteen perusteella.

Kokemukset koeputkihedelmöityksistä osoittavat, että hoidon onnistumisaste pysyy yleensä vakaana neljän ensimmäisen yrityksen ajan ja heikkenee sen jälkeen vähitellen.

Naiset, joilla on vaikeasta LH- ja FSH -puutoksesta johtuva anovulaatio

Jos naisella on LH- ja FSH-puutos (hypogonadotrooppinen hypogonadismi), lutropiini-alfaan yhdistetyn follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu ihmisen istukkagonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. Follitropiini alfaa annetaan päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiini-alfan kanssa. Koska näillä potilailla ei ole kuukautisia ja endogeeninen estrogeenieritys on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoito aloitetaan antamalla 75 IU lutropiini-alfaa ja 75–150 IU FSH:ta päivittäin. Hoito mukautetaan yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä mieluiten 37,5–75 IU kerrallaan. Stimulaation keston pidentäminen enintään viiteen viikkoon missä tahansa hoitajaksossa voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa- ja lutropiini-alfaa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä.

Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä IUI.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen surkastumiseen.

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä FSH-annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi

Follitropiini alfaa annetaan 150 IU:ta kolmesti viikossa yhdessä hCG:n kanssa vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa. Kliinisen kokemuksen mukaan spermatogeneesi saattaa edellyttää vähintään 18 kuukauden hoitoa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa iäkkäiden potilaiden hoitoon. Follitropiini alfan turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Follitropiini alfan turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

Bemfola on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Ensimmäinen Bemfola-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. Bemfolaa saavat injektoida itse ainoastaan potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Esitötetty Bemfola-kynä, jossa on kerta-annossylinteriampulli, on tarkoitettu yhtä injektiota varten. Potilaalle on annettava selkeät ohjeet, jotta yhden annoksen lääkemuodon virheellinen käyttö voidaan välttää.

Ohjeet lääkevalmisteen injektioimisesta esitötetyllä kynällä, ks. kohta 6.6 ja pakkausseloste.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei johdu munasarjojen monirakkulaoireyhtymästä
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.

Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi seuraavat:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

Follitropiini alfa on tehokas gonadotropiiniainvalmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia. Sitä saavat käyttää ainoastaan lääkärit, jotka ovat perusteellisesti perehtyneet hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavalta hoitohenkilökunnalta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla follitropiini alfan turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, johon on suositeltavaa yhdistää seerumin estradiolipitoisuuden mittaaminen. Potilaiden FSH-vasteen välillä voi olla eroja; toisilla se on heikko ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta, jolla saavutetaan haluttu hoitotavoite.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa, on seurattava huolellisesti follitropiini alfa -hoidon aikana. Hoidon lopettaminen voi olla tarpeen, jos porfyria puhkeaa tai pahenee.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä perusteellisesti parin lapsettomuuden syy ja arvioitava mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat on tutkittava erityisesti kilpirauhasen vajaatoiminnan, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian osalta, ja nämä tilat on hoidettava asianmukaisesti.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Näitä tapahtumia voi pyrkiä ehkäisemään noudattamalla suositeltua follitropiini alfa -annosta ja hoito-ohjelmaa ja seuraamalla hoitoa huolellisesti. Follikkelien kehittymisen ja kypsymisen merkkien tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinnasta.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin munasarjojen lisääntynyt herkkyys follitropiini alfalle, kun sitä käytettiin yhdessä lutropiiniin alfan kanssa. Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä tavallisesti 37,5–75 IU.

Suoraa vertailua follitropiini alfan/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että follitropiini alfalla/LH:lla saavutetaan samankaltainen ovulaatioaste kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on munasarjojen stimulaatiohoidon odotettu vaikutus. Sitä esiintyy yleisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti, ja se paranee yleensä ilman hoitoa.

Toisin kuin komplisoitumaton munasarjojen laajentuma, OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolisteroidien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteen kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- ja harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipu, vatsan pullistuma, merkittävä munasarjojen laajentuma, painonnousu, hengenahdistus, vähävirtaisuus sekä ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, askites, vatsaontelon verenkertymä, keuhkopussin nestepurkauksia, hydrothorax tai akuutti keuhkojen vajaatoiminta. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voivat komplisoida munasarjojen kiertyminen tai tromboemboliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat munasarjojen monirakkulatauti, suuri absoluuttinen tai nopeasti kasvava seerumin estradiolipitoisuus (esim. > 900 pg/ml tai > 3 300 pmol/l anovulaatiossa, > 3 000 pg/ml tai > 11 000 pmol/l avusteisissa lisääntymismenetelmissä) ja suuri määrä kehittyviä follikkeleita (esim. > 3 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 14 mm anovulaatiossa; \geq 20 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 12 mm avusteisissa lisääntymismenetelmissä).

Munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida noudattamalla suositeltua follitropiini alfa-annosta ja hoito-ohjelmaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistetaan varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi vaikeutua ja pitkittyä, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan, jos potilaalla on merkkejä munasarjojen hyperstimulaatiosta, kuten seerumin estradiolipitoisuus > 5 500 pg/ml tai > 20 200 pmol/l ja/tai yhteensä \geq 40 follikkeliä. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu useimmiten hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7–10 vuorokauden kuluttua hoidon päättymisestä. Siksi potilaita on seurattava vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien munarakkuloitten aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS paranee yleensä spontaanisti. Jos OHSS on vaikea, mahdollisesti meneillään olevan gonadotropiinihoidon keskeyttäminen on suositeltavaa. Potilas on ohjattava sairaalaan saamaan asianmukaista hoitoa.

Monisikiöraskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla on suurempi monisikiöraskauden riski kuin luonnollisen hedelmöitymisen yhteydessä. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöraskaudessa äitiin kohdistuvien haittavaikutusten ja perinataalisten haittojen riski on suurentunut, varsinkin jos sikiöitä on useampia kuin kaksi.

Monisikiöraskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöraskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkioiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille on kerrottava mahdollisesta monisikiöraskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Keskenmeno on yleisempää potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten, kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Naisilla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on kohdunulkoisen raskauden riski huolimatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanin hedelmöitymisen vai hedelmällisyshoitojen seurauksena. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan normaaliväestöä suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Sekä hyvänlaatuisia että pahanlaatuisia munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia on raportoitu naisilla, jotka ovat saaneet useita eri hedelmättömyyshoitoja. Vielä ei ole varmaa, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys saattaa olla avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen hieman suurempi luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siittiöiden ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään lisätä tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboembolinen sairaus, tai naisilla, joilla itsellään tai joiden lähisukulaisilla on tunnettuja tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyödyt ja riskit on punnittava. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Suurentuneet endogeeniset FSH-pitoisuudet voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei muodostu vastetta follitropiini alfa-/hCG-hoidolle. Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Follitropiini alfan samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa follitropiini alfa -annosta. Muita kliinisesti merkittäviä lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu follitropiini alfa -hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskaana olevia naisia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että follitropiini alfa aiheuttaisi

epämuodostumia tai toksisuutta sikiöille tai vastasyntyneille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Jos potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät riitä sulkemaan pois follitropiini alfan teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Follitropiini alfa on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömyyden hoitoon (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Follitropiini alfalla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti, ja sitä on pidettävä stimulaatioimenpiteisiin kuuluvana riskinä. Vaikea OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Yliherkkyysoireyhtymät (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen:	Munasarjakystat
Yleinen:	Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)
Melko harvinainen:	Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet) (ks. kohta 4.4)
Harvinainen:	Vaikean OHSS:n komplikaatiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen:	Yliherkkyysoireet (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki
--------------------	--

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen:	Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen
--------------------	---

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen:	Akne
----------	------

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen:	Gynekomastia, kivessuonikohjut
----------	--------------------------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Tutkimukset

Yleinen:	Painonnousu
----------	-------------

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Follitropiini alfan yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05.

Bemfola on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Naisilla tärkein parenteraalisesti annetun FSH:n vaikutus on Graafin follikkelien kypsyminen. Anovulatorisilla naisilla follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu hCG:n annon jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa vaikean FSH:n ja LH:n puutoksen määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-pitoisuutta <1,2 IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioissa tehdyt LH-määritykset poikkeavat toisistaan.

Follitropiini alfa oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (follitropiini alfaa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. jäljempänä oleva taulukko 1) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni siinä, että follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittiin pienempi kokonaisannos ja lyhyempi hoitojakso.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä follitropiini alfalla saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitojaksolla kerättyä enemmän munasoluja.

Taulukko 1: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin follitropiini alfan ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	follitropiini alfa (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Kun follitropiini alfaa annetaan vähintään neljän kuukauden ajan yhdessä hCG:n kanssa, se indusoi spermatogeneesiä miehillä, joilla on FSH:n puutos.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annettu follitropiini alfa jakautuu solunulkoiseen nestetilaan. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika noin vuorokausi. Vakaassa tilassa jakautumistilavuus on 10 l ja kokonaispuhdistuma 0,6 l/h. Kahdeksasosa follitropiini alfa -annoksesta erittyy virtsaan.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on ihonalaisen injektion jälkeen noin 70 prosenttia. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiini alfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen vakaan tilan 3–4 päivän kuluessa. Follitropiini alfa -hoidon on kuitenkin osoitettu stimuloivan tehokkaasti follikkelikehitystä ja steroidogeneesiä naisilla, joilla endogeenisen gonadotropiinin eritys on vähäistä, vaikka LH-pitoisuus ei ole mitattavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on esitetty.

Rotilla, jotka altistuivat pitkään follitropiini alfan farmakologisille annoksille (≥ 40 IU/kg/vrk), on ilmoitettu heikentynyttä hedelmällisyyttä fekunditeetin heikkenemisen vuoksi.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg/vrk) follitropiini alfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisiä vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on follitropiini alfan käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloksameeri 188
Sakkarooosi
Metioniini
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Fosforihappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Lääkevalmiste on injisoitava välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Jääkaapissa ollutta avaamatonta lääkevalmistetta, jonka kesto aika ei ole kulunut umpeen, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta sitä uudelleen jäädyttämättä. Tällöin lääkevalmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,5 ml:n sylinteriampullissa (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (halobutyylimukia) ja kumitiivisteellä varustettu alumiininen suojakorkki, kiinnitettynä esitäytettyyn kynään.

Yksi sylinteriampulli sisältää 0,25 ml injektioestettä (liuos).

Pakkauskoot ovat 1, 5 ja 10 esitäytettyä kynää, mukaan lukien yksi kertakäyttöinen neula ja alkoholilitaitos per kynä. Yksi neula ja yksi alkoholilitaitos, jota käytetään injektio-kynän kanssa lääkkeen annossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole kirkas.

150 IU / 0,25 ml (11 mikrogrammaa / 0,25 ml) -valmisteen sylinteriampullia ei ole tarkoitettu irrotettavaksi.

Hävitä käytetty kynä ja neula heti injektion jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet lääkevalmisteen annosta esitetyllä kynällä, ks. pakkausseloste.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27/03/2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bemfola 225 IU / 0,375 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa) follitropiini alfaa*. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 225 IU:ta (vastaa 16,5 mikrogrammaa) 0,375 millilitrassa.

* rekombinanttia ihmisen follikkelia stimuloivaa hormonia (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektiokynä).

Kirkas väritön liuos.

Liuoksen pH on 6,7–7,3.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden munarakkulojen samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä, kuten koeputkihedelmöitystä (IVF), gameetin siirtoa munanjohtimeen (GIFT) ja tsygootinsiirtoa munanjohtimeen (ZIFT).
- Follitropiini alfa yhdessä luteinisoivaa hormonia (LH) sisältävän valmisteiden kanssa suositellaan munarakkulojen kehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos. Kliinisissä tutkimuksissa näiden potilaiden määritelmänä käytettiin endogeenista seerumin LH-pitoisuutta < 1,2 IU/l.

