

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bemfola 75 IE/0,125 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa*. Varje förfylld injektionsspenna innehåller 75 IE (motsvarande 5,5 mikrogram) i 0,125 ml.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7 - 7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom, PCOS) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till äggladare (GIFT) och zygotöverföring till äggladare (ZIFT).
- Follitropin alfa tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) rekommenderas för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist. I kliniska studier definierades dessa patienter som de vars endogena serumnivåer av LH var < 1,2 IE/l.

Hos vuxna män

- Follitropin alfa är indicerat för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionsspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Dosrekommendationerna för follitropin alfa är desamma som för urinextraherat FSH. Klinisk bedömning av follitropin alfa visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll inte bör avvika från dem som för närvarande används för läkemedel med urinextraherat FSH. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Jämförande kliniska studier har visat att patienter i genomsnitt kräver en lägre kumulativ dos och kortare behandlingstid med follitropin alfa jämfört med urinextraherat FSH. Därför anses det lämpligt att ge en lägre total dos av follitropin alfa än vad som i allmänhet är praxis för urinextraherat FSH, inte enbart för att optimera follikelutvecklingen utan även för att minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering (se avsnitt 5.1).

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

Follitropin alfa kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

En vanlig dosregim börjar med 75-150 IE FSH per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjs doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall. Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och/eller östrogensekretion. Maximal daglig dos är vanligtvis inte högre än 225 IE FSH. Om adekvat respons uteblir efter 4 veckors behandling, skall cykeln överges och kvinnan genomgå ytterligare bedömning varefter behandlingen eventuellt påbörjas igen med en högre begynnelsesdos än i föregående cykel.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG eller maximalt 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) utföras.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknik

Vanlig dosering för multipel follikelutveckling är 150-225 IE follitropin alfa dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen. Behandlingen fortsätter med en dos avpassad till patientens svar, vanligtvis inte högre än 450 IE/dag, tills adekvat follikelutveckling är uppnådd (kontrolleras genom östrogenbestämning i serum och/eller ultraljudsundersökning). Adekvat follikelutveckling uppnås vanligtvis i genomsnitt på tionde behandlingsdagen (intervall 5-20 dagar).

En injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG administreras 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen för att inducera follikelmognad.

Nedreglering med en GnRH-agonist eller -antagonist är nu vanligt för att undertrycka den endogena LH-peaken och för att kontrollera LH-nivåerna. Follitropin alfa sätts vanligtvis in ca 2 veckor efter att agonistbehandlingen påbörjats. Bägge behandlingar fortsätter tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Efter två veckor med agonistbehandling kan man till exempel administrera 150-225 IE follitropin alfa de första 7 dagarna. Därefter justeras dosen efter ovariesvaret.

Erfarenheten med IVF visar att frekvensen för lyckat resultat vanligtvis är stabilt under de fyra första försöken och sedan gradvis minskar.

Anovulatoriska kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med follitropin alfa i kombination med lutropin alfa, av kvinnor med brist på LH och FSH (hypogonadotrop hypogonadism), har som mål att utveckla en mogen Graafsk follikel, från vilket ägget kommer att frisättas efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). Follitropin alfa skall ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Eftersom dessa patienter är amenoriska och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av follitropin alfa och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag.

Alternativt kan IUI utföras.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln.

Män med hypogonadotrop hypogonadism

Follitropin alfa ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten ej svarat på behandlingen efter denna tid kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att behandling i minst 18 månader kan vara nödvändig för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den äldre populationen. Säkerhet och effekt för follitropin alfa för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för follitropin alfa för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den pediatrika populationen.

Administreringsätt

Bemfola är avsett för subkutan användning. Den första injektionen av Bemfola skall utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av Bemfola bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom Bemfola förfylld injektionspenna med endoscylinderrampull, kassett, är avsedd för endast en injektion, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av endosberedningen.

För anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan, se avsnitt 6.6 och bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cista som inte beror på polycystiskt ovarieellt syndrom

- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

Follitropin alfa får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen som ej är förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern som ej är förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverknings-satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras.

Follitropin alfa är ett potent gonadotropiskt ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar, och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig vårdpersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av follitropin alfa till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen skall följas noga under behandling med follitropin alfa. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, måste orsaken till parets infertilitet undersökas ordentligt, och möjliga kontraindikationer mot graviditet måste utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och behandlas i enlighet därmed.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings-sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad skall läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för follitropin alfa större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan follitropin alfa/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med follitropin alfa/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovarieell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovarieell förstoring, höga serumnivåer av könssterioderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtomatologi kan ses vid svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovarieell förstoring, viktökning, dyspné, oliguri och gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovarieell hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovarieell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar polycystiskt ovarieellt syndrom, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol (t.ex. > 900 pg/ml eller > 3 300 pmol/liter vid anovulation; > 3 000 pg/ml eller > 11 000 pmol/liter vid ART) och stort antal ovarialfolliklar under utveckling (t.ex. > 3 folliklar på ≥ 14 mm i diameter vid anovulation; ≥ 20 folliklar på ≥ 12 mm i diameter vid ART).

Risken för ovarieell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för follitropin alfa följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovarieell hyperstimulering uppstår, såsom serumnivå av estradiol > 5 500 pg/ml eller > 20 200 pmol/liter och/eller ≥ 40 folliklar totalt, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av multipla konceptioner är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbördsgraviditet rekommenderas noggrann monitorering av det ovarieella svaret.

Risken för en flerbördsgraviditet vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna skall underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödslar innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med follitropin alfa/hCG. Follitropin alfa skall inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med follitropin alfa samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av follitropin alfa som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med follitropin alfa-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Follitropin alfa är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade gravida kvinnor (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av follitropin alfa.

Amning

Follitropin alfa är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Follitropin alfa är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Follitropin alfa förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och skall anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Biverkningarna rangordnas under frekvensrubriker enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av follitropin alfa är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Bemfola tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk effekt

Den viktigaste effekten av parenteral administrering av FSH till kvinnor är utvecklingen av mogna Graafska folliklar. Hos kvinnor med anovulation är syftet med behandling med follitropin alfa att utveckla en enda mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av hCG.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var $< 1,2$ IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell 1 nedan) och vid ovulationsinduktion, var follitropin alfa mer potent än urinextraherat FSH vilket utlöstes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden.

Vid ART har follitropin alfa vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell 1: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av follitropin alfa med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	follitropin alfa (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av follitropin alfa samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på ca ett dygn. Distributionens steady state-volym och totalclearance är 10 l respektive 0,6 l/timme. 1/8 av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 70 %. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state-nivån uppnås inom 3-4 dagar. Hos kvinnor med nedreglerad gonadotropinsekretion har det visat sig att follitropin alfa effektivt stimulerar follikelutveckling och steroidogenes, trots omätbara LH-nivåer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt

gonadotropin i urin (hMG). Eftersom follitropin alfa inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Fosforsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Läkemedlet ska injiceras omedelbart efter att förpackningen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Läkemedlet kan tas ut ur kylskåpet utan att förvaras i kylskåp igen i upp till 3 månader vid högst 25 °C innan det öppnats och inom hållbarhetstiden. Läkemedlet måste kastas om det inte använts efter 3 månader.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,5 ml cylinderampull, kassett (typ I-glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett inlägg av gummi, monterad i en förfylld penna.

Varje cylinderampull innehåller 0,125 ml injektionsvätska, lösning.
Förpackningsstorlekar: 1, 5 eller 10 förfyllda injektionsspennor inklusive en engångsnål och en spritsudd per penna.
En nål och en spritsudd att användas tillsammans med pennan för administrering.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen skall inte administreras om den innehåller partiklar eller inte är klar.

Bemfola 75 IE/0,125 ml (5,5 mikrogram/0,125 ml) är inte konstruerad så att cylinderampullen kan tas ut.

Kasta omedelbart injektionspenna och nål efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

För instruktioner om administrering med den förfyllda pennan, se bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27/03/2014
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bemfola 150 IE/0,25 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa*. Varje förfylld injektionsspenna innehåller 150 IE (motsvarande 11 mikrogram) i 0,25 ml.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7 - 7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom, PCOS) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till äggladare (GIFT) och zygotöverföring till äggladare (ZIFT).
- Follitropin alfa tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) rekommenderas för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist. I kliniska studier definierades dessa patienter som de vars endogena serumnivåer av LH var < 1,2 IE/l.