Aikuiset miehet

- Follitropiini alfa on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyysongelmien hoidosta.

Potilaille on annettava hoitjakson edellyttämä määrä kyniä, ja heille on opetettava oikea injektio-tekniikka.

Annostus

Follitropiini alfan annossuositukset ovat samat kuin virtsapohjaisten FSH-valmisteiden. Follitropiini alfan kliinisen arvioinnin perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan osalta on syytä noudattaa virtsapohjaista FSH:ta sisältäviä lääkevalmisteita koskevia voimassa olevia suosituksia. Jäljempänä suositeltujen aloitusannostusten noudattaminen on suositeltavaa.

Vertailevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että potilaat tarvitsevat follitropiini alfaa käytettäessä keskimäärin pienemmän kumulatiivisen annoksen ja lyhyemmän hoitojakson kuin virtsapohjaista FSH-valmistetta käytettäessä. Siksi follitropiini alfaa voidaan antaa pienempi kokonaisannos kuin yleensä käytettäessä virtsapohjaista FSH-valmistetta, jotta munarakkulat kehittyvät parhaalla mahdollisella tavalla ja jotta ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida (ks. kohta 5.1).

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

Follitropiini alfaa voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Yleisesti käytetyssä hoito-ohjelmassa hoito aloitetaan annoksella 75–150 IU FSH:ta vuorokaudessa, ja annosta nostetaan tarpeen mukaan mieluiten 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluiten 14 vuorokauden välein, jotta saavutetaan riittävä mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste. Hoito on mukautettava yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan mittaamalla munarakkulan koko ultraäänitutkimuksella ja/tai estrogeenimäärityksellä. Enimmäisannos päivässä on yleensä korkeintaan 225 IU FSH:ta. Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan neljän hoitoviikon kuluessa, hoitojakso keskeytetään ja potilaalle tehdään tarkempi arviointi, minkä jälkeen seuraava hoito voidaan aloittaa suuremmalla aloitusannoksella.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä inseminaatio (IUI).

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Naiset, jotka saavat munasarjojen stimulaatiohoitoa useiden munarakkuloiden kehittymistä varten ennen koeputkihedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Tavallinen annostus superovulaatiota varten on 150–225 IU follitropiini alfaa vuorokaudessa kuukautiskierron toisesta tai kolmannelta päivästä lähtien. Hoitoa jatketaan, kunnes munarakkuloiden kehitys on riittävää (arvioidaan seerumin estrogeenimäärityksellä ja/tai ultraäänitutkimuksella). Annos sovitetaan vasteen mukaan, mutta se on yleensä enintään 450 IU vuorokaudessa. Yleensä munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi keskimäärin kymmenenteen hoitopäivään mennessä (vaihteluväli 5–20 päivää).

Jotta munarakkulat kypsyvät, potilaalle annetaan 24–48 tuntia viimeisen follitropiini alfa -injektion jälkeen 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona.

Nykyisin potilaille annetaan yleensä myös gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistia tai antagonistia endogeenisen LH-piikin ehkäisyä ja toonisen LH-pitoisuuden kontrolloimista varten. Follitropiini alfa -hoito aloitetaan yleensä noin kaksi viikkoa agonistihoidon aloittamisen jälkeen ja kumpaakin hoitoa jatketaan, kunnes munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi. Esimerkiksi kaksi viikkoa kestäneen agonistihoidon jälkeen potilaalle annetaan 150–225 IU:n annos follitropiini alfaa seitsemän ensimmäisen päivän ajan. Sen jälkeen annos sovitetaan munasarjavasteen perusteella.

Kokemukset koeputkihedelmöityksistä osoittavat, että hoidon onnistumisaste pysyy yleensä vakaana neljän ensimmäisen yrityksen ajan ja heikkenee sen jälkeen vähitellen.

Naiset, joilla on vaikeasta LH- ja FSH -puutoksesta johtuva anovulaatio

Jos naisella on LH- ja FSH-puutos (hypogonadotrooppinen hypogonadismi), lutropiini-alfaan yhdistetyn follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu ihmisen istukkagonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. Follitropiini alfaa annetaan päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiini-alfan kanssa. Koska näillä potilailla ei ole kuukautisia ja endogeeninen estrogeenieritys on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoito aloitetaan antamalla 75 IU lutropiini-alfaa ja 75–150 IU FSH:ta päivittäin. Hoito mukautetaan yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä mieluiten 37,5–75 IU kerrallaan. Stimulaation keston pidentäminen enintään viiteen viikkoon missä tahansa hoitajaksossa voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa- ja lutropiini-alfaa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä.

Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä IUI.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen surkastumiseen.

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä FSH-annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi

Follitropiini alfaa annetaan 150 IU:ta kolmesti viikossa yhdessä hCG:n kanssa vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa. Kliinisen kokemuksen mukaan spermatogeneesi saattaa edellyttää vähintään 18 kuukauden hoitoa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa iäkkäiden potilaiden hoitoon. Follitropiini alfan turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Follitropiini alfan turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

Bemfola on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Ensimmäinen Bemfola-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. Bemfolaa saavat injektoida itse ainoastaan potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Esitötetty Bemfola-kynä, jossa on kerta-annossylinteriampulli, on tarkoitettu yhtä injektiota varten. Potilaalle on annettava selkeät ohjeet, jotta yhden annoksen lääkemuodon virheellinen käyttö voidaan välttää.

Ohjeet lääkevalmisteen injektioimisesta esitötetyllä kynällä, ks. kohta 6.6 ja pakkausseloste.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei johdu munasarjojen monirakkulaoireyhtymästä
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.

Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi seuraavat:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

Follitropiini alfa on tehokas gonadotropiini-ainemäärä, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia. Sitä saavat käyttää ainoastaan lääkärit, jotka ovat perusteellisesti perehtyneet hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavalta hoitohenkilökunnalta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla follitropiini alfan turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, johon on suositeltavaa yhdistää seerumin estradiolipitoisuuden mittaaminen. Potilaiden FSH-vasteen välillä voi olla eroja; toisilla se on heikko ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta, jolla saavutetaan haluttu hoitotavoite.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa, on seurattava huolellisesti follitropiini alfa -hoidon aikana. Hoidon lopettaminen voi olla tarpeen, jos porfyria puhkeaa tai pahenee.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä perusteellisesti parin lapsettomuuden syy ja arvioitava mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat on tutkittava erityisesti kilpirauhasen vajaatoiminnan, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian osalta, ja nämä tilat on hoidettava asianmukaisesti.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Näitä tapahtumia voi pyrkiä ehkäisemään noudattamalla suositeltua follitropiini alfa -annosta ja hoito-ohjelmaa ja seuraamalla hoitoa huolellisesti. Follikkelien kehittymisen ja kypsymisen merkkien tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinna.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin munasarjojen lisääntynyt herkkyys follitropiini alfalle, kun sitä käytettiin yhdessä lutropiini-alfan kanssa. Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä tavallisesti 37,5–75 IU.

Suoraa vertailua follitropiini alfan/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että follitropiini alfalla/LH:lla saavutetaan samankaltainen ovulaatioaste kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on munasarjojen stimulaatiohoidon odotettu vaikutus. Sitä esiintyy yleisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti, ja se paranee yleensä ilman hoitoa.

Toisin kuin komplisoitumaton munasarjojen laajentuma, OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolisteroidien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteen kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- ja harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipu, vatsan pullistuma, merkittävä munasarjojen laajentuma, painonnousu, hengenahdistus, vähävirtaisuus sekä ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, askites, vatsaontelon verenkertymä, keuhkopussin nestepurkauksia, hydrothorax tai akuutti keuhkojen vajaatoiminta. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voivat komplisoida munasarjojen kiertyminen tai tromboemboliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat munasarjojen monirakkulatauti, suuri absoluuttinen tai nopeasti kasvava seerumin estradiolipitoisuus (esim. > 900 pg/ml tai > 3 300 pmol/l anovulaatiossa, > 3 000 pg/ml tai > 11 000 pmol/l avusteisissa lisääntymismenetelmissä) ja suuri määrä kehittyviä follikkeleita (esim. > 3 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 14 mm anovulaatiossa; \geq 20 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 12 mm avusteisissa lisääntymismenetelmissä).

Munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida noudattamalla suositeltua follitropiini alfa-annosta ja hoito-ohjelmaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistetaan varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi vaikeutua ja pitkittyä, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan, jos potilaalla on merkkejä munasarjojen hyperstimulaatiosta, kuten seerumin estradiolipitoisuus > 5 500 pg/ml tai > 20 200 pmol/l ja/tai yhteensä \geq 40 follikkeliä. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu useimmiten hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7–10 vuorokauden kuluttua hoidon päättymisestä. Siksi potilaita on seurattava vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien munarakkuloitten aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS paranee yleensä spontaanisti. Jos OHSS on vaikea, mahdollisesti meneillään olevan gonadotropiinihoidon keskeyttäminen on suositeltavaa. Potilas on ohjattava sairaalaan saamaan asianmukaista hoitoa.

Monisikiöraskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla on suurempi monisikiöraskauden riski kuin luonnollisen hedelmöitymisen yhteydessä. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöraskaudessa äitiin kohdistuvien haittavaikutusten ja perinataalisten haittojen riski on suurentunut, varsinkin jos sikiöitä on useampia kuin kaksi.

Monisikiöraskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöraskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkioiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille on kerrottava mahdollisesta monisikiöraskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Keskenmeno on yleisempää potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten, kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Naisilla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on kohdunulkoisen raskauden riski huolimatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanin hedelmöitymisen vai hedelmällisyshoitojen seurauksena. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan normaaliväestöä suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Sekä hyvänlaatuisia että pahanlaatuisia munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia on raportoitu naisilla, jotka ovat saaneet useita eri hedelmättömyyshoitoja. Vielä ei ole varmaa, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys saattaa olla avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen hieman suurempi luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siittiöiden ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään lisätä tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboembolinen sairaus, tai naisilla, joilla itsellään tai joiden lähisukulaisilla on tunnettuja tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyödyt ja riskit on punnittava. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Suurentuneet endogeeniset FSH-pitoisuudet voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei muodostu vastetta follitropiini alfa-/hCG-hoidolle. Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Follitropiini alfan samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa follitropiini alfa -annosta. Muita kliinisesti merkittäviä lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu follitropiini alfa -hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskaana olevia naisia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että follitropiini alfa aiheuttaisi

epämuodostumia tai toksisuutta sikiöille tai vastasyntyneille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Jos potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät riitä sulkemaan pois follitropiini alfan teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Follitropiini alfa on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömyyden hoitoon (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Follitropiini alfalla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti, ja sitä on pidettävä stimulaatiotoimenpiteisiin kuuluvana riskinä. Vaikea OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:
hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Yliherkkyysoireyhtymät (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen:	Munasarjakystat
Yleinen:	Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)
Melko harvinainen:	Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet) (ks. kohta 4.4)
Harvinainen:	Vaikean OHSS:n komplikaatiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen:	Yliherkkyysoireet (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki
--------------------	--

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen:	Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen
--------------------	---

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen:	Akne
----------	------

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen:	Gynekomastia, kivessuonikohjut
----------	--------------------------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Tutkimukset

Yleinen:	Painonnousu
----------	-------------

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Follitropiini alfan yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05.

Bemfola on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Naisilla tärkein parenteraalisesti annetun FSH:n vaikutus on Graafin follikkelien kypsyminen. Anovulatorisilla naisilla follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu hCG:n annon jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa vaikean FSH:n ja LH:n puutoksen määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-pitoisuutta <1,2 IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioissa tehdyt LH-määritykset poikkeavat toisistaan.

Follitropiini alfa oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (follitropiini alfaa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. jäljempänä oleva taulukko 1) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni siinä, että follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittiin pienempi kokonaisannos ja lyhyempi hoitajakso.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä follitropiini alfalla saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitajaksolla kerättyä enemmän munasoluja.

Taulukko 1: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin follitropiini alfan ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	follitropiini alfa (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Kun follitropiini alfaa annetaan vähintään neljän kuukauden ajan yhdessä hCG:n kanssa, se indusoi spermatogeneesiä miehillä, joilla on FSH:n puutos.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annettu follitropiini alfa jakautuu solunulkoiseen nestetilaan. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika noin vuorokausi. Vakaassa tilassa jakautumistilavuus on 10 l ja kokonaispuhdistuma 0,6 l/h. Kahdeksasosa follitropiini alfa -annoksesta erittyy virtsaan.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on ihonalaisen injektion jälkeen noin 70 prosenttia. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiini alfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen vakaan tilan 3–4 päivän kuluessa. Follitropiini alfa -hoidon on kuitenkin osoitettu stimuloivan tehokkaasti follikkelikehitystä ja steroidogeneesiä naisilla, joilla endogeenisen gonadotropiinin eritys on vähäistä, vaikka LH-pitoisuus ei ole mitattavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on esitetty.

Rotilla, jotka altistuivat pitkään follitropiini alfan farmakologisille annoksille (≥ 40 IU/kg/vrk), on ilmoitettu heikentynyttä hedelmällisyyttä fekunditeetin heikkenemisen vuoksi.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg/vrk) follitropiini alfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisiä vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on follitropiini alfan käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloksameeri 188
Sakkarooosi
Metioniini
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Fosforihappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Lääkevalmiste on injisoitava välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Jääkaapissa ollutta avaamatonta lääkevalmistetta, jonka kesto aika ei ole kulunut umpeen, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta sitä uudelleen jäädyttämättä. Tällöin lääkevalmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,5 ml:n sylinteriampulli (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (halobutyylimukia) ja kumitiivisteellä varustettu alumiininen suojakorkki, kiinnitettynä esitäytettyyn kynään.

Yksi sylinteriampulli sisältää 0,375 ml injektioestettä (liuos).

Pakkauskoot ovat 1, 5 ja 10 esitäytettyä kynää, mukaan lukien yksi kertakäyttöinen neula ja alkoholilitaitos per kynä. Yksi neula ja yksi alkoholilitaitos, jota käytetään injektio-kynän kanssa lääkkeen annossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole kirkas.

Bemfola 225 IU / 0,375 ml (16,5 mikrogrammaa / 0,375 ml) -valmisteen sylinteriampullia ei ole tarkoitettu irrotettavaksi.

Hävitä käytetty kynä ja neula heti injektion jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet lääkevalmisteen annosta esitetyllä kynällä, ks. pakkausseloste.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27/03/2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bemfola 300 IU / 0,50 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa) follitropiini alfaa*. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 300 IU:ta (vastaa 22 mikrogrammaa) 0,5 millilitrassa.

* rekombinanttia ihmisen follikkelia stimuloivaa hormonia (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektiokynä).

Kirkas väritön liuos.

Liuoksen pH on 6,7–7,3.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden munarakkuloiden samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä, kuten koeputkihedelmöitystä (IVF), gameetin siirtoa munanjohtimeen (GIFT) ja tsygootinsiirtoa munanjohtimeen (ZIFT).
- Follitropiini alfaa yhdessä luteinisoivaa hormonia (LH) sisältävän valmisteiden kanssa suositellaan munarakkuloiden kehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos. Kliinisissä tutkimuksissa näiden potilaiden määritelmänä käytettiin endogeenista seerumin LH-pitoisuutta < 1,2 IU/l.

Aikuiset miehet

- Follitropiini alfa on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyysongelmien hoidosta.

Potilaille on annettava hoitjakson edellyttämä määrä kyniä, ja heille on opetettava oikea injektiotekniikka.

Annostus

Follitropiini alfan annossuositukset ovat samat kuin virtsapohjaisten FSH-valmisteiden. Follitropiini alfan kliinisen arvioinnin perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan osalta on syytä noudattaa virtsapohjaista FSH:ta sisältäviä lääkevalmisteita koskevia voimassa olevia suosituksia. Jäljempänä suositeltujen aloitusannostusten noudattaminen on suositeltavaa.

Vertailevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että potilaat tarvitsevat follitropiini alfaa käytettäessä keskimäärin pienemmän kumulatiivisen annoksen ja lyhyemmän hoitojakson kuin virtsapohjaista FSH-valmistetta käytettäessä. Siksi follitropiini alfaa voidaan antaa pienempi kokonaisannos kuin yleensä käytettäessä virtsapohjaista FSH-valmistetta, jotta munarakkulat kehittyvät parhaalla mahdollisella tavalla ja jotta ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida (ks. kohta 5.1).

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

Follitropiini alfaa voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Yleisesti käytetyssä hoito-ohjelmassa hoito aloitetaan annoksella 75–150 IU FSH:ta vuorokaudessa, ja annosta nostetaan tarpeen mukaan mieluiten 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluiten 14 vuorokauden välein, jotta saavutetaan riittävä mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste. Hoito on mukautettava yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan mittaamalla munarakkulan koko ultraäänitutkimuksella ja/tai estrogeenimäärityksellä. Enimmäisannos päivässä on yleensä korkeintaan 225 IU FSH:ta. Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan neljän hoitoviikon kuluessa, hoitojakso keskeytetään ja potilaalle tehdään tarkempi arviointi, minkä jälkeen seuraava hoito voidaan aloittaa suuremmalla aloitusannoksella.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä inseminaatio (IUI).

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Naiset, jotka saavat munasarjojen stimulaatiohoitoa useiden munarakkuloiden kehittymistä varten ennen koeputkivedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Tavallinen annostus superovulaatiota varten on 150–225 IU follitropiini alfaa vuorokaudessa kuukautiskierron toisesta tai kolmannelta päivästä lähtien. Hoitoa jatketaan, kunnes munarakkuloiden kehitys on riittävää (arvioidaan seerumin estrogeenimäärityksellä ja/tai ultraäänitutkimuksella). Annos sovitetaan vasteen mukaan, mutta se on yleensä enintään 450 IU vuorokaudessa. Yleensä munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi keskimäärin kymmenenteen hoitopäivään mennessä (vaihteluväli 5–20 päivää).

Jotta munarakkulat kypsyvät, potilaalle annetaan 24–48 tuntia viimeisen follitropiini alfa -injektion jälkeen 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona.

Nykyisin potilaille annetaan yleensä myös gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistia tai antagonistia endogeenisen LH-piikin ehkäisyä ja toonisen LH-pitoisuuden kontrolloimista varten. Follitropiini alfa -hoito aloitetaan yleensä noin kaksi viikkoa agonistihoidon aloittamisen jälkeen ja kumpaakin hoitoa jatketaan, kunnes munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi. Esimerkiksi kaksi viikkoa kestäneen agonistihoidon jälkeen potilaalle annetaan 150–225 IU:n annos follitropiini alfaa seitsemän ensimmäisen päivän ajan. Sen jälkeen annos sovitetaan munasarjavasteen perusteella.

Kokemukset koeputkivedelmöityksistä osoittavat, että hoidon onnistumisaste pysyy yleensä vakaana neljän ensimmäisen yrityksen ajan ja heikkenee sen jälkeen vähitellen.

Naiset, joilla on vaikeasta LH- ja FSH -puutoksesta johtuva anovulaatio

Jos naisella on LH- ja FSH-puutos (hypogonadotrooppinen hypogonadismi), lutropiiniinialfaan yhdistetyn follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu ihmisen istukkagonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. Follitropiini alfaa annetaan päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiiniinialfan kanssa. Koska näillä potilailla ei ole kuukautisia ja endogeeninen estrogeenieritys on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoito aloitetaan antamalla 75 IU lutropiiniinialfaa ja 75–150 IU FSH:ta päivittäin. Hoito mukautetaan yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä mieluiten 37,5–75 IU kerrallaan. Stimulaation keston pidentäminen enintään viiteen viikkoon missä tahansa hoitajaksossa voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa- ja lutropiiniinialfa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä.

Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä IUI.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen surkastumiseen.

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä FSH-annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi

Follitropiini alfaa annetaan 150 IU:ta kolmesti viikossa yhdessä hCG:n kanssa vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa. Kliinisen kokemuksen mukaan spermatogeneesi saattaa edellyttää vähintään 18 kuukauden hoitoa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa iäkkäiden potilaiden hoitoon. Follitropiini alfan turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Follitropiini alfan turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

Bemfola on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Ensimmäinen Bemfola-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. Bemfolaa saavat injektoida itse ainoastaan potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Esitäytetty Bemfola-kynä, jossa on kerta-annossylinteriampulli, on tarkoitettu yhtä injektiota varten. Potilaalle on annettava selkeät ohjeet, jotta yhden annoksen lääkemuodon virheellinen käyttö voidaan välttää.

Ohjeet lääkevalmisteen injektioimisesta esitäytetyllä kynällä, ks. kohta 6.6 ja pakkausseloste.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei johdu munasarjojen monirakkulaoireyhtymästä
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.

Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi seuraavat:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

Follitropiini alfa on tehokas gonadotropiinivalmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia. Sitä saavat käyttää ainoastaan lääkärit, jotka ovat perusteellisesti perehtyneet hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavalta hoitohenkilökunnalta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla follitropiini alfan turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, johon on suositeltavaa yhdistää seerumin estradiolipitoisuuden mittaaminen. Potilaiden FSH-vasteen välillä voi olla eroja; toisilla se on heikko ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta, jolla saavutetaan haluttu hoitotavoite.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa, on seurattava huolellisesti follitropiini alfa -hoidon aikana. Hoidon lopettaminen voi olla tarpeen, jos porfyria puhkeaa tai pahenee.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä perusteellisesti parin lapsettomuuden syy ja arvioitava mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat on tutkittava erityisesti kilpirauhasen vajaatoiminnan, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian osalta, ja nämä tilat on hoidettava asianmukaisesti.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Näitä tapahtumia voi pyrkiä ehkäisemään noudattamalla suositeltua follitropiini alfa -annosta ja hoito-ohjelmaa ja seuraamalla hoitoa huolellisesti. Follikkelien kehittymisen ja kypsymisen merkkien tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinnasta.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin munasarjojen lisääntynyt herkkyys follitropiini alfalle, kun sitä käytettiin yhdessä lutropiinialfan kanssa. Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä tavallisesti 37,5–75 IU.

Suoraa vertailua follitropiini alfan/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että follitropiini alfalla/LH:lla saavutetaan samankaltainen ovulaatioaste kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on munasarjojen stimulaatiohoidon odotettu vaikutus. Sitä esiintyy yleisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti, ja se paranee yleensä ilman hoitoa.