Hos vuxna män

- Follitropin alfa är indicerat för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionsspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Dosrekommendationerna för follitropin alfa är desamma som för urinextraherat FSH. Klinisk bedömning av follitropin alfa visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll inte bör avvika från dem som för närvarande används för läkemedel med urinextraherat FSH. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Jämförande kliniska studier har visat att patienter i genomsnitt kräver en lägre kumulativ dos och kortare behandlingstid med follitropin alfa jämfört med urinextraherat FSH. Därför anses det lämpligt att ge en lägre total dos av follitropin alfa än vad som i allmänhet är praxis för urinextraherat FSH, inte enbart för att optimera follikelutvecklingen utan även för att minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering (se avsnitt 5.1).

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

Follitropin alfa kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

En vanlig dosregim börjar med 75-150 IE FSH per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjs doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall. Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och/eller östrogensekretion. Maximal daglig dos är vanligtvis inte högre än 225 IE FSH. Om adekvat respons uteblir efter 4 veckors behandling, skall cykeln överges och kvinnan genomgå ytterligare bedömning varefter behandlingen eventuellt påbörjas igen med en högre begynnelsesdos än i föregående cykel.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG eller maximalt 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) utföras.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknik

Vanlig dosering för multipel follikelutveckling är 150-225 IE follitropin alfa dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen. Behandlingen fortsätter med en dos avpassad till patientens svar, vanligtvis inte högre än 450 IE/dag, tills adekvat follikelutveckling är uppnådd (kontrolleras genom östrogenbestämning i serum och/eller ultraljudsundersökning). Adekvat follikelutveckling uppnås vanligtvis i genomsnitt på tionde behandlingsdagen (intervall 5-20 dagar).

En injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG administreras 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen för att inducera follikelmognad.

Nedreglering med en GnRH-agonist eller -antagonist är nu vanligt för att undertrycka den endogena LH-peaken och för att kontrollera LH-nivåerna. Follitropin alfa sätts vanligtvis in ca 2 veckor efter att agonistbehandlingen påbörjats. Bägge behandlingar fortsätter tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Efter två veckor med agonistbehandling kan man till exempel administrera 150-225 IE follitropin alfa de första 7 dagarna. Därefter justeras dosen efter ovariesvaret.

Erfarenheten med IVF visar att frekvensen för lyckat resultat vanligtvis är stabilt under de fyra första försöken och sedan gradvis minskar.

Anovulatoriska kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med follitropin alfa i kombination med lutropin alfa, av kvinnor med brist på LH och FSH (hypogonadotrop hypogonadism), har som mål att utveckla en mogen Graafsk follikel, från vilket ägget kommer att frisättas efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). Follitropin alfa skall ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Eftersom dessa patienter är amenoriska och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av follitropin alfa och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag.

Alternativt kan IUI utföras.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln.

Män med hypogonadotrop hypogonadism

Follitropin alfa ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten ej svarat på behandlingen efter denna tid kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att behandling i minst 18 månader kan vara nödvändig för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den äldre populationen. Säkerhet och effekt för follitropin alfa för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för follitropin alfa för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Bemfola är avsett för subkutan användning. Den första injektionen av Bemfola skall utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av Bemfola bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom Bemfola förfylld injektionspenna med endoscylinderrampull, kassett, är avsedd för endast en injektion, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av endosberedningen.

För anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan, se avsnitt 6.6 och bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte beror på polycystiskt ovarieellt syndrom

- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

Follitropin alfa får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen som ej är förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern som ej är förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverknings-satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras.

Follitropin alfa är ett potent gonadotrop ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar, och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig vårdpersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av follitropin alfa till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen skall följas noga under behandling med follitropin alfa. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, måste orsaken till parets infertilitet undersökas ordentligt, och möjliga kontraindikationer mot graviditet måste utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och behandlas i enlighet därmed.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings-sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad skall läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för follitropin alfa större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan follitropin alfa/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med follitropin alfa/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovarieell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovarieell förstoring, höga serumnivåer av könssterioderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtomatologi kan ses vid svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovarieell förstoring, viktökning, dyspné, oliguri och gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokcentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovarieell hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovarieell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar polycystiskt ovarieellt syndrom, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol (t.ex. > 900 pg/ml eller > 3 300 pmol/liter vid anovulation; > 3 000 pg/ml eller > 11 000 pmol/liter vid ART) och stort antal ovarialfolliklar under utveckling (t.ex. > 3 folliklar på \geq 14 mm i diameter vid anovulation; \geq 20 folliklar på \geq 12 mm i diameter vid ART).

Risken för ovarieell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för follitropin alfa följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovarieell hyperstimulering uppstår, såsom serumnivå av estradiol > 5 500 pg/ml eller > 20 200 pmol/liter och/eller \geq 40 folliklar totalt, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av multipla konceptioner är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbördsgraviditet rekommenderas noggrann monitorering av det ovarieella svaret.

Risken för en flerbördsgraviditet vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna skall underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödslar innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med follitropin alfa/hCG. Follitropin alfa skall inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med follitropin alfa samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av follitropin alfa som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med follitropin alfa-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Follitropin alfa är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade gravida kvinnor (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av follitropin alfa.

Amning

Follitropin alfa är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Follitropin alfa är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Follitropin alfa förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och skall anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Biverkningarna rangordnas under frekvensrubriker enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av follitropin alfa är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Bemfola tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk effekt

Den viktigaste effekten av parenteral administrering av FSH till kvinnor är utvecklingen av mogna Graafska folliklar. Hos kvinnor med anovulation är syftet med behandling med follitropin alfa att utveckla en enda mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av hCG.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var $< 1,2$ IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämfördes med urinextraherat FSH vid ART (se tabell 1 nedan) och vid ovulationsinduktion, var follitropin alfa mer potent än urinextraherat FSH vilket utlöstes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden.

Vid ART har follitropin alfa vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell 1: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av follitropin alfa med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	follitropin alfa (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av follitropin alfa samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på ca ett dygn. Distributionens steady state-volym och totalclearance är 10 l respektive 0,6 l/timme. 1/8 av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 70 %. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state-nivån uppnås inom 3-4 dagar. Hos kvinnor med nedreglerad gonadotropinsekretion har det visat sig att follitropin alfa effektivt stimulerar follikelutveckling och steroidogenes, trots omätbara LH-nivåer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt

gonadotropin i urin (hMG). Eftersom follitropin alfa inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Fosforsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Läkemedlet ska injiceras omedelbart efter att förpackningen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Läkemedlet kan tas ut ur kylskåpet utan att förvaras i kylskåp igen i upp till 3 månader vid högst 25 °C innan det öppnats och inom hållbarhetstiden. Läkemedlet måste kastas om det inte använts efter 3 månader.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,5 ml cylinderampull, kassett (typ I-glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett inlägg av gummi, monterad i en förfylld penna.

Varje cylinderampull innehåller 0,25 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 eller 10 förfyllda injektionsspennor inklusive en engångsnål och en spritsudd per penna.

En nål och en spritsudd att användas tillsammans med pennan för administrering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen skall inte administreras om den innehåller partiklar eller inte är klar.

Bemfola 150 IE/0,25 ml (11 mikrogram/0,25 ml) är inte konstruerad så att cylinderampullen kan tas ut.

Kasta omedelbart injektionspenna och nål efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

För instruktioner om administrering med den förfyllda pennan, se bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27/03/14
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bemfola 225 IE/0,375 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa*. Varje förfylld injektionsspenna innehåller 225 IE (motsvarande 16,5 mikrogram) i 0,375 ml.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7 - 7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom, PCOS) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till äggladare (GIFT) och zygotöverföring till äggladare (ZIFT).
- Follitropin alfa tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) rekommenderas för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist. I kliniska studier definierades dessa patienter som de vars endogena serumnivåer av LH var < 1,2 IE/l.