Toisin kuin komplisoitumaton munasarjojen laajentuma, OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolisteroidien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteen kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- ja harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipu, vatsan pullistuma, merkittävä munasarjojen laajentuma, painonnousu, hengenahdistus, vähävirtaisuus sekä ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, askites, vatsaontelon verenkertymä, keuhkopussin nestepurkauksia, hydrothorax tai akuutti keuhkojen vajaatoiminta. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voivat komplisoida munasarjojen kiertyminen tai tromboemboliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat munasarjojen monirakkulatauti, suuri absoluuttinen tai nopeasti kasvava seerumin estradiolipitoisuus (esim. > 900 pg/ml tai > 3 300 pmol/l anovulaatiossa, > 3 000 pg/ml tai > 11 000 pmol/l avusteisissa lisääntymismenetelmissä) ja suuri määrä kehittyviä follikkeleita (esim. > 3 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 14 mm anovulaatiossa; \geq 20 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 12 mm avusteisissa lisääntymismenetelmissä).

Munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida noudattamalla suositeltua follitropiini alfa -annosta ja hoito-ohjelmaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistetaan varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi vaikeutua ja pitkittyä, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan, jos potilaalla on merkkejä munasarjojen hyperstimulaatiosta, kuten seerumin estradiolipitoisuus > 5 500 pg/ml tai > 20 200 pmol/l ja/tai yhteensä \geq 40 follikkeliä. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu useimmiten hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7–10 vuorokauden kuluttua hoidon päättymisestä. Siksi potilaita on seurattava vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien munarakkuloitten aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS paranee yleensä spontaanisti. Jos OHSS on vaikea, mahdollisesti meneillään olevan gonadotropiinihoidon keskeyttäminen on suositeltavaa. Potilas on ohjattava sairaalaan saamaan asianmukaista hoitoa.

Monisikiöraskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla on suurempi monisikiöraskauden riski kuin luonnollisen hedelmöitymisen yhteydessä. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöraskaudessa äitiin kohdistuvien haittavaikutusten ja perinataalisten haittojen riski on suurentunut, varsinkin jos sikiöitä on useampia kuin kaksi.

Monisikiöraskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöraskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkioiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille on kerrottava mahdollisesta monisikiöraskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Keskenmeno on yleisempää potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten, kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Naisilla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on kohdunulkoisen raskauden riski huolimatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanin hedelmöitymisen vai hedelmällisyshoitojen seurauksena. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan normaaliväestöä suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Sekä hyvänlaatuisia että pahanlaatuisia munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia on raportoitu naisilla, jotka ovat saaneet useita eri hedelmättömyyshoitoja. Vielä ei ole varmaa, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys saattaa olla avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen hieman suurempi luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siittiöiden ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään lisätä tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboembolinen sairaus, tai naisilla, joilla itsellään tai joiden lähisukulaisilla on tunnettuja tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyödyt ja riskit on punnittava. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Suurentuneet endogeeniset FSH-pitoisuudet voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei muodostu vastetta follitropiini alfa-/hCG-hoidolle. Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Follitropiini alfan samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa follitropiini alfa -annosta. Muita kliinisesti merkittäviä lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu follitropiini alfa -hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskaana olevia naisia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että follitropiini alfa aiheuttaisi

epämuodostumia tai toksisuutta sikiöille tai vastasyntyneille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Jos potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät riitä sulkemaan pois follitropiini alfan teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Follitropiini alfa on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömyyden hoitoon (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Follitropiini alfalla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti, ja sitä on pidettävä stimulaatiotoimenpiteisiin kuuluvana riskinä. Vaikea OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:
hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Yliherkkyysoireyhtymät (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen:	Munasarjakystat
Yleinen:	Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)
Melko harvinainen:	Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet) (ks. kohta 4.4)
Harvinainen:	Vaikean OHSS:n komplikaatiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen:	Yliherkkyysoireet (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki
--------------------	--

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen:	Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen
--------------------	---

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen:	Akne
----------	------

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen:	Gynekomastia, kivessuonikohjut
----------	--------------------------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Tutkimukset

Yleinen:	Painonnousu
----------	-------------

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Follitropiini alfan yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05.

Bemfola on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Naisilla tärkein parenteraalisesti annetun FSH:n vaikutus on Graafin follikkelien kypsyminen. Anovulatorisilla naisilla follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu hCG:n annon jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa vaikean FSH:n ja LH:n puutoksen määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-pitoisuutta $<1,2$ IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioissa tehdyt LH-määritykset poikkeavat toisistaan.

Follitropiini alfa oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (follitropiini alfaa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. jäljempänä oleva taulukko 1) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni siinä, että follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittiin pienempi kokonaisannos ja lyhyempi hoitajakso.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä follitropiini alfalla saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitajaksolla kerättyä enemmän munasoluja.

Taulukko 1: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin follitropiini alfan ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	follitropiini alfa (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Kun follitropiini alfaa annetaan vähintään neljän kuukauden ajan yhdessä hCG:n kanssa, se indusoi spermatogeneesiä miehillä, joilla on FSH:n puutos.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annettu follitropiini alfa jakautuu solunulkoiseen nestetilaan. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika noin vuorokausi. Vakaassa tilassa jakautumistilavuus on 10 l ja kokonaispuhdistuma 0,6 l/h. Kahdeksasosa follitropiini alfa -annoksesta erittyy virtsaan.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on ihonalaisen injektion jälkeen noin 70 prosenttia. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiini alfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen vakaan tilan 3–4 päivän kuluessa. Follitropiini alfa -hoidon on kuitenkin osoitettu stimuloivan tehokkaasti follikkelikehitystä ja steroidogeneesiä naisilla, joilla endogeenisen gonadotropiinin eritys on vähäistä, vaikka LH-pitoisuus ei ole mitattavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on esitetty.

Rotilla, jotka altistuivat pitkään follitropiini alfan farmakologisille annoksille (≥ 40 IU/kg/vrk), on ilmoitettu heikentynyttä hedelmällisyyttä fekunditeetin heikkenemisen vuoksi.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg/vrk) follitropiini alfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisia vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on follitropiini alfan käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloksameeri 188
Sakkarooosi
Metioniini
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Fosforihappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Lääkevalmiste on injisoitava välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Jääkaapissa ollutta avaamatonta lääkevalmistetta, jonka kesto aika ei ole kulunut umpeen, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta sitä uudelleen jäädyttämättä. Tällöin lääkevalmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,5 ml:n sylinteriampulli (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (halobutyylimukia) ja kumitiivisteellä varustettu alumiininen suojakorkki, kiinnitettynä esitäytettyyn kynään.

Yksi sylinteriampulli sisältää 0,5 ml injektioestettä (liuos).

Pakkauskoot ovat 1, 5 ja 10 esitäytettyä kynää, mukaan lukien yksi kertakäyttöinen neula ja alkoholilitaitos per kynä. Yksi neula ja yksi alkoholilitaitos, jota käytetään injektio-kynän kanssa lääkkeen annossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole kirkas.

Bemfola 300 IU / 0,50 ml (22 mikrogrammaa / 0,5 ml) -valmisteen sylinteriampullia ei ole tarkoitettu irrotettavaksi.

Hävitä käytetty kynä ja neula heti injektion jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet lääkevalmisteen annosta esitetyllä kynällä, ks. pakkausseloste.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27/03/2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bemfola 450 IU / 0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa) follitropiini alfa*. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 450 IU:ta (vastaa 33 mikrogrammaa) 0,75 millilitrassa.

* rekombinanttia ihmisen follikkelia stimuloivaa hormonia (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektiokynä).

Kirkas väritön liuos.

Liuoksen pH on 6,7–7,3.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden munarakkuloiden samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä, kuten koeputkihedelmöitystä (IVF), gameetin siirtoa munanjohtimeen (GIFT) ja tsygootinsiirtoa munanjohtimeen (ZIFT).
- Follitropiini alfa yhdessä luteinisoivaa hormonia (LH) sisältävän valmisteiden kanssa suositellaan munarakkuloiden kehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos. Kliinisissä tutkimuksissa näiden potilaiden määritelmänä käytettiin endogeenista seerumin LH-pitoisuutta < 1,2 IU/l.

Aikuiset miehet

- Follitropiini alfa on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyysongelmien hoidosta.

Potilaille on annettava hoitjakson edellyttämä määrä kyniä, ja heille on opetettava oikea injektiotekniikka.

Annostus

Follitropiini alfan annossuositukset ovat samat kuin virtsapohjaisten FSH-valmisteiden. Follitropiini alfan kliinisen arvioinnin perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan osalta on syytä noudattaa virtsapohjaista FSH:ta sisältäviä lääkevalmisteita koskevia voimassa olevia suosituksia. Jäljempänä suositeltujen aloitusannostusten noudattaminen on suositeltavaa.

Vertailevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että potilaat tarvitsevat follitropiini alfaa käytettäessä keskimäärin pienemmän kumulatiivisen annoksen ja lyhyemmän hoitojakson kuin virtsapohjaista FSH-valmistetta käytettäessä. Siksi follitropiini alfaa voidaan antaa pienempi kokonaisannos kuin yleensä käytettäessä virtsapohjaista FSH-valmistetta, jotta munarakkulat kehittyvät parhaalla mahdollisella tavalla ja jotta ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida (ks. kohta 5.1).

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

Follitropiini alfaa voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Yleisesti käytetyssä hoito-ohjelmassa hoito aloitetaan annoksella 75–150 IU FSH:ta vuorokaudessa, ja annosta nostetaan tarpeen mukaan mieluiten 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluiten 14 vuorokauden välein, jotta saavutetaan riittävä mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste. Hoito on mukautettava yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan mittaamalla munarakkulan koko ultraäänitutkimuksella ja/tai estrogeenimäärityksellä. Enimmäisannos päivässä on yleensä korkeintaan 225 IU FSH:ta. Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan neljän hoitoviikon kuluessa, hoitojakso keskeytetään ja potilaalle tehdään tarkempi arviointi, minkä jälkeen seuraava hoito voidaan aloittaa suuremmalla aloitusannoksella.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä inseminaatio (IUI).

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Naiset, jotka saavat munasarjojen stimulaatiohoitoa useiden munarakkuloiden kehittymistä varten ennen koeputkivedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Tavallinen annostus superovulaatiota varten on 150–225 IU follitropiini alfaa vuorokaudessa kuukautiskierron toisesta tai kolmannesta päivästä lähtien. Hoitoa jatketaan, kunnes munarakkuloiden kehitys on riittävää (arvioidaan seerumin estrogeenimäärityksellä ja/tai ultraäänitutkimuksella). Annos sovitetaan vasteen mukaan, mutta se on yleensä enintään 450 IU vuorokaudessa. Yleensä munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi keskimäärin kymmenenteen hoitopäivään mennessä (vaihteluväli 5–20 päivää).

Jotta munarakkulat kypsyvät, potilaalle annetaan 24–48 tuntia viimeisen follitropiini alfa -injektion jälkeen 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona.

Nykyisin potilaille annetaan yleensä myös gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistia tai antagonistia endogeenisen LH-piikin ehkäisyä ja toonisen LH-pitoisuuden kontrolloimista varten. Follitropiini alfa -hoito aloitetaan yleensä noin kaksi viikkoa agonistihoidon aloittamisen jälkeen ja kumpaakin hoitoa jatketaan, kunnes munarakkulat ovat kehittyneet riittävästi. Esimerkiksi kaksi viikkoa kestäneen agonistihoidon jälkeen potilaalle annetaan 150–225 IU:n annos follitropiini alfaa seitsemän ensimmäisen päivän ajan. Sen jälkeen annos sovitetaan munasarjavasteen perusteella.

Kokemukset koeputkivedelmöityksistä osoittavat, että hoidon onnistumisaste pysyy yleensä vakaana neljän ensimmäisen yrityksen ajan ja heikkenee sen jälkeen vähitellen.

Naiset, joilla on vaikeasta LH- ja FSH -puutoksesta johtuva anovulaatio

Jos naisella on LH- ja FSH-puutos (hypogonadotrooppinen hypogonadismi), lutropiini-alfaan yhdistetyn follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu ihmisen istukkagonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. Follitropiini alfaa annetaan päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiini-alfan kanssa. Koska näillä potilailla ei ole kuukautisia ja endogeeninen estrogeenieritys on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoito aloitetaan antamalla 75 IU lutropiini-alfaa ja 75–150 IU FSH:ta päivittäin. Hoito mukautetaan yksilöllisesti vasteen mukaan. Vastetta arvioidaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä mieluiten 37,5–75 IU kerrallaan. Stimulaation keston pidentäminen enintään viiteen viikkoon missä tahansa hoitajaksossa voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä follitropiini alfa- ja lutropiini-alfaa -injektiosta. Potilaan on suositeltavaa olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä.

Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä IUI.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen surkastumiseen.

Jos vaste on liiallinen, hoito on lopetettava eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa jatketaan seuraavassa kierrossa pienemmällä FSH-annoksella kuin edeltävässä kierrossa.

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi

Follitropiini alfaa annetaan 150 IU:ta kolmesti viikossa yhdessä hCG:n kanssa vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa. Kliinisen kokemuksen mukaan spermatogeneesi saattaa edellyttää vähintään 18 kuukauden hoitoa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa iäkkäiden potilaiden hoitoon. Follitropiini alfan turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Follitropiini alfan turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää follitropiini alfaa pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

Bemfola on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Ensimmäinen Bemfola-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. Bemfolaa saavat injektoida itse ainoastaan potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Esitötetty Bemfola-kynä, jossa on kerta-annossylinteriampulli, on tarkoitettu yhtä injektiota varten. Potilaalle on annettava selkeät ohjeet, jotta yhden annoksen lääkemuodon virheellinen käyttö voidaan välttää.

Ohjeet lääkevalmisteen injektioimisesta esitötetyllä kynällä, ks. kohta 6.6 ja pakkausseloste.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei johdu munasarjojen monirakkulaoireyhtymästä
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.

Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi seuraavat:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

Follitropiini alfa on tehokas gonadotropiiniainemäärä, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia. Sitä saavat käyttää ainoastaan lääkärit, jotka ovat perusteellisesti perehtyneet hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavalta hoitohenkilökunnalta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla follitropiini alfan turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, johon on suositeltavaa yhdistää seerumin estradiolipitoisuuden mittaaminen. Potilaiden FSH-vasteen välillä voi olla eroja; toisilla se on heikko ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta, jolla saavutetaan haluttu hoitotavoite.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa, on seurattava huolellisesti follitropiini alfa -hoidon aikana. Hoidon lopettaminen voi olla tarpeen, jos porfyria puhkeaa tai pahenee.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä perusteellisesti parin lapsettomuuden syy ja arvioitava mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat on tutkittava erityisesti kilpirauhasen vajaatoiminnan, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian osalta, ja nämä tilat on hoidettava asianmukaisesti.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Näitä tapahtumia voi pyrkiä ehkäisemään noudattamalla suositeltua follitropiini alfa -annosta ja hoito-ohjelmaa ja seuraamalla hoitoa huolellisesti. Follikkelien kehittymisen ja kypsytymisen merkkien tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinna.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin munasarjojen lisääntynyt herkkyys follitropiini alfalle, kun sitä käytettiin yhdessä lutropiini-alfan kanssa. Jos FSH-annoksen suurentamista pidetään tarkoituksenmukaisena, annosta muutetaan mieluiten 7–14 päivän välein lisäämällä tavallisesti 37,5–75 IU.

Suoraa vertailua follitropiini alfan/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että follitropiini alfalla/LH:lla saavutetaan samankaltainen ovulaatioaste kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on munasarjojen stimulaatiohoidon odotettu vaikutus. Sitä esiintyy yleisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti, ja se paranee yleensä ilman hoitoa.

Toisin kuin komplisoitumaton munasarjojen laajentuma, OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolisteroidien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteen kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- ja harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipu, vatsan pullistuma, merkittävä munasarjojen laajentuma, painonnousu, hengenahdistus, vähävirtaisuus sekä ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, askites, vatsaontelon verenkertymä, keuhkopussin nestepurkauksia, hydrothorax tai akuutti keuhkojen vajaatoiminta. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voivat komplisoida munasarjojen kiertyminen tai tromboemboliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat munasarjojen monirakkulatauti, suuri absoluuttinen tai nopeasti kasvava seerumin estradiolipitoisuus (esim. > 900 pg/ml tai > 3 300 pmol/l anovulaatiossa, > 3 000 pg/ml tai > 11 000 pmol/l avusteisissa lisääntymismenetelmissä) ja suuri määrä kehittyviä follikkeleita (esim. > 3 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 14 mm anovulaatiossa; \geq 20 follikkeliä, joiden halkaisija on \geq 12 mm avusteisissa lisääntymismenetelmissä).

Munasarjojen hyperstimulaation riski voidaan minimoida noudattamalla suositeltua follitropiini alfa -annosta ja hoito-ohjelmaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistetaan varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi vaikeutua ja pitkittyä, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan, jos potilaalla on merkkejä munasarjojen hyperstimulaatiosta, kuten seerumin estradiolipitoisuus > 5 500 pg/ml tai > 20 200 pmol/l ja/tai yhteensä \geq 40 follikkeliä. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu useimmiten hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7–10 vuorokauden kuluttua hoidon päättymisestä. Siksi potilaita on seurattava vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien munarakkuloitten aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS paranee yleensä spontaanisti. Jos OHSS on vaikea, mahdollisesti meneillään olevan gonadotropiinihoidon keskeyttäminen on suositeltavaa. Potilas on ohjattava sairaalaan saamaan asianmukaista hoitoa.

Monisikiöraskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla on suurempi monisikiöraskauden riski kuin luonnollisen hedelmöitymisen yhteydessä. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöraskaudessa äitiin kohdistuvien haittavaikutusten ja perinataalisten haittojen riski on suurentunut, varsinkin jos sikiöitä on useampia kuin kaksi.

Monisikiöraskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöraskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkioiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille on kerrottava mahdollisesta monisikiöraskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Keskenmeno on yleisempää potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten, kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Naisilla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on kohdunulkoisen raskauden riski huolimatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanin hedelmöitymisen vai hedelmällisyshoitojen seurauksena. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan normaaliväestöä suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Sekä hyvänlaatuisia että pahanlaatuisia munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia on raportoitu naisilla, jotka ovat saaneet useita eri hedelmättömyyshoitoja. Vielä ei ole varmaa, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys saattaa olla avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen hieman suurempi luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siittiöiden ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään lisätä tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboembolinen sairaus, tai naisilla, joilla itsellään tai joiden lähisukulaisilla on tunnettuja tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyödyt ja riskit on punnittava. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Suurentuneet endogeeniset FSH-pitoisuudet voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei muodostu vastetta follitropiini alfa-/hCG-hoidolle. Follitropiini alfaa ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Follitropiini alfan samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa follitropiini alfa -annosta. Muita kliinisesti merkittäviä lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu follitropiini alfa -hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskaana olevia naisia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että follitropiini alfa aiheuttaisi

epämuodostumia tai toksisuutta sikiöille tai vastasyntyneille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Jos potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät riitä sulkemaan pois follitropiini alfan teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

Follitropiini alfa ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Follitropiini alfa on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömyyden hoitoon (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Follitropiini alfalla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti, ja sitä on pidettävä stimulaatiotoimenpiteisiin kuuluvana riskinä. Vaikea OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Yliherkkyysoireyhtymät (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen:	Munasarjakystat
Yleinen:	Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)
Melko harvinainen:	Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet) (ks. kohta 4.4)
Harvinainen:	Vaikean OHSS:n komplikaatiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen:	Yliherkkyysoireet (lievistä vaikeisiin), mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki
--------------------	--

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen:	Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen
--------------------	---

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen:	Akne
----------	------

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen:	Gynekomastia, kivessuonikohjut
----------	--------------------------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)
----------------	--

Tutkimukset

Yleinen:	Painonnousu
----------	-------------

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Follitropiini alfan yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05.

Bemfola on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Naisilla tärkein parenteraalisesti annetun FSH:n vaikutus on Graafin follikkelien kypsyminen. Anovulatorisilla naisilla follitropiini alfa -hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä Graafin follikkeli, josta munasolu vapautuu hCG:n annon jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa vaikean FSH:n ja LH:n puutoksen määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-pitoisuutta $<1,2$ IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioissa tehdyt LH-määritykset poikkeavat toisistaan.

Follitropiini alfa oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (follitropiini alfaa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. jäljempänä oleva taulukko 1) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni siinä, että follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittiin pienempi kokonaisannos ja lyhyempi hoitojakso.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä follitropiini alfalla saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitojaksolla kerättyä enemmän munasoluja.

Taulukko 1: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin follitropiini alfan ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	follitropiini alfa (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Kun follitropiini alfaa annetaan vähintään neljän kuukauden ajan yhdessä hCG:n kanssa, se indusoi spermatogeneesiä miehillä, joilla on FSH:n puutos.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annettu follitropiini alfa jakautuu solunulkoiseen nestetilaan. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika noin vuorokausi. Vakaassa tilassa jakautumistilavuus on 10 l ja kokonaispuhdistuma 0,6 l/h. Kahdeksasosa follitropiini alfa -annoksesta erittyy virtsaan.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on ihonalaisen injektion jälkeen noin 70 prosenttia. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiini alfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen vakaan tilan 3–4 päivän kuluessa. Follitropiini alfa -hoidon on kuitenkin osoitettu stimuloivan tehokkaasti follikkelikehitystä ja steroidogeneesiä naisilla, joilla endogeenisen gonadotropiinin eritys on vähäistä, vaikka LH-pitoisuus ei ole mitattavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on esitetty.

Rotilla, jotka altistuivat pitkään follitropiini alfan farmakologisille annoksille (≥ 40 IU/kg/vrk), on ilmoitettu heikentynyttä hedelmällisyyttä fekunditeetin heikkenemisen vuoksi.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg/vrk) follitropiini alfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisia vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on follitropiini alfan käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloksameeri 188
Sakkarooosi
Metioniini
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Fosforihappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Lääkevalmiste on injisoitava välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Jääkaapissa ollutta avaamatonta lääkevalmistetta, jonka kesto aika ei ole kulunut umpeen, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta sitä uudelleen jäädyttämättä. Tällöin lääkevalmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,5 ml:n sylinteriampulli (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (halobutyylimukia) ja kumitiivisteellä varustettu alumiininen suojakorkki, kiinnitettynä esitäytettyyn kynään.

Yksi sylinteriampulli sisältää 0,75 ml injektioestettä (liuos).

Pakkauskoot ovat 1, 5 ja 10 esitäytettyä kynää, mukaan lukien yksi kertakäyttöinen neula ja alkoholilitaitos per kynä. Yksi neula ja yksi alkoholilitaitos, jota käytetään injektio-kynän kanssa lääkkeen annossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole kirkas.

Bemfola 450 IU / 0,75 ml (33 mikrogrammaa / 0,75 ml) -valmisteen sylinteriampullia ei ole tarkoitettu irrotettavaksi.