Hos vuxna män

- Follitropin alfa är indicerat för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionsspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Dosrekommendationerna för follitropin alfa är desamma som för urinextraherat FSH. Klinisk bedömning av follitropin alfa visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll inte bör avvika från dem som för närvarande används för läkemedel med urinextraherat FSH. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Jämförande kliniska studier har visat att patienter i genomsnitt kräver en lägre kumulativ dos och kortare behandlingstid med follitropin alfa jämfört med urinextraherat FSH. Därför anses det lämpligt att ge en lägre total dos av follitropin alfa än vad som i allmänhet är praxis för urinextraherat FSH, inte enbart för att optimera follikelutvecklingen utan även för att minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering (se avsnitt 5.1).

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

Follitropin alfa kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

En vanlig dosregim börjar med 75-150 IE FSH per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjs doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall. Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och/eller östrogensekretion. Maximal daglig dos är vanligtvis inte högre än 225 IE FSH. Om adekvat respons uteblir efter 4 veckors behandling, skall cykeln överges och kvinnan genomgå ytterligare bedömning varefter behandlingen eventuellt påbörjas igen med en högre begynnelsesdos än i föregående cykel.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG eller maximalt 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) utföras.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknik

Vanlig dosering för multipel follikelutveckling är 150-225 IE follitropin alfa dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen. Behandlingen fortsätter med en dos avpassad till patientens svar, vanligtvis inte högre än 450 IE/dag, tills adekvat follikelutveckling är uppnådd (kontrolleras genom östrogenbestämning i serum och/eller ultraljudsundersökning). Adekvat follikelutveckling uppnås vanligtvis i genomsnitt på tionde behandlingsdagen (intervall 5-20 dagar).

En injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG administreras 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen för att inducera follikelmognad.

Nedreglering med en GnRH-agonist eller -antagonist är nu vanligt för att undertrycka den endogena LH-peaken och för att kontrollera LH-nivåerna. Follitropin alfa sätts vanligtvis in ca 2 veckor efter att agonistbehandlingen påbörjats. Bägge behandlingar fortsätter tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Efter två veckor med agonistbehandling kan man till exempel administrera 150-225 IE follitropin alfa de första 7 dagarna. Därefter justeras dosen efter ovariesvaret.

Erfarenheten med IVF visar att frekvensen för lyckat resultat vanligtvis är stabilt under de fyra första försöken och sedan gradvis minskar.

Anovulatoriska kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med follitropin alfa i kombination med lutropin alfa, av kvinnor med brist på LH och FSH (hypogonadotrop hypogonadism), har som mål att utveckla en mogen Graafsk follikel, från vilket ägget kommer att frisättas efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). Follitropin alfa skall ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Eftersom dessa patienter är amenorroiska och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av follitropin alfa och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag.

Alternativt kan IUI utföras.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln.

Män med hypogonadotrop hypogonadism

Follitropin alfa ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten ej svarat på behandlingen efter denna tid kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att behandling i minst 18 månader kan vara nödvändig för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den äldre populationen. Säkerhet och effekt för follitropin alfa för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för follitropin alfa för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den pediatrika populationen.

Administreringsätt

Bemfola är avsett för subkutan användning. Den första injektionen av Bemfola skall utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av Bemfola bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom Bemfola förfylld injektionspenna med endoscylinderrampull, kassett, är avsedd för endast en injektion, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av endosberedningen.

För anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan, se avsnitt 6.6 och bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cista som inte beror på polycystiskt ovarieellt syndrom

- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

Follitropin alfa får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen som ej är förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern som ej är förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverknings-satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras.

Follitropin alfa är ett potent gonadotrop ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar, och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig vårdpersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av follitropin alfa till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen skall följas noga under behandling med follitropin alfa. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, måste orsaken till parets infertilitet undersökas ordentligt, och möjliga kontraindikationer mot graviditet måste utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och behandlas i enlighet därmed.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings-sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad skall läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för follitropin alfa större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan follitropin alfa/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med follitropin alfa/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovarieell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovarieell förstoring, höga serumnivåer av könssterioderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtomatologi kan ses vid svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovarieell förstoring, viktökning, dyspné, oliguri och gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovarieell hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovarieell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar polycystiskt ovarieellt syndrom, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol (t.ex. > 900 pg/ml eller > 3 300 pmol/liter vid anovulation; > 3 000 pg/ml eller > 11 000 pmol/liter vid ART) och stort antal ovarialfolliklar under utveckling (t.ex. > 3 folliklar på ≥ 14 mm i diameter vid anovulation; ≥ 20 folliklar på ≥ 12 mm i diameter vid ART).

Risken för ovarieell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för follitropin alfa följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovarieell hyperstimulering uppstår, såsom serumnivå av estradiol > 5 500 pg/ml eller > 20 200 pmol/liter och/eller ≥ 40 folliklar totalt, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av multipla konceptioner är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbördsgraviditet rekommenderas noggrann monitorering av det ovarieella svaret.

Risken för en flerbördsgraviditet vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna skall underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödslar innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med follitropin alfa/hCG. Follitropin alfa skall inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med follitropin alfa samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av follitropin alfa som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med follitropin alfa-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Follitropin alfa är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade gravida kvinnor (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av follitropin alfa.

Amning

Follitropin alfa är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Follitropin alfa är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Follitropin alfa förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och skall anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Biverkningarna rangordnas under frekvensrubriker enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av follitropin alfa är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Bemfola tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk effekt

Den viktigaste effekten av parenteral administrering av FSH till kvinnor är utvecklingen av mogna Graafska folliklar. Hos kvinnor med anovulation är syftet med behandling med follitropin alfa att utveckla en enda mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av hCG.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var < 1,2 IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell 1 nedan) och vid ovulationsinduktion, var follitropin alfa mer potent än urinextraherat FSH vilket utlöstes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden.

Vid ART har follitropin alfa vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell 1: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av follitropin alfa med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	follitropin alfa (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av follitropin alfa samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på ca ett dygn. Distributionens steady state-volym och totalclearance är 10 l respektive 0,6 l/timme. 1/8 av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 70 %. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state-nivån uppnås inom 3-4 dagar. Hos kvinnor med nedreglerad gonadotropinsekretion har det visat sig att follitropin alfa effektivt stimulerar follikelutveckling och steroidogenes, trots omätbara LH-nivåer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt

gonadotropin i urin (hMG). Eftersom follitropin alfa inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Fosforsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Läkemedlet ska injiceras omedelbart efter att förpackningen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Läkemedlet kan tas ut ur kylskåpet utan att förvaras i kylskåp igen i upp till 3 månader vid högst 25 °C innan det öppnats och inom hållbarhetstiden. Läkemedlet måste kastas om det inte använts efter 3 månader.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,5 ml cylinderampull, kassett (typ I-glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett inlägg av gummi, monterad i en förfylld penna.

Varje cylinderampull innehåller 0,375 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 eller 10 förfyllda injektionsspennor inklusive en engångsnål och en spritsudd per penna.

En nål och en spritsudd att användas tillsammans med pennan för administrering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen skall inte administreras om den innehåller partiklar eller inte är klar.

Bemfola 225 IE/0,375 ml (16,5 mikrogram/0,375 ml) är inte konstruerad så att cylinderampullen kan tas ut.

Kasta omedelbart injektionspenna och nål efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

För instruktioner om administrering med den förfyllda pennan, se bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27/03/2014
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bemfola 300 IE/0,50 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa*. Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) i 0,5 ml.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7 - 7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom, PCOS) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till ägglare (GIFT) och zygotöverföring till ägglare (ZIFT).
- Follitropin alfa tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) rekommenderas för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist. I kliniska studier definierades dessa patienter som de vars endogena serumnivåer av LH var < 1,2 IE/l.