Hävitä käytetty kynä ja neula heti injektion jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet lääkevalmisteen annosta esitetyllä kynällä, ks. pakkausseloste.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27/03/2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH
Donaustraße 99
Klosterneuburg 3400
Itävalta

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA, JOSSA 1, 5 TAI 10 ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bemfola 75 IU/0,125 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 75 IU follitropiini alfaa (vastaa 5,5 mikrogrammaa)
0,125 millilitrassa.
Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, dinatriumfosfaattidihydraatti,
natriumdivetyfosfaattidihydraatti, fosforihappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty kynä
1 injektioneula
1 alkoholitaitos

5 esitäytettyä kynää
5 injektioneulaa
5 alkoholitaitosta

10 esitäytettyä kynää
10 injektioneulaa
10 alkoholitaitosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta valmistetta, jonka kesto aika on voimassa, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta uudelleen jäähdyttämättä. Tällöin valmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Unkari

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/13/909/001

EU/1/13/909/006

EU/1/13/909/007

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Bemfola 75 IU/0,125 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bemfola 75 IU/0,125 ml injektioneste
follitropiini alfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,125 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA, JOSSA 1, 5 TAI 10 ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bemfola 150 IU/0,25 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 150 IU follitropiini alfaa (vastaa 11 mikrogrammaa)
0,25 millilitrassa.
Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, dinatriumfosfaattidihydraatti,
natriumdivetyfosfaattidihydraatti, fosforihappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty kynä
1 injektioneula
1 alkoholitaitos

5 esitäytettyä kynää
5 injektioneulaa
5 alkoholitaitosta

10 esitäytettyä kynää
10 injektioneulaa
10 alkoholitaitosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta valmistetta, jonka kesto aika on voimassa, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta uudelleen jäähdyttämättä. Tällöin valmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Bemfola 150 IU/0,25 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bemfola 150 IU/0,25 ml injektioneste
follitropiini alfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,25 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

RASIA, JOSSA 1, 5 TAI 10 ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bemfola 225 IU/0,375 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 225 IU follitropiini alfaa (vastaa 16,5 mikrogrammaa)
0,375 millilitrassa. Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, dinatriumfosfaattidihydraatti,
natriumdivetyfosfaattidihydraatti, fosforihappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä

1 injektioneula

1 alkoholitaitos

5 esitäytettyä kynää

5 injektioneulaa

5 alkoholitaitosta

10 esitäytettyä kynää

10 injektioneulaa

10 alkoholitaitosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta valmistetta, jonka kesto aika on voimassa, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta uudelleen jäähdyttämättä. Tällöin valmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Bemfola 225 IU/0,375 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bemfola 225 IU/0,375 ml injektioneste
follitropiini alfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,375 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA, JOSSA 1, 5 TAI 10 ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bemfola 300 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 300 IU follitropiini alfaa (vastaa 22 mikrogrammaa)
0,5 millilitrassa.
Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, dinatriumfosfaattidihydraatti,
natriumdivetyfosfaattidihydraatti, fosforihappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty kynä
1 injektioneula
1 alkoholitaitos

5 esitäytettyä kynää
5 injektioneulaa
5 alkoholitaitosta

10 esitäytettyä kynää
10 injektioneulaa
10 alkoholitaitosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta valmistetta, jonka kesto aika on voimassa, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta uudelleen jäähdyttämättä. Tällöin valmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Bemfola 300 IU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bemfola 300 IU/0,5 ml injektioneste
follitropiini alfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,50 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA, JOSSA 1, 5 TAI 10 ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bemfola 450 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 450 IU follitropiini alfaa (vastaa 33 mikrogrammaa)
0,75 millilitrassa.
Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU:ta (vastaa 44 mikrogrammaa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, dinatriumfosfaattidihydraatti,
natriumdivetyfosfaattidihydraatti, fosforihappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty kynä
1 injektioneula
1 alkoholitaitos

5 esitäytettyä kynää
5 injektioneulaa
5 alkoholitaitosta

10 esitäytettyä kynää
10 injektioneulaa
10 alkoholitaitosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta valmistetta, jonka kesto aika on voimassa, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta uudelleen jäähdyttämättä. Tällöin valmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Unkari

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/13/909/005

EU/1/13/909/014

EU/1/13/909/015

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Bemfola 450 IU/0,75 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bemfola 450 IU/0,75 ml injektioneste
follitropiini alfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,75 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Bemfola 75 IU / 0,125 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Bemfola 150 IU / 0,25 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Bemfola 225 IU / 0,375 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Bemfola 300 IU / 0,50 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Bemfola 450 IU / 0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

follitropiini alfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bemfola on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bemfolaa
3. Miten Bemfolaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bemfolan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bemfola on ja mihin sitä käytetään

Mitä Bemfola on

Tämä lääke sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä follitropiini alfa, joka on lähes identtinen elimistön tuottaman luonnollisen ”follikkeliä stimuloivan hormonin” (FSH) kanssa. FSH on gonadotropiini eli hormoni, joka on tärkeä ihmisen hedelmällisyyden ja lisääntymisen kannalta. Naisilla FSH-hormonia tarvitaan munarakkuloiden (follikkelien) kasvamiseen ja kehittymiseen munasarjoissa. Munarakkulat sisältävät munasolun. Miehillä FSH-hormonia tarvitaan siittiöiden tuottamiseen.

Mihin Bemfolaa käytetään

Aikuisilla naisilla Bemfolaa käytetään seuraaviin tarkoituksiin:

- edistämään munasolun vapautumista munasarjasta (ovulaatiota) naisilla, joilla ei tapahdu ovulaatiota ja joita klomifeenisitraattihoito ei ole auttanut
- yhdessä lutropiinialfan (luteinisoiva hormoni eli LH) kanssa edistämään munasolun vapautumista munasarjasta (ovulaatiota) naisilla, joilla ei tapahdu ovulaatiota, koska heidän elimistönsä tuottaa hyvin vähän gonadotropiineja (FSH- ja LH-hormoneja)
- edistämään useiden munarakkuloiden (joissa kussakin on munasolu) kehittymistä naisilla, joita hoidetaan avusteisilla lisääntymismenetelmillä (toimenpiteitä, jotka voivat auttaa raskaaksi tuloa), kuten koeputkihedelmöityksellä tai sulusolujen tai hedelmöittyneen munasolun siirtämisellä munanjohtimeen.

Aikuisilla miehillä Bemfolaa käytetään seuraaviin tarkoituksiin:

- yhdessä toisen lääkkeen, koriongonadotropiinin (hCG), kanssa siittiöiden tuottamiseen miehillä, jotka ovat hedelmättömiä tiettyjen hormonien puutoksen takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bemfolaa

Hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneen lääkärin on arvioitava sinun ja kumppanisi hedelmällisyys ennen hoidon aloittamista.

Älä käytä Bemfolaa

- jos olet allerginen follikkelia stimuloivalle hormonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on hypotalamuksen tai aivolisäkkeen (molemmat ovat aivojen osia) kasvain
- jos olet **nainen**, jolla on:
 - suurentuneet munasarjat tai munasarjakystia, joiden syy on tuntematon
 - tuntemattomasta syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
 - munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä
 - tila, joka yleensä tekee normaalin raskauden mahdottomaksi, kuten munasarjojen toimintahäiriö (ennenaikaiset vaihdevuodet), tai sukuelinten epämuodostuma
- jos olet **mies**, jolla on:
 - parantumaton kivesvaurio.

Älä käytä Bemfolaa, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän valmisteen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Porfyria

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla tai suvussasi on porfyriaa (perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei kykene hajottamaan porfyriinejä).

Kerro lääkärillesi heti, jos

- ihosi haurastuu ja siihen tulee helposti rakkuloita, erityisesti jos iho on altistunut usein auringolle, ja/tai
- sinulla on vatsa-, käsivarsi- tai säärikipua.

Lääkäri voi edellä mainituissa tapauksissa suositella hoidon lopettamista.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Naisilla tämä lääkevalmiste lisää OHSS:n kehittymisen riskiä. Siinä munarakkulat kehittyvät liikaa ja muuttuvat suuriksi kystiksi. Jos sinulle tulee alavatsakipua, painosi nousee nopeasti, voit pahoin tai oksentelet tai jos sinulla on hengitysvaikeuksia, ota heti yhteys lääkäriin. Lääkäri voi kehottaa lopettamaan tämän lääkkeen käytön (ks. kohta 4).

Jos ovulaatiota ei tapahdu ja jos suositeltuja annostus- ja ajoitusohjeita noudatetaan, OHSS:n esiintyminen on epätodennäköisempää. Bemfola aiheuttaa harvoin vaikean OHSS:n, ellei potilaalle anneta munarakkulan lopullista kypsymistä edesauttavaa lääkettä (sisältää ihmisen istukkagonadotropiinia hCG:tä). Jos sinulle on kehittymässä OHSS, lääkäri ei ehkä anna sinulle hCG:tä tässä hoitajaksossa ja saattaa pyytää sinua pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään estemenetelmää raskaudenehkäisyyn vähintään neljän päivän ajan.

Monisikiöraskaus

Bemfolaa käytettäessä on suurempi monisikiöraskauden (tavallisesti kaksosraskauden) riski kuin silloin, jos tulee raskaaksi luonnollisesti. Monisikiöraskaus voi aiheuttaa lääketieteellisiä ongelmia äidille ja vauvoille. Monisikiöraskauden riskiä voi vähentää käyttämällä oikean annoksen Bemfolaa oikeaan aikaan. Avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä monisikiöraskauden riski liittyy ikään sekä siirrettyjen hedelmöityneiden munasolujen tai alkioiden laatuun ja määrään.

Keskenmeno

Kun avusteisia lisääntymismenetelmiä tai munasarjojen stimuloitua käytetään munasolujen tuottamiseen, keskenmenon saaminen on todennäköisempää kuin naisilla keskimäärin.

Verenhiyytymisongelmat (veritulpat)

Jos sinulla on ollut aiemmin tai viime aikoina veritulppia jaloissa tai keuhkoissa, sydänkohtaus tai aivohalvaus tai jos niitä on esiintynyt suvussa, Bemfola-hoito saattaa suurentaa näiden ongelmien ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä.

Miehet, joilla on liikaa FSH:ta veressä

Miehillä veren liiallinen FSH-pitoisuus voi olla merkki vahingoittuneista kiveksistä. Bemfola ei yleensä tehoa, jos miehellä on tämä ongelma. Jos lääkäri päättää kokeilla Bemfola-hoitoa, hän saattaa pyytää siemennestänäytteitä analyysiä varten 4–6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen, jotta hoitoa voidaan seurata.

Lapset ja nuoret

Bemfola ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Bemfola

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

- Jos käytät Bemfolan kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka edesauttavat ovulaatiota (kuten hCG:tä tai klomifeenisitraattia), se voi suurentaa munarakkuloiden vastetta.
- Jos käytät Bemfolaa samanaikaisesti gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa (nämä lääkkeet vähentävät sukupuolihormonien määriä ja pysäyttävät ovulaation), saatat tarvita suuremman Bemfola-annoksen munarakkuloiden tuottamista varten.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, älä ota Bemfolaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen ei odoteta vaikuttavan kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

Bemfola sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Bemfolaa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen käyttäminen

- Bemfola on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Käytä esitäytettyä kynää vain kerran, ja hävitä kynä sen jälkeen turvallisesti. Älä käytä liuosta, jos siinä on hiukkasia tai se ei ole kirkas.
- Ensimmäinen Bemfola-pistos on annettava lääkärin valvonnassa.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää, miten lääke pistetään esitäytetyllä Bemfola-kynällä.
- Jos pistät Bemfola-pistoksen itse, lue kohta ”Käyttöohjeet” huolellisesti ja noudata sen ohjeita. Käyttöohjeet on annettu pakkausselosteen lopussa.

Kuinka paljon valmistetta käytetään

Lääkäri päättää, kuinka paljon lääkettä otetaan ja kuinka usein. Jäljempänä kuvatut annokset on ilmoitettu kansainvälisinä yksiköinä (IU) ja millilitroina (ml).