Hos vuxna män

- Follitropin alfa är indicerat för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Dosrekommendationerna för follitropin alfa är desamma som för urinextraherat FSH. Klinisk bedömning av follitropin alfa visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll inte bör avvika från dem som för närvarande används för läkemedel med urinextraherat FSH. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Jämförande kliniska studier har visat att patienter i genomsnitt kräver en lägre kumulativ dos och kortare behandlingstid med follitropin alfa jämfört med urinextraherat FSH. Därför anses det lämpligt att ge en lägre total dos av follitropin alfa än vad som i allmänhet är praxis för urinextraherat FSH, inte enbart för att optimera follikelutvecklingen utan även för att minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering (se avsnitt 5.1).

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

Follitropin alfa kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

En vanlig dosregim börjar med 75-150 IE FSH per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjs doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall. Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och/eller östrogensekretion. Maximal daglig dos är vanligtvis inte högre än 225 IE FSH. Om adekvat respons uteblir efter 4 veckors behandling, skall cykeln överges och kvinnan genomgå ytterligare bedömning varefter behandlingen eventuellt påbörjas igen med en högre begynnelsesdos än i föregående cykel.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG eller maximalt 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) utföras.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknik

Vanlig dosering för multipel follikelutveckling är 150-225 IE follitropin alfa dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen. Behandlingen fortsätter med en dos avpassad till patientens svar, vanligtvis inte högre än 450 IE/dag, tills adekvat follikelutveckling är uppnådd (kontrolleras genom östrogenbestämning i serum och/eller ultraljudsundersökning). Adekvat follikelutveckling uppnås vanligtvis i genomsnitt på tionde behandlingsdagen (intervall 5-20 dagar).

En injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG administreras 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen för att inducera follikelmognad.

Nedreglering med en GnRH-agonist eller -antagonist är nu vanligt för att undertrycka den endogena LH-peaken och för att kontrollera LH-nivåerna. Follitropin alfa sätts vanligtvis in ca 2 veckor efter att agonistbehandlingen påbörjats. Bägge behandlingar fortsätter tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Efter två veckor med agonistbehandling kan man till exempel administrera 150-225 IE follitropin alfa de första 7 dagarna. Därefter justeras dosen efter ovariesvaret.

Erfarenheten med IVF visar att frekvensen för lyckat resultat vanligtvis är stabilt under de fyra första försöken och sedan gradvis minskar.

Anovulatoriska kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med follitropin alfa i kombination med lutropin alfa, av kvinnor med brist på LH och FSH (hypogonadotrop hypogonadism), har som mål att utveckla en mogen Graafsk follikel, från vilket ägget kommer att frisättas efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). Follitropin alfa skall ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Eftersom dessa patienter är amenoriska och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av follitropin alfa och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag.

Alternativt kan IUI utföras.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln.

Män med hypogonadotrop hypogonadism

Follitropin alfa ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten ej svarat på behandlingen efter denna tid kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att behandling i minst 18 månader kan vara nödvändig för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den äldre populationen. Säkerhet och effekt för follitropin alfa för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för follitropin alfa för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den pediatrika populationen.

Administreringsätt

Bemfola är avsett för subkutan användning. Den första injektionen av Bemfola skall utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av Bemfola bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom Bemfola förfylld injektionspenna med endoscylinderrampull, kassett, är avsedd för endast en injektion, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av endosberedningen.

För anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan, se avsnitt 6.6 och bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte beror på polycystiskt ovarieellt syndrom

- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

Follitropin alfa får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen som ej är förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern som ej är förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverknings-satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras.

Follitropin alfa är ett potent gonadotrop ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar, och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig vårdpersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av follitropin alfa till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen skall följas noga under behandling med follitropin alfa. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, måste orsaken till parets infertilitet undersökas ordentligt, och möjliga kontraindikationer mot graviditet måste utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och behandlas i enlighet därmed.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings-sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad skall läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för follitropin alfa större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan follitropin alfa/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med follitropin alfa/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovarieell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovarieell förstoring, höga serumnivåer av könssterioderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtomatologi kan ses vid svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovarieell förstoring, viktökning, dyspné, oliguri och gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovarieell hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovarieell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar polycystiskt ovarieellt syndrom, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol (t.ex. > 900 pg/ml eller > 3 300 pmol/liter vid anovulation; > 3 000 pg/ml eller > 11 000 pmol/liter vid ART) och stort antal ovarialfolliklar under utveckling (t.ex. > 3 folliklar på \geq 14 mm i diameter vid anovulation; \geq 20 folliklar på \geq 12 mm i diameter vid ART).

Risken för ovarieell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för follitropin alfa följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovarieell hyperstimulering uppstår, såsom serumnivå av estradiol > 5 500 pg/ml eller > 20 200 pmol/liter och/eller \geq 40 folliklar totalt, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av multipla konceptioner är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbördsgraviditet rekommenderas noggrann monitorering av det ovarieella svaret.

Risken för en flerbördsgraviditet vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna skall underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödslar innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med follitropin alfa/hCG. Follitropin alfa skall inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med follitropin alfa samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av follitropin alfa som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med follitropin alfa-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Follitropin alfa är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade gravida kvinnor (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av follitropin alfa.

Amning

Follitropin alfa är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Follitropin alfa är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Follitropin alfa förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och skall anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Biverkningarna rangordnas under frekvensrubriker enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av follitropin alfa är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Bemfola tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk effekt

Den viktigaste effekten av parenteral administrering av FSH till kvinnor är utvecklingen av mogna Graafska folliklar. Hos kvinnor med anovulation är syftet med behandling med follitropin alfa att utveckla en enda mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av hCG.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var $< 1,2$ IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell 1 nedan) och vid ovulationsinduktion, var follitropin alfa mer potent än urinextraherat FSH vilket utlöstes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden.

Vid ART har follitropin alfa vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell 1: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av follitropin alfa med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	follitropin alfa (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av follitropin alfa samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på ca ett dygn. Distributionens steady state-volym och totalclearance är 10 l respektive 0,6 l/timme. 1/8 av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 70 %. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state-nivån uppnås inom 3-4 dagar. Hos kvinnor med nedreglerad gonadotropinsekretion har det visat sig att follitropin alfa effektivt stimulerar follikelutveckling och steroidogenes, trots omätbara LH-nivåer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt

gonadotropin i urin (hMG). Eftersom follitropin alfa inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Fosforsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Läkemedlet ska injiceras omedelbart efter att förpackningen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Läkemedlet kan tas ut ur kylskåpet utan att förvaras i kylskåp igen i upp till 3 månader vid högst 25 °C innan det öppnats och inom hållbarhetstiden. Läkemedlet måste kastas om det inte använts efter 3 månader.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,5 ml cylinderampull, kassett (typ I-glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett inlägg av gummi, monterad i en förfylld penna.

Varje cylinderampull innehåller 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 eller 10 förfyllda injektionsspennor inklusive en engångsnål och en spritsudd per penna.

En nål och en spritsudd att användas tillsammans med pennan för administrering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen skall inte administreras om den innehåller partiklar eller inte är klar.

Bemfola 300 IE/0,50 ml (22 mikrogram/0,5 ml) är inte konstruerad så att cylinderampullen kan tas ut.

Kasta omedelbart injektionspenna och nål efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

För instruktioner om administrering med den förfyllda pennan, se bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27/03/2014
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bemfola 450 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa*. Varje förfylld injektionspenna innehåller 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) i 0,75 ml.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7 - 7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom, PCOS) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till äggladare (GIFT) och zygotöverföring till äggladare (ZIFT).
- Follitropin alfa tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) rekommenderas för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist. I kliniska studier definierades dessa patienter som de vars endogena serumnivåer av LH var < 1,2 IE/l.

Hos vuxna män

- Follitropin alfa är indicerat för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Dosrekommendationerna för follitropin alfa är desamma som för urinextraherat FSH. Klinisk bedömning av follitropin alfa visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll inte bör avvika från dem som för närvarande används för läkemedel med urinextraherat FSH. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Jämförande kliniska studier har visat att patienter i genomsnitt kräver en lägre kumulativ dos och kortare behandlingstid med follitropin alfa jämfört med urinextraherat FSH. Därför anses det lämpligt att ge en lägre total dos av follitropin alfa än vad som i allmänhet är praxis för urinextraherat FSH, inte enbart för att optimera follikelutvecklingen utan även för att minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering (se avsnitt 5.1).

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

Follitropin alfa kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

En vanlig dosregim börjar med 75-150 IE FSH per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjs doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall. Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och/eller östrogensekretion. Maximal daglig dos är vanligtvis inte högre än 225 IE FSH. Om adekvat respons uteblir efter 4 veckors behandling, skall cykeln överges och kvinnan genomgå ytterligare bedömning varefter behandlingen eventuellt påbörjas igen med en högre begynnelsesdos än i föregående cykel.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG eller maximalt 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) utföras.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknik

Vanlig dosering för multipel follikelutveckling är 150-225 IE follitropin alfa dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen. Behandlingen fortsätter med en dos avpassad till patientens svar, vanligtvis inte högre än 450 IE/dag, tills adekvat follikelutveckling är uppnådd (kontrolleras genom östrogenbestämning i serum och/eller ultraljudsundersökning). Adekvat follikelutveckling uppnås vanligtvis i genomsnitt på tionde behandlingsdagen (intervall 5-20 dagar).

En injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG administreras 24-48 timmar efter den sista follitropin alfa-injektionen för att inducera follikelmognad.

Nedreglering med en GnRH-agonist eller -antagonist är nu vanligt för att undertrycka den endogena LH-peaken och för att kontrollera LH-nivåerna. Follitropin alfa sätts vanligtvis in ca 2 veckor efter att agonistbehandlingen påbörjats. Bägge behandlingar fortsätter tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Efter två veckor med agonistbehandling kan man till exempel administrera 150-225 IE follitropin alfa de första 7 dagarna. Därefter justeras dosen efter ovariesvaret.

Erfarenheten med IVF visar att frekvensen för lyckat resultat vanligtvis är stabilt under de fyra första försöken och sedan gradvis minskar.

Anovulatoriska kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med follitropin alfa i kombination med lutropin alfa, av kvinnor med brist på LH och FSH (hypogonadotrop hypogonadism), har som mål att utveckla en mogen Graafsk follikel, från vilket ägget kommer att frisättas efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). Follitropin alfa skall ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Eftersom dessa patienter är amenorroiska och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av follitropin alfa och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag.

Alternativt kan IUI utföras.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, skall behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln.

Män med hypogonadotrop hypogonadism

Follitropin alfa ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten ej svarat på behandlingen efter denna tid kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att behandling i minst 18 månader kan vara nödvändig för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den äldre populationen. Säkerhet och effekt för follitropin alfa för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för follitropin alfa för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av follitropin alfa för den pediatrika populationen.

Administreringsätt

Bemfola är avsett för subkutan användning. Den första injektionen av Bemfola skall utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av Bemfola bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom Bemfola förfylld injektionspenna med endoscylinderrampull, kassett, är avsedd för endast en injektion, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av endosberedningen.

För anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan, se avsnitt 6.6 och bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cista som inte beror på polycystiskt ovarieellt syndrom

- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

Follitropin alfa får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen som ej är förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern som ej är förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverknings-satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras.

Follitropin alfa är ett potent gonadotropiskt ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar, och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig vårdpersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av follitropin alfa till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen skall följas noga under behandling med follitropin alfa. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, måste orsaken till parets infertilitet undersökas ordentligt, och möjliga kontraindikationer mot graviditet måste utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och behandlas i enlighet därmed.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings-sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad skall läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för follitropin alfa större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan follitropin alfa/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med follitropin alfa/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovarieell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovarieell förstoring, höga serumnivåer av könssterioderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtomatologi kan ses vid svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovarieell förstoring, viktökning, dyspné, oliguri och gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovarieell hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovarieell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar polycystiskt ovarieellt syndrom, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol (t.ex. > 900 pg/ml eller > 3 300 pmol/liter vid anovulation; > 3 000 pg/ml eller > 11 000 pmol/liter vid ART) och stort antal ovarialfolliklar under utveckling (t.ex. > 3 folliklar på ≥ 14 mm i diameter vid anovulation; ≥ 20 folliklar på ≥ 12 mm i diameter vid ART).

Risken för ovarieell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för follitropin alfa följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovarieell hyperstimulering uppstår, såsom serumnivå av estradiol > 5 500 pg/ml eller > 20 200 pmol/liter och/eller ≥ 40 folliklar totalt, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av multipla konceptioner är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbördsgraviditet rekommenderas noggrann monitorering av det ovarieella svaret.

Risken för en flerbördsgraviditet vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna skall underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödslar innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med follitropin alfa/hCG. Follitropin alfa skall inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med follitropin alfa samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av follitropin alfa som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med follitropin alfa-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Follitropin alfa är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade gravida kvinnor (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av follitropin alfa.

Amning

Follitropin alfa är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Follitropin alfa är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Follitropin alfa förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och skall anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Biverkningarna rangordnas under frekvensrubriker enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av follitropin alfa är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Bemfola tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk effekt

Den viktigaste effekten av parenteral administrering av FSH till kvinnor är utvecklingen av mogna Graafska folliklar. Hos kvinnor med anovulation är syftet med behandling med follitropin alfa att utveckla en enda mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av hCG.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var $< 1,2$ IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell 1 nedan) och vid ovulationsinduktion, var follitropin alfa mer potent än urinextraherat FSH vilket utlöstes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden.

Vid ART har follitropin alfa vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell 1: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av follitropin alfa med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	follitropin alfa (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av follitropin alfa samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på ca ett dygn. Distributionens steady state-volym och totalclearance är 10 l respektive 0,6 l/timme. 1/8 av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 70 %. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state-nivån uppnås inom 3-4 dagar. Hos kvinnor med nedreglerad gonadotropinsekretion har det visat sig att follitropin alfa effektivt stimulerar follikelutveckling och steroidogenes, trots omätbara LH-nivåer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt

gonadotropin i urin (hMG). Eftersom follitropin alfa inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Fosforsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Läkemedlet ska injiceras omedelbart efter att förpackningen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Läkemedlet kan tas ut ur kylskåpet utan att förvaras i kylskåp igen i upp till 3 månader vid högst 25 °C innan det öppnats och inom hållbarhetstiden. Läkemedlet måste kastas om det inte använts efter 3 månader.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,5 ml cylinderampull, kassett (typ I-glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett inlägg av gummi, monterad i en förfylld penna.

Varje cylinderampull innehåller 0,75 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 eller 10 förfyllda injektionsspennor inklusive en engångsnål och en spritsudd per penna.

En nål och en spritsudd att användas tillsammans med pennan för administrering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen skall inte administreras om den innehåller partiklar eller inte är klar.

Bemfola 450 IE/0,75 ml (33 mikrogram/0,75 ml) är inte konstruerad så att cylinderampullen kan tas ut.

Kasta omedelbart injektionspenna och nål efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

För instruktioner om administrering med den förfyllda pennan, se bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27/03/2014
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH
Donaustraße 99
Klosterneuburg 3400
Österrike

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG MED 1, 5 ELLER 10 FÖRFYLDA INJEKTIONSPENNOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bemfola 75 IU/0,125 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionspenna innehåller 75 IU follitropin alfa, motsvarande 5,5 mikrogram per 0,125 ml. Varje ml av lösningen innehåller 600 IU follitropin alfa (motsvarande 44 mikrogram).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Poloxamer 188, sackaros, metionin, dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, fosforsyra och vatten för injektion.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld injektionspenna
1 injektionsnål
1 spritsudd

5 förfyllda injektionspennor
5 injektionsnålar
5 spritsuddar

10 förfyllda injektionspennor
10 injektionsnålar
10 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Öppnad produkt kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp igen och måste kastas om det inte har använts efter 3 månader.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bemfola 75 IU/0,125 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA ETIKETT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bemfola 75 IU/0,125 ml injektion
follitropin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,125 ml

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG MED 1, 5 ELLER 10 FÖRFYLDA INJEKTIONSPENNOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bemfola 150 IU/0,25 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 IU follitropin alfa, motsvarande 11 mikrogram per 0,25 ml. Varje ml av lösningen innehåller 600 IU follitropin alfa (motsvarande 44 mikrogram).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Poloxamer 188, sackaros, metionin, dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, fosforsyra och vatten för injektion.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld injektionspenna
1 injektionsnål
1 spritsudd

5 förfyllda injektionspennor
5 injektionsnålar
5 spritsuddar

10 förfyllda injektionspennor
10 injektionsnålar
10 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnad produkt kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp igen och måste kastas om det inte har använts efter 3 månader.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bemfola 150 IU/0,25 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA ETIKETT**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bemfola 150 IU/0,25 ml injektion
follitropin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,25 ml

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG MED 1, 5 ELLER 10 FÖRFYLDA INJEKTIONSPENNOR**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bemfola 225 IU/0,375 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionsspenna innehåller 225 IU follitropin alfa, motsvarande 16,5 mikrogram per 0,375 ml. Varje ml av lösningen innehåller 600 IU follitropin alfa (motsvarande 44 mikrogram).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Poloxamer 188, sackaros, metionin, dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, fosforsyra och vatten för injektion.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld injektionsspenna
1 injektionsnål
1 spritsudd

5 förfyllda injektionspennor
5 injektionsnålar
5 spritsuddar

10 förfyllda injektionspennor
10 injektionsnålar
10 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnad produkt kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp igen och måste kastas om det inte har använts efter 3 månader.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bemfola 225 IU/0,375 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA ETIKETT**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bemfola 225 IU/0,375 ml injektion
follitropin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,375 ml

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG MED 1, 5 ELLER 10 FÖRFYLDA INJEKTIONSPENNOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bemfola 300 IU/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 IU follitropin alfa, motsvarande 22 mikrogram per 0,5 ml. Varje ml av lösningen innehåller 600 IU follitropin alfa (motsvarande 44 mikrogram).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Poloxamer 188, sackaros, metionin, dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, fosforsyra och vatten för injektion.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld injektionspenna
1 injektionsnål
1 spritsudd

5 förfyllda injektionspennor
5 injektionsnålar
5 spritsuddar

10 förfyllda injektionspennor
10 injektionsnålar
10 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnad produkt kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp igen och måste kastas om det inte har använts efter 3 månader.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bemfola 300 IU/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA ETIKETT**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bemfola 300 IU/0,5 ml injektion
follitropin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,50 ml

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG MED 1, 5 ELLER 10 FÖRFYLDA INJEKTIONSPENNOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bemfola 450 IU/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionspenna innehåller 450 IU follitropin alfa, motsvarande 33 mikrogram per 0,75 ml. Varje ml av lösningen innehåller 600 IU follitropin alfa (motsvarande 44 mikrogram).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Poloxamer 188, sackaros, metionin, dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, fosforsyra och vatten för injektion.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld injektionspenna
1 injektionsnål
1 spritsudd

5 förfyllda injektionspennor
5 injektionsnålar
5 spritsuddar

10 förfyllda injektionspennor
10 injektionsnålar
10 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnad produkt kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp igen och måste kastas om det inte har använts efter 3 månader.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bemfola 450 IU/0,75 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA ETIKETT**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bemfola 450 IU/0,75 ml injektion
follitropin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,75 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Bemfola 75 IE/0,125 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Bemfola 150 IE/0,25 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Bemfola 225 IE/0,375 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Bemfola 300 IE/0,50 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Bemfola 450 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Bemfola är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Bemfola
3. Hur du använder Bemfola
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bemfola ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Bemfola är och vad det används för

Vad Bemfola är

Detta läkemedel innehåller den aktiva substansen follitropin alfa, som är nästintill identisk med ett naturligt hormon som produceras av din kropp och kallas "follikelstimulerande hormon" (FSH). FSH är ett gonadotropin, en typ av hormon som har en viktig roll i mänsklig fertilitet och reproduktion. Hos kvinnor behövs FSH för tillväxt och utveckling av säckarna (folliklarna) i äggstockarna där äggcellerna finns. Hos män behövs FSH för spermproduktionen.

Vad Bemfola används för

Hos vuxna kvinnor används Bemfola:

- för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas "klomifencitrat".
- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "lutropin alfa" ("luteiniserande hormon" eller LH) för att hjälpa till att frigöra ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning på grund av att deras kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
- för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom "in vitro-fertilisering", "gametöverföring till äggladare" eller "zygotöverföring till äggladare".

Hos vuxna män används Bemfola:

- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "humant koriongonadotropin" (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Bemfola

Innan behandlingen påbörjas skall din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte Bemfola:

- om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (som anges i avsnitt 6).
- om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
- Om du är **kvinn**a:
 - med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
 - med oförklarlig vaginal blödning
 - med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
 - med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
- Om du är **man**:
 - med bestående testikelskada.

Använd inte Bemfola om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriener som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

- din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
- om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. Bemfola-behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder Bemfola finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt ("flerbördsgraviditet", oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av Bemfola vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras inuti dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller när dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med Bemfola.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. Bemfola verkar inte om du har detta problem. Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med Bemfola, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn och ungdomar

Bemfola är inte indicerat att användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Bemfola

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du använder Bemfola tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
- Om du använder Bemfola samtidigt som en agonist eller antagonist till "gonadotropinfrisättande hormon" (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av Bemfola för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte Bemfola om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

Bemfola innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Bemfola

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning av detta läkemedel

- Bemfola är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutant). Använd injektionspennan endast en gång och kasta den sedan på ett säkert sätt. Använd inte injektionspennan om lösningen innehåller partiklar eller om den inte är klar.
- Den första injektionen av Bemfola skall ges under överinseende av din läkare.
- Din läkare eller sköterska visar dig hur du använder Bemfola förfylld injektionspenna för att injicera läkemedlet.
- Om du ger Bemfola till dig själv, läs noga igenom och följ "Bruksanvisning". Bruksanvisningen finns sist i bipacksedeln.

Hur mycket du ska använda

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE) och milliliter (ml).

Kvinnor

Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer

- Bemfola ges vanligtvis varje dag.
- Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd Bemfola inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
- Vanlig startdos av Bemfola är 75 till 150 IE (0,12 till 0,25 ml) varje dag.
- Dosen av Bemfola kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar eller tills din läkare säger till dig att sluta, se nedan.
- Högsta dagliga dos av Bemfola är vanligtvis inte högre än 225 IE (0,375 ml).
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av Bemfola. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar efter 4 veckor, skall behandlingscykeln med Bemfola avbrytas. I följande behandlingscykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av Bemfola än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, OHSS). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av Bemfola än tidigare.

Om du inte har ägglossning, inte har några menstruationer och har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH- och LH-hormoner

- Vanlig startdos av Bemfola är 75 till 150 IE (0,12 till 0,25 ml) tillsammans med 75 IE (0,12 ml) av lutropin alfa.
- Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
- Dosen av Bemfola kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektioner av Bemfola och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin insemination utföras genom att föra in sperma i livmodern.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, skall behandlingscykeln med Bemfola avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av Bemfola än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med Bemfola och du får inte något hCG (se avsnitt 2, OHSS). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av Bemfola än tidigare.

Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning

- Vanlig startdos av Bemfola är 150 till 225 IE (0,25 till 0,37 ml) varje dag, från dag 2 eller 3 av behandlingscykeln.
- Dosen av Bemfola kan ökas, beroende på behandlingssvaret. Högsta dagliga dos är 450 IE (0,75 ml).
- Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Detta tar vanligtvis omkring 10 dagar, men kan ta allt från 5 till 20 dagar. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
- När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av Bemfola. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

I annat fall kanske din läkare först stoppar din ägglossning genom att använda en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnHR). Därefter påbörjas behandling med Bemfola

ungefär två veckor efter att agonistbehandlingen startat. Därefter ges både Bemfola och GnRH-agonisten tills dina folliklar utvecklas som önskat. Efter exempelvis två veckors behandling med GnRH-agonist, ges 150 till 225 IE av Bemfola i 7 dagar. Sedan justeras dosen efter svaret hos dina äggstockar. När en GnRH-antagonist används, ges den från den 5:e eller 6:e behandlingsdagen med Bemfola och fortsätter att ges tills ägglossning har framkallats.

Män

- Vanlig dos av Bemfola är 150 IE (0,25 ml) tillsammans med hCG.
- Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
- Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av Bemfola

Effekterna av för mycket Bemfola är okända. Trots det kan man förvänta att ovarieellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) inträffar. Detta beskrivs i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, under "OHSS").

Om du har glömt att använda Bemfola

Om du har glömt att använda Bemfola, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar hos kvinnor

- Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symptom på ovarieellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2 "Var särskilt försiktig med Bemfola"). Denna biverkning är vanlig (kan uppkomma hos upp till 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli allvarligt med tydligt förstörade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan uppkomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Komplikationer av OHSS som vridning av äggstockarna eller blodproppar kan förekomma i sällsynta fall (kan uppkomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan uppkomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2 under "Problem med blodproppar").

Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor

- Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt.

Om du märker någon av ovan angivna biverkningar skall du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda Bemfola.

Andra biverkningar hos kvinnor

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
- Huvudvärk
- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Buksmärta
- Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras

Andra biverkningar hos män

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocele).
- Utveckling av bröst, akne eller viktökning.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Bemfola ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på pennans etikett och på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den öppnade pennan kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp igen och måste kastas om den inte har använts efter 3 månader.

Använd inte detta läkemedel om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

När förpackningen öppnats ska läkemedlet injiceras omedelbart.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är follitropin alfa.
- Bemfola 75 IE/0,125 ml: Varje cylinderampull innehåller 75 IE (motsvarande 5,5 mikrogram) follitropin alfa i 0,125 ml lösning.
- Bemfola 150 IE/0,25 ml: Varje cylinderampull innehåller 150 IE (motsvarande 11 mikrogram) follitropin alfa i 0,25 ml lösning.
- Bemfola 225 IE/0,375 ml: Varje cylinderampull innehåller 225 IE (motsvarande 16,5 mikrogram) follitropin alfa i 0,375 ml lösning.
- Bemfola 300 IE/0,50 ml: Varje cylinderampull innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,50 ml lösning.
- Bemfola 450 IE/0,75 ml: Varje cylinderampull innehåller 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml lösning.
- Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa.
- Övriga innehållsämnen är poloxamer 188, sackaros, metionin, dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, fosforsyra och vatten för injektion.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Bemfola tillhandahålls som en klar, färglös injektionsvätska i förfylld injektionspenna.
- Bemfola tillhandahålls i förpackningar med 1, 5 eller 10 förfyllda injektionspennor, 1, 5 eller 10 engångsnålar och 1, 5 eller 10 spritsuddar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bemfola förfylld injektionspenna 75 IE/0,125 ml
Bemfola förfylld injektionspenna 150 IE/0,25 ml
Bemfola förfylld injektionspenna 225 IE/0,375 ml
Bemfola förfylld injektionspenna 300 IE/0,50 ml
Bemfola förfylld injektionspenna 450 IE/0,75 ml

Bruksanvisning

INNEHÅLL

- 1. Hur du använder Bemfola förfylld injektionspenna**
- 2. Innan du börjar använda din förfyllda injektionspenna**
- 3. Göra i ordning din förfyllda injektionspenna för injektion**
- 4. Ställa in dosen**
- 5. Injicera dosen**
- 6. Efter injektionen**

1. Hur du använder Bemfola förfylld injektionspenna

- Innan du börjar använda din förfyllda injektionspenna, läs först igenom hela denna instruktion och bipacksedeln.
- Denna injektionspenna ska endast användas av dig – låt inte någon annan använda den.
- Siffrorna på dosdisplayen anger internationella enheter (IE). **Din läkare har talat om för dig hur många IE du ska injicera varje dag.**
- **Din läkare/apotekspersonalen talar om för dig hur många Bemfola injektionspennor du behöver använda för hela din behandling.**
- Ge dig själv injektionen vid ungefär samma tid varje dag.

2. Innan du börjar använda din förfyllda injektionspenna

2.1. Tvätta händerna

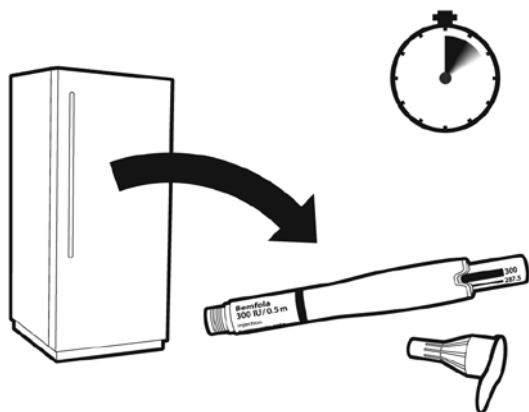
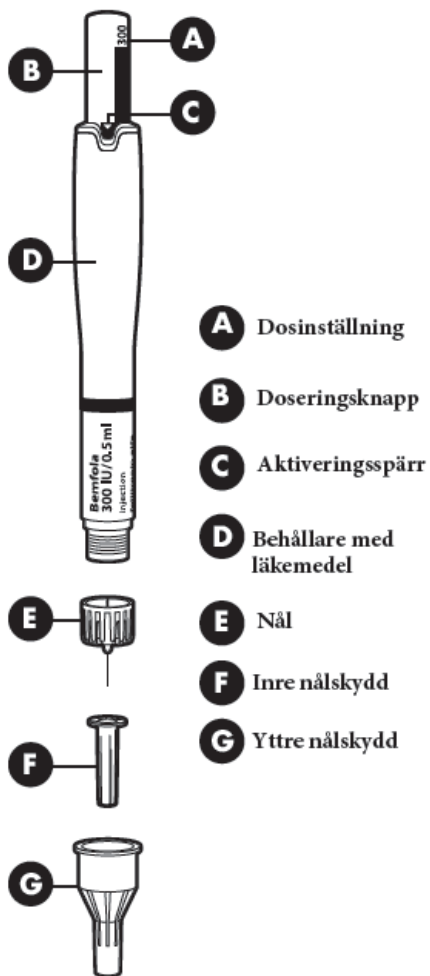
- Det är viktigt att dina händer och de föremål som du använder för att göra i ordning din injektionspenna är så rena som möjligt.

2.2. Leta upp en ren plats

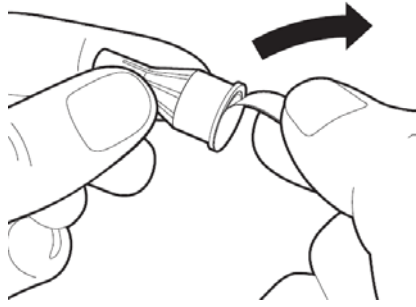
- Ett bra ställe är ett rent bord eller en ren yta.

3. Göra i ordning din förfyllda injektionspenna för injektion

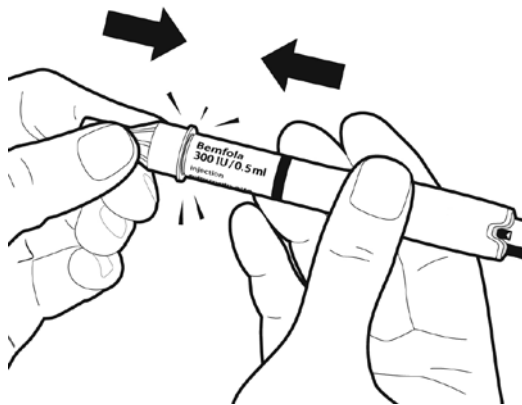
Pennans olika delar



Injicera vid ungefär samma tid varje dag.
 Ta ut injektionspennan ur kylskåpet 5 till 10
 minuter före användning. Observera!
 Kontrollera att läkemedlet inte är fruset.



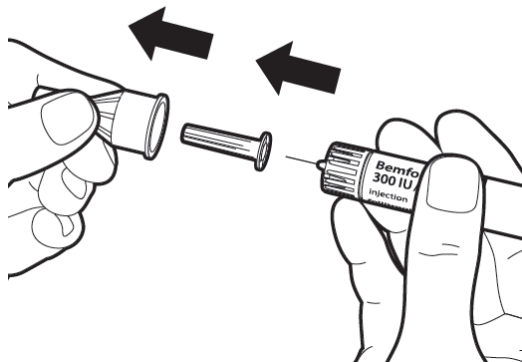
Dra av den avdragbara förslutningen från injektionsnålen.



Håll i pennans sidor och sätt fast nålen genom att klicka fast den. Sätt inte fast den genom att vrida. Du kommer att höra ett klick när den sitter fast ordentligt.

Varning:

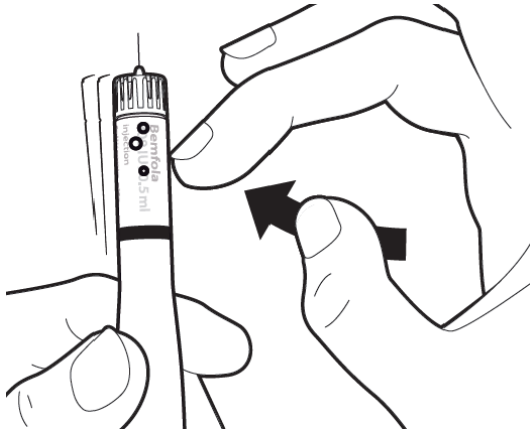
Tryck inte in doseringsknappen medan du sätter fast nålen.



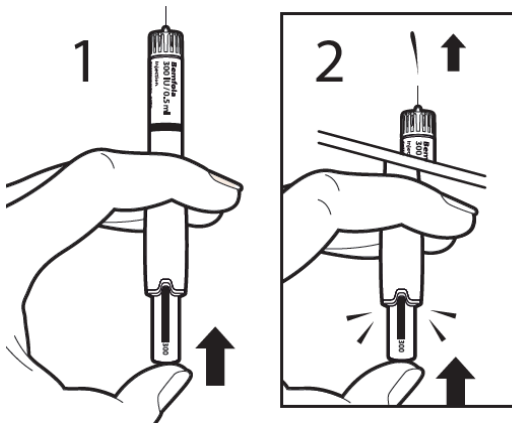
Ta av det yttre nålskyddet. **Spara det till senare. Du behöver det efter injektionen.**

Ta av det inre nålskyddet.

4. Ställa in dosen

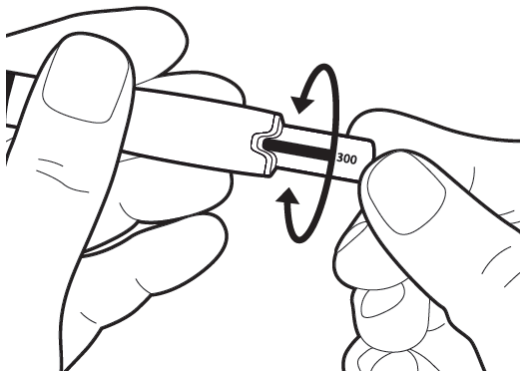


Håll injektionspennan så att nålen pekar uppåt.
Knacka lätt på injektionspennan
så att eventuella stora bubblor stiger till toppen.



Fortsätt hålla injektionspennan
upprätt, tryck på doseringsknappen
tills aktiveringsspärren med den lilla pilen
försvinner. Du ska också höra ett klick och lite
vätska skvätter ut (detta är normalt).
Injektionspennan är nu redo för inställning av
dosen.

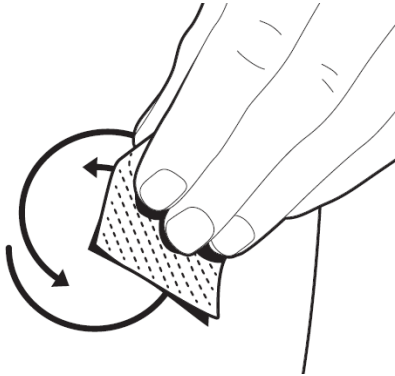
Om det inte skvätter ut någon vätska ska
injektionspennan inte användas.



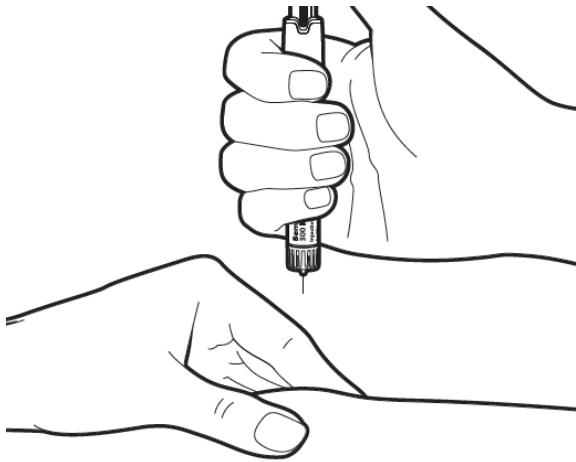
Vrid doseringsknappen tills den
föreskrivna dosen visas i visningsfönstret.
Observera! Injektionspennan är nu redo för
injektion. Varning:
Tryck vid detta tillfälle inte in doseringsknappen
längre.

5. Injicera dosen

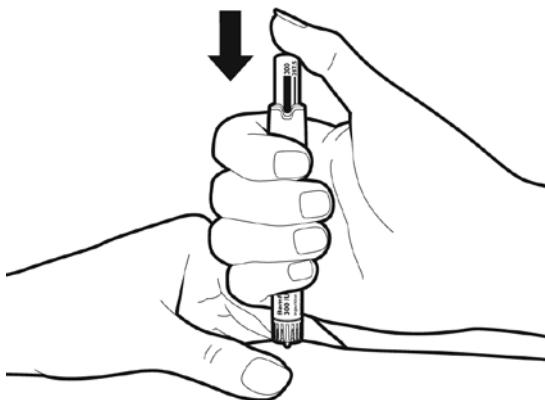
Nu är du redo att omedelbart ge dig själv injektionen: Din läkare eller sköterska har redan berättat för dig var du skall injicera (t.ex. magen, framsidan av låret). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritation.



Rengör injektionsstället med spritsudden med en cirkelrörelse.



Nyp lätt ihop huden i injektionsområdet. Håll pennan i ungefär rät vinkel och för in nålen fullständigt med en stadig rörelse. Varning: Tryck inte på doseringsknappen medan nålen förs in.



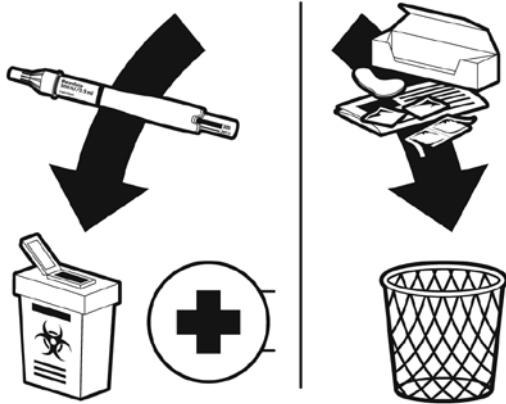
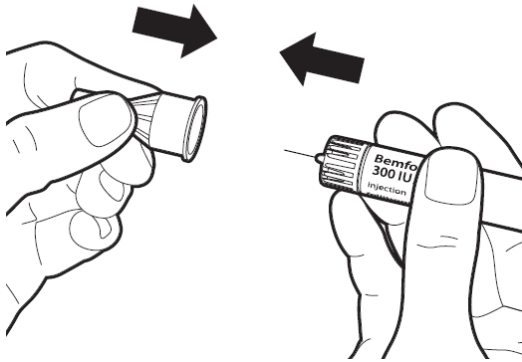
Tryck på doseringsknappen långsamt och oavbrutet tills den stannar och dosstapeln har försvunnit.

Dra inte ut nålen omedelbart, vänta **5 sekunder** innan nålen dras ut.

Efter att du dragit ut nålen: tvätta huden med en spritsudd i en cirkelrörelse.

6. Efter injektionen

Sätt försiktigt på det yttre nålskyddet på nålen igen.



Kasta ytterförpackningen, det inre nålskyddet, den avdragbara förslutningen, spritsudden och bruksanvisningen i det vanliga hushållsavfallet. Läkemedel ska inte kastas i vasken, toaletten eller bland hushållsavfall. Den använda injektionspennan måste kastas i en behållare för vasst avfall och lämnas tillbaka till apoteket för kassering. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används.