Naiset

Jos ovulaatiota ei tapahdu ja kuukautiset ovat epäsäännölliset tai puuttuvat kokonaan

- Bemfolaa otetaan yleensä joka päivä.
- Jos sinulla on epäsäännölliset kuukautiset, aloita Bemfolan käyttö kuukautiskierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana. Jos sinulla ei ole kuukautisia, voit aloittaa lääkkeen käytön minä tahansa sopivana päivänä.
- Bemfolan tavallinen aloitusannos on 75–150 IU (0,12–0,25 ml) päivittäin.
- Bemfola-annosta voidaan suurentaa joka 7. päivä tai joka 14. päivä 37,5–75 IU:lla, kunnes vaste on halutunlainen tai lääkäri kehottaa sinua lopettamaan, ks. jäljempänä.
- Bemfolan enimmäisannos päivässä on yleensä enintään 225 IU (0,375 ml).
- Kun haluttu vaste saadaan, sinulle annetaan kertainjektiona 250 mikrogrammaa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU hCG:tä, ja se annetaan 24–48 tuntia viimeisen Bemfola-pistoksen jälkeen. Paras aika olla yhdynnässä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä.

Jos lääkäri ei havaitse haluttua vastetta neljän viikon jälkeen, Bemfola-hoitojakso on lopetettava. Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa aiempaa suuremman Bemfolan aloitusannoksen.

Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, hoito keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2 ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa aiempaa pienemmän Bemfolan aloitusannoksen.

Jos ovulaatiota ei tapahdu, kuukautiset puuttuvat kokonaan ja sinulla on diagnosoitu erittäin alhaiset FSH- ja LH-hormonien pitoisuudet

- Tavallinen Bemfolan aloitusannos on 75–150 IU:ta (0,12–0,25 ml), jonka kanssa annetaan 75 IU:ta (0,12 ml) lutropiiniaalfaa.
- Käytät näitä kahta lääkettä joka päivä enintään viiden viikon ajan.
- Bemfola-annosta voidaan nostaa joka 7. päivä tai joka 14. päivä 37,5–75 IU:lla, kunnes vaste on halutunlainen.
- Kun haluttu vaste saadaan, sinulle annetaan kertainjektiona 250 mikrogrammaa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU hCG:tä, ja se annetaan 24–48 tuntia viimeisen Bemfola- ja lutropiiniaalfapistoksen jälkeen. Paras aika olla yhdynnässä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä inseminaatio viemällä siittiöitä kohtuonteloon.

Jos lääkäri ei havaitse vastetta viiden viikon jälkeen, Bemfola-hoitojakso on lopetettava. Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa aiempaa suuremman Bemfolan aloitusannoksen.

Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, Bemfola-hoito keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2 ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa aiempaa pienemmän Bemfolan aloitusannoksen.

Jos sinun täytyy tuottaa useita munasoluja keräystä varten ennen avusteisia lisääntymismenetelmiä

- Tavallinen Bemfola-aloitusannos on 150–225 IU (0,25–0,37 ml) päivittäin hoitojakson toisesta tai kolmannelta päivästä lähtien.
- Bemfola-annosta voidaan suurentaa vasteesi perusteella. Suurin vuorokausiannos on 450 IU (0,75 ml).
- Hoitoa jatketaan, kunnes munasolut ovat kehittyneet haluttuun vaiheeseen. Tämä kestää yleensä noin 10 päivää, mutta se voi kestää myös 5–20 päivää. Lääkäri tarkistaa verikokeiden ja/tai ultraäänitutkimuksen avulla, milloin haluttu vaihe on saavutettu.
- Kun munasolut ovat valmiit, sinulle annetaan kertapistoksena 250 mikrogrammaa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla

valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen Bemfola-pistoksen jälkeen. Tämä valmisteleo munasolusi keräystä varten.

Muussa tapauksessa lääkäri saattaa ensin estää ovulaation käyttämällä gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistia tai antagonistia. Bemfola-hoito aloitetaan noin kaksi viikkoa agonistihoidon aloittamisen jälkeen. Sekä Bemfolaa että GnRH-agonistia annetaan niin kauan, kunnes munarakkulat ovat kehittyneet halutulla tavalla. Esimerkiksi kahden viikon GnRH-agonistihoidon jälkeen annetaan 150–225 IU:ta Bemfolaa seitsemän päivän ajan. Sen jälkeen annos sovitetaan munasarjavasteen perusteella. Kun käytössä on GnRH-antagonisti, sitä annetaan viidennestä tai kuudennesta Bemfola-hoitopäivästä lähtien ovulaation käynnistymiseen asti.

Miehet

- Tavallinen Bemfola-annos on 150 IU (0,25 ml) yhdessä hCG:n kanssa.
- Näitä kahta lääkettä käytetään kolme kertaa viikossa vähintään neljän kuukauden ajan.
- Jos hoitovastetta ei saada neljän kuukauden jälkeen, lääkäri voi ehdottaa, että jatkat näiden kahden lääkkeen käyttämistä vähintään 18 kuukauden ajan.

Jos otat enemmän Bemfolaa kuin sinun pitäisi

Bemfolan liiallisen käytön vaikutuksia ei tunneta. Odotettavissa saattaa kuitenkin olla munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS), joka on kuvattu kohdassa 4. Näin voi kuitenkin käydä vain, jos samanaikaisesti käytetään hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”).

Jos unohdat ottaa Bemfolaa

Jos unohdat ottaa Bemfola-annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota yhteyttä lääkäriisi heti, kun huomaat unohtaneesi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset naisilla

- Alavatsakipu yhdessä pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa voi olla munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) oire. Tämä voi olla merkki siitä, että munasarjat ylitseajoivat hoitoon ja että sinulle on kehittynyt suuria munasarjakystia (ks. myös kohta 2 ”Varoitukset ja varoimet”). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä).
- OHSS voi muuttua vaikeaksi, jolloin munasarjat ovat selkeästi suurentuneet, virtsantuotanto vähenee, paino nousee, sinulla on hengitysvaikeuksia ja/tai vatsaan tai rintakehään voi kertyä nestettä. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta).
- OHSS:n komplikaatioita, kuten munasarjojen kiertymistä tai veren hyytymistä, voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta).
- Vakavia, OHSS:ään joskus liittymättömiä verenhyytymiskomplikaatioita (veritulppia) voi esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta). Tämä voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, aivohalvauksen tai sydänkohtauksen (ks. myös kohta 2, ”Verenhyytymisongelmat”).

Vakavat haittavaikutukset miehillä ja naisilla

- Allergiset reaktiot, kuten esimerkiksi ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma ja kasvojen turvotus, johon liittyy hengitysvaikeuksia, voivat joskus olla vakavia. Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen.

Jos huomaat jonkin edellä luetelluista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka saattaa määrätä sinut lopettamaan Bemfola-hoidon.

Muut haittavaikutukset naisilla

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- Nestettä sisältävät rakkulat munasarjoissa (munasarjakystat)
- Päänsärky
- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä)

- Vatsakipu
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakrampit ja vatsan turpoaminen

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta)

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma ja kasvojen turvotus, johon liittyy hengitysvaikeuksia. Nämä reaktiot voivat olla vakavia
- Astman pahenemisvaihe

Muut haittavaikutukset miehillä

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä)

- Kivesten yläpuolella ja takana olevien verisuonten turvotus (kivessuonikohju)
- Rintojen kehittyminen, akne tai painonnousu

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta)

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma ja kasvojen turvotus, johon liittyy hengitysvaikeuksia. Nämä reaktiot voivat olla vakavia.
- Astman pahenemisvaihe.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bemfolan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta kynää, jonka kesto aika on voimassa, voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään kolme kuukautta. Tällöin valmiste on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty kolmen kuukauden kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä eli jos liuoksessa on hiukkasia tai se ei ole kirkas.

Avattu lääkevalmiste on pistettävä välittömästi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bemfola sisältää

- Vaikuttava aine on follitropiini alfa.
- Bemfola 75 IU / 0,125 ml: Yksi sylinteriampulli sisältää 75 IU (vastaa 5,5 mikrogrammaa) follitropiini alfaa 0,125 ml:ssa liuosta.
- Bemfola 150 IU / 0,25 ml: Yksi sylinteriampulli sisältää 150 IU (vastaa 11 mikrogrammaa) follitropiini alfaa 0,25 ml:ssa liuosta.
- Bemfola 225 IU / 0,375 ml: Yksi sylinteriampulli sisältää 225 IU (vastaa 16,5 mikrogrammaa) follitropiini alfaa 0,375 ml:ssa liuosta.
- Bemfola 300 IU / 0,50 ml: Yksi sylinteriampulli sisältää 300 IU (vastaa 22 mikrogrammaa) follitropiini alfaa 0,50 ml:ssa liuosta.
- Bemfola 450 IU / 0,75 ml: Yksi sylinteriampulli sisältää 450 IU (vastaa 33 mikrogrammaa) follitropiini alfaa 0,75 ml:ssa liuosta.
- Yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU (vastaa 44 mikrogrammaa) follitropiini alfaa.
- Muut aineet ovat poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, fosforihappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Bemfola on kirkas, väritön liuos injeksiota varten esitäytetyssä kynässä (injektiokynä).
- Bemfola on pakattu laatikoihin, joissa on 1, 5 tai 10 kynää, 1, 5 tai 10 kertakäyttöistä neulaa ja 1, 5 tai 10 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Bemfola 75 IU / 0,125 ml, esitäytetty kynä
Bemfola 150 IU / 0,25 ml, esitäytetty kynä
Bemfola 225 IU / 0,375 ml, esitäytetty kynä
Bemfola 300 IU / 0,50 ml, esitäytetty kynä
Bemfola 450 IU / 0,75 ml, esitäytetty kynä

Käyttöohjeet

SISÄLTÖ

1. Esitäytetyn Bemfola-kynän käyttäminen
2. Ennen esitäytetyn kynän käytön aloittamista
3. Esitäytetyn kynän valmistelu pistosta varten
4. Annoksen valitseminen
5. Annoksen pistäminen
6. Pistoksen jälkeen

1. Esitäytetyn Bemfola-kynän käyttäminen

- Lue nämä ohjeet ja pakkausseloste kokonaan läpi ennen esitäytetyn kynän käytön aloittamista.
- Tämä kynä on tarkoitettu ainoastaan henkilökohtaiseen käyttöön. Älä anna kenenkään muun käyttää sitä.
- Annosnäytön numerot ovat kansainvälisiä yksikköjä (IU). **Lääkäri on kertonut sinulle, kuinka monta IU:ta pistät päivittäin.**
- **Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo sinulle, kuinka monta Bemfola-kynää tarvitset koko hoitajakson aikana.**
- Ota pistos suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

2. Ennen esitäytetyn kynän käytön aloittamista

2.1. Pese kädet

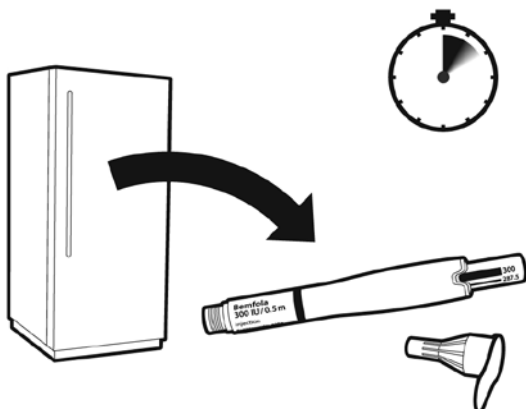
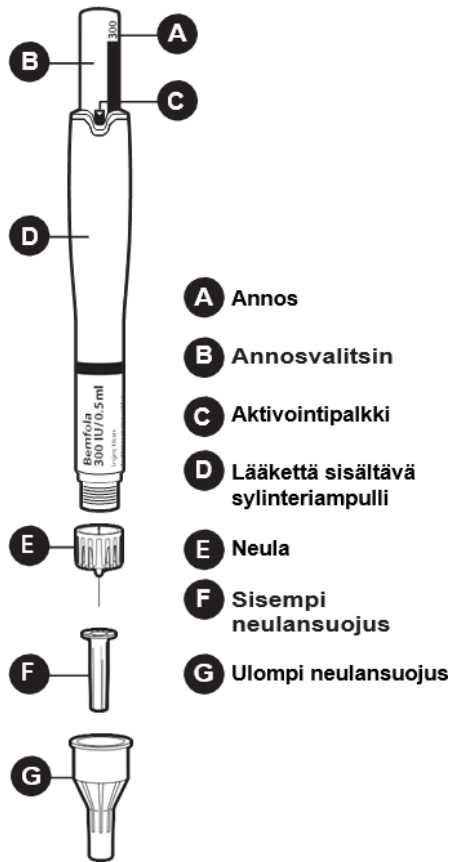
- On tärkeää, että kätesi ja kynän valmistelussa käyttämäsi välineet ovat mahdollisimman puhtaita.

2.2. Etsi puhdas työskentelyalue

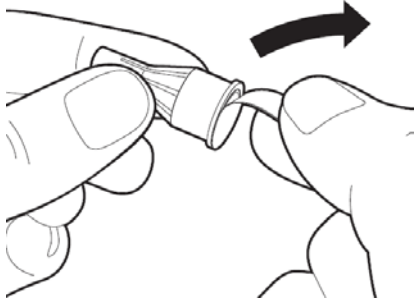
- Hyvä paikka on puhdas pöytä tai taso.

3. Esitäytetyn kynän valmistelu pistosta varten

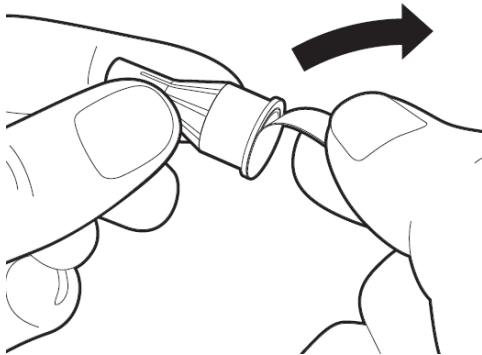
Kynän osat



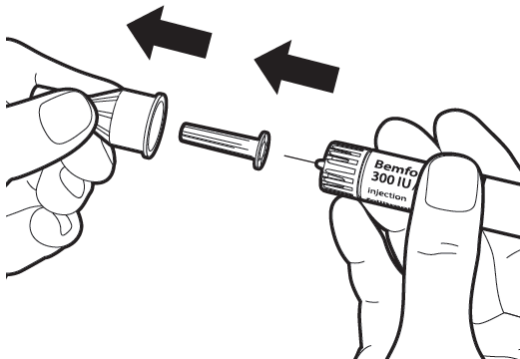
Ota pistos joka päivä suunnilleen samaan aikaan.
Ota kynä jääkaapista 5–10 minuuttia ennen käyttöä.
Huomio: Tarkista, ettei lääke ole jäätynyt.



Poista suojapaperi injektioneulasta.



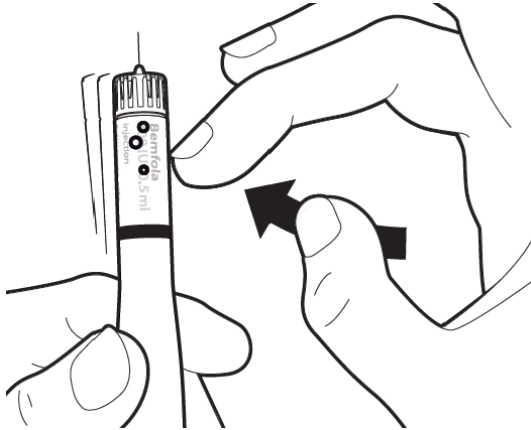
Ota kiinni kynän sivuista ja naksauta neula paikalleen. Älä kierrä neulaa kiinni. Kuulet naksahduksen, kun neula on tukevasti kiinni. Varoitus: Älä paina annosvalitsinta sisäänpäin, kun kiinnität neulan paikoilleen.



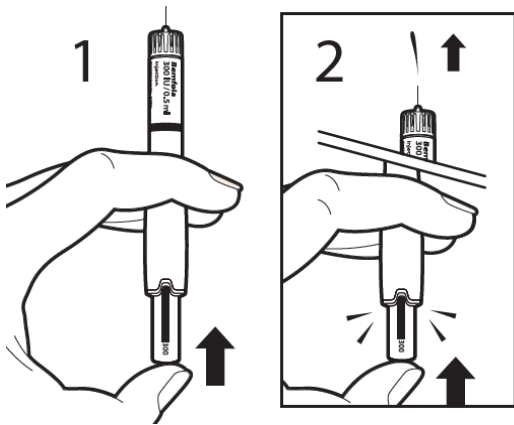
Irrota ulompi neulansuojus. **Säilytä suojus myöhempää käyttöä varten. Tarvitset sitä pistoksen jälkeen.**

Irrota sisempi neulansuojus.

4. Annoksen valitseminen

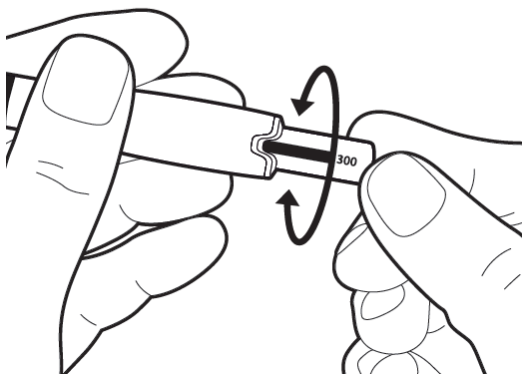


Pidä kynää siten, että neula osoittaa ylöspäin. Näpäytä kynää kevyesti, jotta mahdolliset suuret ilmakuplat nousevat ylös.



Pidä kynä yhä pystyasennossa. Paina annosvalitsinta sisäänpäin, kunnes pienellä nuolella merkitty aktivointipalkki katoaa näkyvistä. Kuulet myös naksahduksen, ja kynästä tulee ulos hiukan nestettä (tämä on normaalia). Kynä on nyt valmiina annoksen valintaa varten.

Jos yhtään nestettä ei tule ulos, kynää ei saa käyttää.



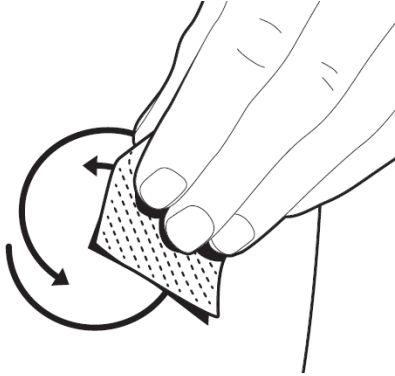
Käännä annosvalitsinta, kunnes sinulle määrätty annos on annosnäytön kohdalla.

Huomio: Kynä on nyt käyttövalmis.

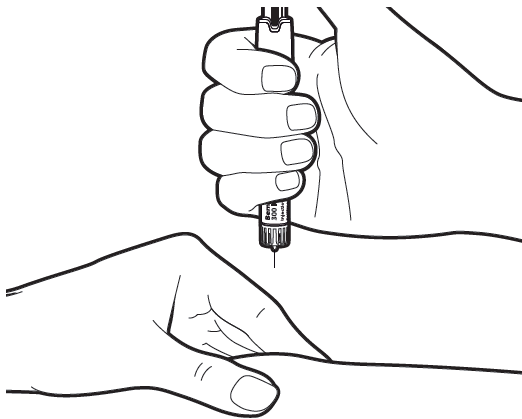
Varoitus: Älä paina annosvalitsinta enää syvemmälle tässä vaiheessa.

5. Annoksen pistäminen

Nyt olet valmis pistämään liuoksen heti. Lääkäri tai sairaanhoitaja on neuvonut, mihin kohtaan lääke pistetään (esim. mahaan tai etureiteen). Valitse eri pistoskohta joka päivä, jotta iho ärtyy mahdollisimman vähän.

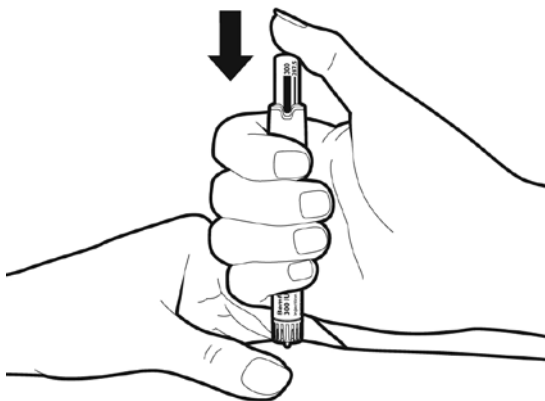


Puhdista pistoskohdan iho alkoholitaitoksella pyörivin liikkein.



Purista pistoskohdan iho kevyesti poimulle. Pitele kynää suunnilleen suorassa kulmassa ja työnnä neula tasaisella liikkeellä kokonaan ihon sisään.

Varoitus: Älä paina annosvalitsinta, kun työnnät neulaa.

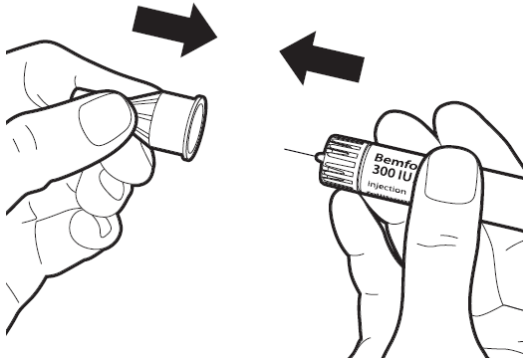


Työnnä annosvalitsin ääriasentoon hitaalla jatkuvalla liikkeellä, kunnes annospalkki on kadonnut näkyvistä.

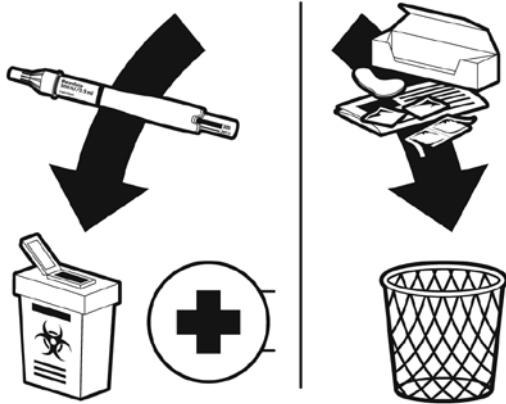
Älä vedä neulaa heti ulos, vaan odota **viisi sekuntia** ennen kuin vedät neulan ulos.

Neulan ulosvetämisen jälkeen: puhdista iho pyyhkimällä se pyörivin liikkein alkoholitaitoksella.

6. Pistoksen jälkeen



Laita ulompi neulansuojus varovasti neulan päälle.



Hävitä pakkaus, sisempi neulansuojus, suojapaperi, alkoholitaitos ja käyttöohjeet tavallisen kotitalousjätteen mukana. Lääkkeitä ei tule heittää pesualtaaseen eikä WC-pönttöön eikä hävittää talousjätteiden mukana. Pane käytetty kynä terävän jätteen säiliöön ja vie se apteekkiin tuhottavaksi. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista.