

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 75 UI/0,125 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 150 UI/0,25 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 225 UI /0,375 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 300 UI /0,50 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfola 450 UI /0,75 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa*.

Bemfola 75 UI/0,125 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita rilascia 75 UI (equivalenti a 5,5 microgrammi) in 0,125 mL.
Ogni penna da 75 UI di Bemfola può erogare le seguenti dosi: 37,5 UI / 50 UI / 62,5 UI / 75 UI

Bemfola 150 UI /0,25 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita rilascia 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) in 0,25 mL.
Ogni penna da 150 UI di Bemfola può erogare le seguenti dosi: 75 UI / 87,5 UI / 100 UI / 112,5 UI / 125 UI / 137,5 UI / 150 UI

Bemfola 225 UI /0,375 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita rilascia 225 UI (equivalenti a 16,5 microgrammi) in 0,375 mL.
Ogni penna da 225 UI di Bemfola può erogare le seguenti dosi: 150 UI / 162,5 UI / 175 UI / 187,5 UI / 200 UI / 212,5 UI / 225 UI

Bemfola 300 UI /0,50 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita rilascia 300 UI (equivalente a 22 microgrammi) in 0,5 mL.
Ogni penna da 300 UI di Bemfola può erogare le seguenti dosi: 225 UI / 237,5 UI / 250 UI / 262,5 UI / 275 UI / 287,5 UI / 300 UI

Bemfola 450 UI /0,75 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita rilascia 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) in 0,75 mL.
Ogni penna da 450 UI di Bemfola può erogare le seguenti dosi: 300 UI / 325 UI / 337,5 UI / 350 UI / 375 UI / 400 UI / 412,5 UI / 425 UI / 450 UI

* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone*, r-hFSH) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è tra 6,7 e 7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nella donna adulta

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fertilizzazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube) o trasferimento di zigoti all'interno delle tube).
- La follitropina alfa, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH.

Nell'uomo adulto

- La follitropina alfa è indicata nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin*, hCG).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con follitropina alfa deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

Posologia

La valutazione clinica di follitropina alfa indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento devono essere personalizzati per ottimizzare lo sviluppo follicolare e per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sottoindicate.

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con follitropina alfa può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato prevedeva iniezioni giornaliere da 75 a 150 UI di FSH che potevano essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

Dose iniziale

La dose iniziale può essere adattata in modo graduale: (a) meno di 75 UI al giorno se in base al profilo clinico della paziente (età, indice di massa corporea, riserva ovarica) si prevede una risposta ovarica eccessiva in termini di numero di follicoli; oppure (b) più di 75 UI e fino a un massimo di 150 UI al giorno se si prevede una bassa risposta ovarica.

La risposta della paziente deve essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni.

Aggiustamenti della dose

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), il proseguimento di quel ciclo di trattamento deve essere valutato e gestito secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose giornaliera non deve superare 225 UI di FSH.

Se secondo la valutazione del medico si ottiene una risposta ovarica eccessiva, si deve interrompere il trattamento e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

Maturazione follicolare finale

Una volta ottenuta una risposta ovarica ottimale, da 24 a 48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato nella superovulazione prevedeva la somministrazione di 150 a 225 UI di follitropina alfa al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

Dose iniziale

Se si prevede una bassa risposta ovarica, la dose iniziale può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno. Al contrario, se si prevede una risposta ovarica eccessiva, la dose iniziale può essere ridotta a meno di 150 UI. La risposta della paziente deve continuare a essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni, fino a raggiungere un adeguato sviluppo follicolare. Bemfola può essere somministrato da solo o, per prevenire la luteinizzazione prematura, in associazione ad un agonista o un antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

Aggiustamenti della dose

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), il proseguimento di quel ciclo di trattamento deve essere valutato e gestito secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose massima giornaliera non deve superare 450 UI di FSH.

Maturazione follicolare finale

Una volta ottenuta una risposta ovarica ottimale, devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 UI fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24 a 48 ore dopo l'ultima somministrazione di follitropina alfa per indurre la maturazione follicolare finale.

Donne con grave insufficienza di LH ed FSH

Nelle donne carenti di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con follitropina alfa in associazione con una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di promuovere lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). La follitropina alfa deve essere somministrata con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorrea ed ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e da 75 a 150 UI di FSH. Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI a 75 UI ad intervalli di 7 a 14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24a 48 ore dopo l'ultima iniezione di follitropina alfa e lutropina alfa, si devono somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo.

In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropa (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosi di FSH più basse rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

Follitropina alfa deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

Popolazioni particolari

Anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di follitropina alfa nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di follitropina alfa nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di follitropina alfa nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Bemfola va usato per via sottocutanea. L'iniezione va effettuata ogni giorno alla stessa ora.

La prima iniezione di Bemfola deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica.

L'autosomministrazione di Bemfola deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Il sito d'iniezione va alternato ogni quotidianamente.

Poiché la penna preriempita Bemfola con cartuccia monodose è destinata a una singola iniezione, i pazienti devono ricevere istruzioni chiare per evitare l'uso scorretto della presentazione monodose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria;
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non correlata alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta;
- emorragie ginecologiche ad origine sconosciuta;

- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

La follitropina alfa non deve essere usata anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva;
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza;
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza;
- insufficienza testicolare primaria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

Raccomandazioni generali

La follitropina alfa è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a gravi e deve essere usata solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno da parte del medico, il supporto di personale sanitario e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di follitropina alfa prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con follitropina alfa. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento, deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia e effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di follitropina alfa raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica alla follitropina alfa quando veniva somministrata in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento della dose dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 a 75 UI ad intervalli di 7 a 14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra follitropina alfa /LH e gonadotropina umana menopausale (hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con follitropina alfa/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È

più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, squilibrio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di follitropina alfa può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS grave si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di una gravidanza multipla è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo o indotto è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per la fertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con follitropina alfa/ hCG. La follitropina alfa non deve essere utilizzata quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di follitropina alfa con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre l'uso concomitante di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di follitropina alfa necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con follitropina alfa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di follitropina alfa durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di follitropina alfa.

Allattamento

Follitropina alfa non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

L'uso di follitropina alfa è indicato nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La follitropina alfa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione delle frequenze usata in seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia (sia associata a che indipendentemente da OHSS)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito,

diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: aumento di peso

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a follitropina alfa, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Bemfola è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

Efficacia clinica e sicurezza nella donna

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia, è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-Hfsh (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella 1) e nell'induzione dell'ovulazione, la follitropina alfa è risultata più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di follitropina alfa a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di follitropina alfa e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	follitropina alfa (n = 130)	FSH urinario (n = 116)
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati (p<0,05).

Efficacia clinica e sicurezza nell'uomo

Negli uomini con deficit di FSH, la follitropina alfa, somministrata in associazione con Hcg per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 60% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altre sezioni di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa (≥ 40 UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate (≥ 5 UI/kg/die), follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogena, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (Hmg) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che follitropina alfa non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188
Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio fosfato monobasico diidrato
Acido fosforico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere iniettato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Nel periodo di validità, il medicinale integro può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi e deve essere gettato via qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia da 1,5 ml (vetro Tipo I), con tappo a stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma, assemblata in una penna pre-riempita.

Bemfola 75 UI /0,125 mL:

Ogni cartuccia contiene 0,125 mL di soluzione iniettabile.

Bemfola 150 UI /0,25 mL:

Ogni cartuccia contiene 0,25 mL di soluzione iniettabile.

Bemfola 225 UI /0,375 mL:

Ogni cartuccia contiene 0,375 mL di soluzione iniettabile.

Bemfola 300 UI /0,50 mL:

Ogni cartuccia contiene 0,5 mL di soluzione iniettabile.

Bemfola 450 UI /0,75 mL:

Ogni cartuccia contiene 0,75 mL di soluzione iniettabile.

Confezioni da 1, 5 o 10 penne preriempite, incluso un ago monouso e un batuffolo imbevuto di alcool per ciascuna penna. Un ago e un batuffolo imbevuto di alcool, da utilizzare con la penna per la somministrazione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Bemfola penna preriempita non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare la penna e l'ago utilizzati subito dopo l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il foglio illustrativo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bemfola 75 UI /0,125 mL:

EU/1/13/909/001

EU/1/13/909/006

EU/1/13/909/007

Bemfola 150 UI /0,25 mL:
EU/1/13/909/002
EU/1/13/909/008
EU/1/13/909/009

Bemfola 225 UI /0,375 mL:
EU/1/13/909/003
EU/1/13/909/010
EU/1/13/909/011

Bemfola 300 UI /0,50 mL:
EU/1/13/909/004
EU/1/13/909/012
EU/1/13/909/013

Bemfola 450 UI /0,75 mL:
EU/1/13/909/005
EU/1/13/909/014
EU/1/13/909/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27/04/2014
Data del rinnovo più recente: 12/11/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH
Donaustraße 99
Klosterneuburg 3400
Austria

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Finox Biotech AG
Gewerbestrasse 7
FL-9496 Balzers
Liechtenstein

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DA 1, 5 o 10 PENNE PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bemfola 75 UI/0,125 ml soluzione iniettabile in penna preriem-pita
follitropina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriem-pita rilascia 75 UI di follitropina alfa, equivalenti a 5,5 microgrammi, in 0,125 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna preriem-pita
1 ago per iniezione
1 batuffolo imbevuto di alcool

5 penne preriem-pite
5 aghi per iniezione
5 batuffoli imbevuti di alcool

10 penne preriem-pite
10 aghi per iniezione
10 batuffoli imbevuti di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Prodotto monouso.

Dosi erogabili: 37,5 UI / 50 UI / 62,5 UI / 75 UI.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale integro può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere nuovamente refrigerato e deve essere gettato via qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Bemfola 75 UI/0,125 ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bemfola 75 UI/0,125 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,125 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO SCATOLA DA 1, 5 o 10 PENNE PRERIEMPITA
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Bemfola 150 UI/0,25 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
follitropina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
--

Ogni penna preriempita rilascia 150 UI di follitropina alfa, equivalenti a 11 microgrammi, in 0,25 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
--

Soluzione iniettabile
1 penna preriempita
1 ago per iniezione
1 batuffolo imbevuto di alcool

5 penne preriempite
5 aghi per iniezione
5 batuffoli imbevuti di alcool

10 penne preriempite
10 aghi per iniezione
10 batuffoli imbevuti di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI
--

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Prodotto monouso.

Dosi erogabili: 75 UI / 87,5 UI / 100 UI / 112,5 UI / 125 UI / 137,5 UI / 150 UI.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale integro può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere nuovamente refrigerato e deve essere gettato via qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/909/002

EU/1/13/909/008

EU/1/13/909/009

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Bemfola 150 UI/0,25 ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bemfola 150 UI/0,25 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,25 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 1, 5 o 10 PENNE PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 225 UI/0,375 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita rilascia 225 UI di follitropina alfa, equivalenti a 16,5 microgrammi, in
0,375 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico
diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna preriempita
1 ago per iniezione
1 batuffolo imbevuto di alcool

5 penne preriempite
5 aghi per iniezione
5 batuffoli imbevuti di alcool

10 penne preriempite
10 aghi per iniezione
10 batuffoli imbevuti di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Prodotto monouso.
Dosi erogabili: 150 UI / 162,5 UI / 175 UI / 187,5 UI / 200 UI / 212,5 UI / 225 UI.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale integro può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere nuovamente refrigerato e deve essere gettato via qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Bemfola 225 UI/0,375 ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bemfola 225 UI/0,375 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,375 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 1, 5 o 10 PENNE PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 300 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita rilascia 300 UI di follitropina alfa, equivalenti a 22 microgrammi, in 0,5 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna preriempita
1 ago per iniezione
1 batuffolo imbevuto di alcool

5 penne preriempite
5 aghi per iniezione
5 batuffoli imbevuti di alcool

10 penne preriempite
10 aghi per iniezione
10 batuffoli imbevuti di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Prodotto monouso.
Dosi erogabili: 225 UI / 237,5 UI / 250 UI / 262,5 UI / 275 UI / 287,5 UI / 300 UI.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale integro può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere nuovamente refrigerato e deve essere gettato via qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Bemfola 300 UI/0,5 ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bemfola 300 UI/0,5 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DA 1, 5 o 10 PENNE PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bemfola 450 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita rilascia 450 UI di follitropina alfa, equivalenti a 33 microgrammi, in 0,75 ml.
Ciascun ml della soluzione contiene 600 UI equivalenti a 44 microgrammi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna preriempita
1 ago per iniezione
1 batuffolo imbevuto di alcool

5 penne preriempite
5 aghi per iniezione
5 batuffoli imbevuti di alcool

10 penne preriempite
10 aghi per iniezione
10 batuffoli imbevuti di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Prodotto monouso.
Dosi erogabili: 300 UI / 325 UI / 337,5 UI / 350 UI / 375 UI / 400 UI / 412,5 UI / 425 UI / 450 UI.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale integro può essere conservato a temperatura non superiore ai 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere nuovamente refrigerato e deve essere gettato via qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Bemfola 450 UI/0,75 ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bemfola 450 UI/0,75 ml soluzione iniettabile
follitropina alfa
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,75 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Bemfol 75 UI/0,125 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfol 150 UI/0,25 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfol 225 UI/0,375 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfol 300 UI/0,50 ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Bemfol 450 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in penna preriempita

follitropina alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Bemfol e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Bemfol
3. Come usare Bemfol
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bemfol
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Bemfol e a cosa serve

Che cos'è Bemfol

Bemfol contiene un principio attivo chiamato "follitropina alfa". La follitropina alfa è un "ormone follicolostimolante" (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine". Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

A cosa serve Bemfol

Nella donna adulta, Bemfol viene utilizzato:

- per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato "clomifene citrato";
- insieme a un altro medicinale chiamato "lutropina alfa" ("ormone luteinizzante" o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne il cui organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH);
- per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a iniziare una gravidanza), come la "fecondazione in vitro", il "trasferimento intratubarico di gameti" o il "trasferimento intratubarico di zigoti";

Nell'uomo adulto, Bemfol viene utilizzato:

- insieme a un altro medicinale chiamato "gonadotropina corionica umana" (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini non fertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Bemfol

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Non usi Bemfola

- se è allergico all'ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6);
- se è affetto da un tumore dell'ipotalamo o dell'ipofisi (entrambi parti del cervello);
- se è una **donna**
 - con ovaie grandi o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
 - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
 - con cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella
- con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l'insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell'apparato riproduttivo;
 - se è un **uomo**
 - con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi Bemfola se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi consulti il medico prima di usare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Bemfola

Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS*)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile. Il trattamento con Bemfola solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

Gravidanza multipla

Durante l'uso di Bemfola, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di Bemfola nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, è più probabile che lei abbia un aborto rispetto alle altre donne.

Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con Bemfol.

Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, Bemfol non fa effetto. Se il medico decide di tentare un trattamento con Bemfol, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

Bambini e adolescenti

L'uso di Bemfol non è indicato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni.

Altri medicinali e Bemfol

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Se usa Bemfol con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa Bemfol contemporaneamente a un agonista o antagonista dell'"ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di Bemfol per produrre follicoli.

Gravidanza e allattamento

Non usi Bemfol durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Bemfol contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Bemfol

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come usare il medicinale

- Bemfol va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). Usare ciascuna penna preriempita una sola volta e successivamente smaltire queste in modo sicuro. Non somministrare la soluzione se contiene particelle o se non è limpida.
- La prima iniezione di Bemfol deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
- Il medico o l'infermiere le mostreranno come usare la penna preriempita Bemfol per iniettare il medicinale da solo.
- Se si somministra Bemfol da solo, legga con attenzione e segua le "Istruzioni per l'uso". Queste istruzioni si trovano alla fine del foglio illustrativo.

Quale dose utilizzare

Il medico deciderà quanto medicinale deve prendere e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI) e in millilitri (mL).

Donne

Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti

- Bemfola viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare Bemfola entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale di Bemfola è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale.
- La dose giornaliera di Bemfola non deve superare le 225 UI (0,375 mL).
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5.000-10.000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Bemfola. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata, il proseguimento di quel ciclo di trattamento con Bemfola deve essere valutato e gestito secondo la pratica clinica standard.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di Bemfola.

Se le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH

- La dose iniziale abituale di Bemfola è compresa tra 75 e 150 UI (0,12-0,25 mL) insieme a 75 UI (0,12 mL) di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
- La dose di Bemfola può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5.000-10.000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Bemfola e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con Bemfola deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di Bemfola.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento con Bemfola verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di Bemfola.

Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita

- La dose iniziale di Bemfola è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno (0,75 mL)
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5.000-10.000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Bemfola. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

Uomini

- La dose abituale di Bemfola è di 150 UI (0,25 mL) insieme all'hCG.

- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi

Se usa più Bemfola di quanto deve

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di Bemfola. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)").

Se dimentica di usare Bemfola

Se dimentica di usare Bemfola, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi nella donna

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell'addome o nel torace. Questo effetto indesiderato è non comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1000).
- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), a volte indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10.000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche paragrafo 2, "Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)").

Effetti indesiderati gravi nell'uomo e nella donna

- Talvolta, le reazioni allergiche quali reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000).

Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di Bemfola.

Altri effetti indesiderati nella donna

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- Sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche)
- Cefalea
- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Dolore addominale
- Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10.000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

Altri effetti indesiderati nell'uomo

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10.000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bemfol

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, la penna integra può essere conservata a temperatura non superiore a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere nuovamente refrigerato e deve essere gettato via qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Non usi questo medicinale se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

Una volta aperto, il medicinale deve essere iniettato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bemfola

- Il principio attivo è follitropina alfa.
- Bemfola 75 UI/0,125 ml: ogni cartuccia contiene 75 UI (equivalenti a 5,5 microgrammi) di follitropina alfa in 0,125 ml di soluzione.
- Bemfola 150 UI/0,25 ml: ogni cartuccia contiene 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) di follitropina alfa in 0,25 ml di soluzione.
- Bemfola 225 UI/0,375 ml: ogni cartuccia contiene 225 UI (equivalenti a 16,5 microgrammi) di follitropina alfa in 0,375 ml di soluzione.
- Bemfola 300 UI/0,50 ml: ogni cartuccia contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,50 ml di soluzione.
- Bemfola 450 UI/0,75 ml: ogni cartuccia contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,75 ml di soluzione.
- Ciascun mL della soluzione contiene 600 UI di follitropina alfa (equivalenti a 44 microgrammi).
- Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Bemfola e contenuto della confezione

- Bemfola si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita (iniezione).
- Bemfola è fornito in confezioni contenenti 1, 5 o 10 penne preriempita, 1, 5 o 10 aghi monouso e 1. 5 o 10 batuffoli imbevuto di alcool. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Bemfolà penna preriempita 75 UI /0,125 ml
Bemfolà penna preriempita 150 UI /0,25 ml
Bemfolà penna preriempita 225 UI /0,375 ml
Bemfolà penna preriempita 300 UI /0,50 ml
Bemfolà penna preriempita 450 UI /0,75 ml

Istruzioni per l'uso

SOMMARIO

1. Come usare la penna preriempita Bemfolà
2. Prima di iniziare a usare la penna preriempita
3. Come preparare una penna preriempita per l'iniezione
4. Come impostare la dose prescritta dal medico
5. Come iniettare la dose
6. Dopo l'iniezione

Avvertenza: per favore legga e segua queste Istruzioni per l'uso delle penne preriempite Bemfolà. Non segua istruzioni provenienti da fonti diverse da quelle descritte in queste Istruzioni per l'uso oppure fornite dagli operatori sanitari perché questo può compromettere il corretto utilizzo della penna preriempita e del suo trattamento.

1. Come usare la penna preriempita Bemfolà

- Prima di iniziare a usare le penne preriempite, legga attentamente per intero le Istruzioni per l'uso e il Foglio illustrativo.
- Ogni penna preriempita è **monouso** - non permetta a nessun altro di utilizzarla.
- I numeri riportati sul quadrante della dose delle penne preriempite sono espressi in Unità Internazionali o UI. **Il medico le avrà detto quante UI dovrà iniettare ogni giorno.**
- **Il medico/farmacista le dirà quante penne preriempite Bemfolà monouso dovrà usare per il ciclo completo di trattamento.**
- Eseguia l'iniezione ogni giorno all'incirca alla stessa ora.

2. Prima di iniziare a usare la penna preriempita

2.1. Estrarre la penna dal frigorifero

- Estragga una delle penne dal frigorifero da 5 a 10 minuti prima di usarla.
- Se il medicinale è congelato, **non lo usi.**

2.2. Lavarsi le mani

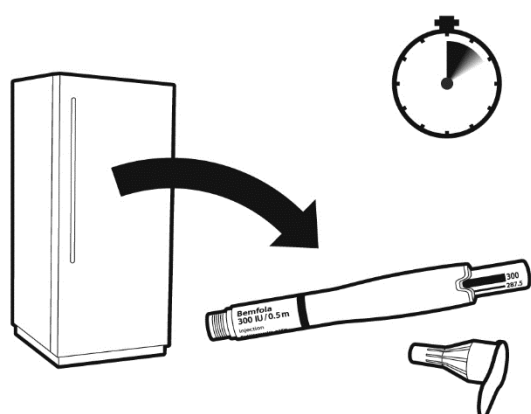
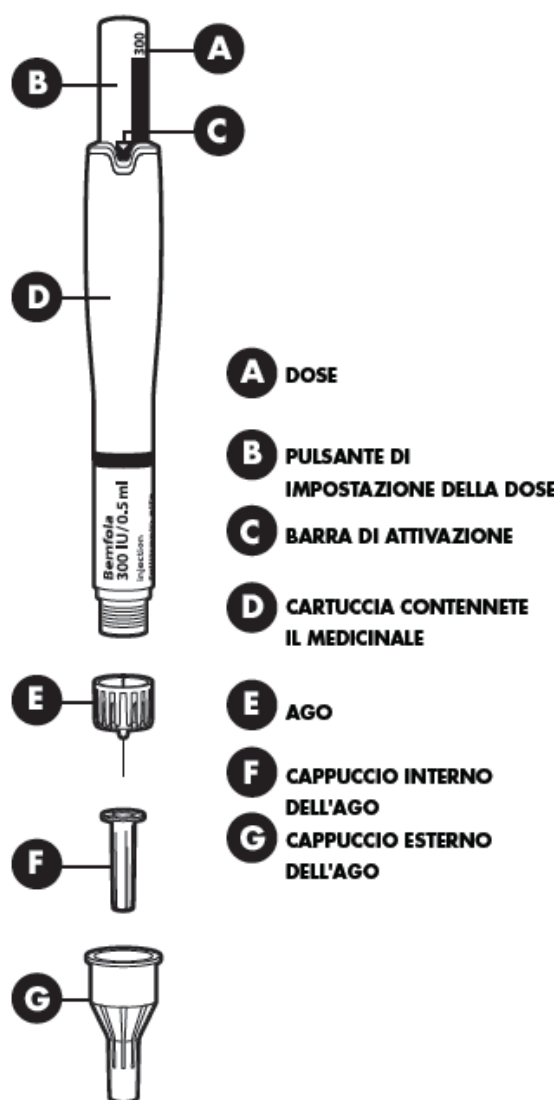
- Si lavi le mani con sapone e acqua tiepida e le asciughi.
- È importante che le mani e gli oggetti che usa per preparare la penna siano il più possibile puliti.

2.3. Scegliere un piano di lavoro pulito

- Sono adatti un tavolo o una superficie puliti.

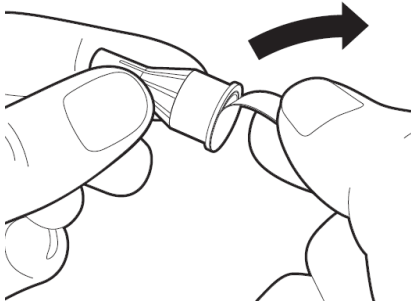
3. Come preparare una penna preriempita per l'iniezione

Le diverse parti della sua penna preriempita



Praticare l'iniezione ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Estrarre la penna dal frigorifero 5-10 minuti prima di usarla.

Nota: controllare che il medicinale non sia congelato.

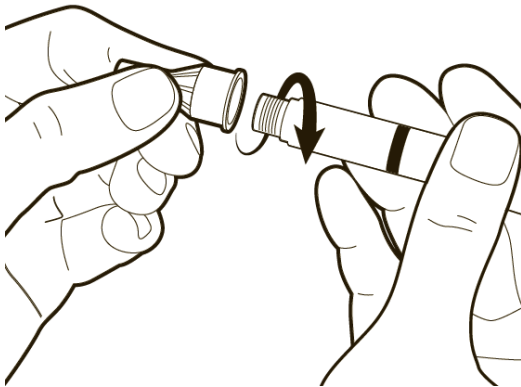


Preparare l'ago per l'iniezione

Prendere un nuovo ago – usare solo gli aghi monouso forniti nella confezione. Tenere saldamente il cappuccio esterno dell'ago. Controllare in tutti i casi che il sigillo staccabile sul cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiato o allentato.

Rimuovere il sigillo staccabile dall'ago per l'iniezione.

***Attenzione:** se il sigillo staccabile è danneggiato o allentato, non utilizzare l'ago. Gettarlo in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti. Prendere un nuovo ago.*



Inserire l'ago.

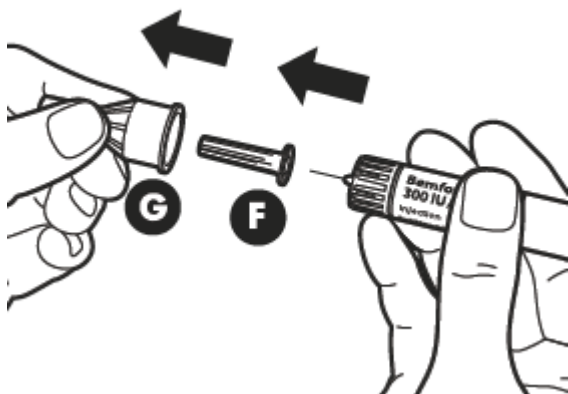
Impugnare la penna ai lati tenendo l'ago in linea con la stessa; applicare l'ago. Avvitare l'ago in senso orario sulla punta della penna fino a quando non è ben fissato. Assicurarsi che l'ago sia fissato correttamente in posizione lineare sulla penna.

***Attenzione:** Non serrare eccessivamente l'ago. Non spingere il pulsante di impostazione della dose durante l'applicazione dell'ago.*

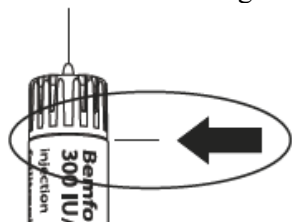
Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago (G).
Tenerlo da parte. Ne avrà bisogno dopo l'iniezione per smaltire la penna.

Rimuovere il cappuccio interno dell'ago (F).

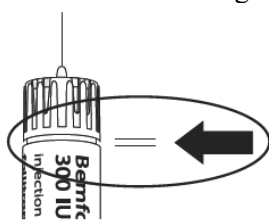
Assicurarsi che l'ago sia nella posizione corretta.



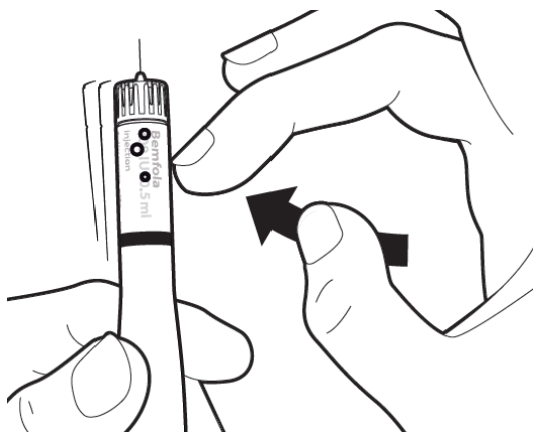
Posizione corretta dell'ago



Posizione errata dell'ago



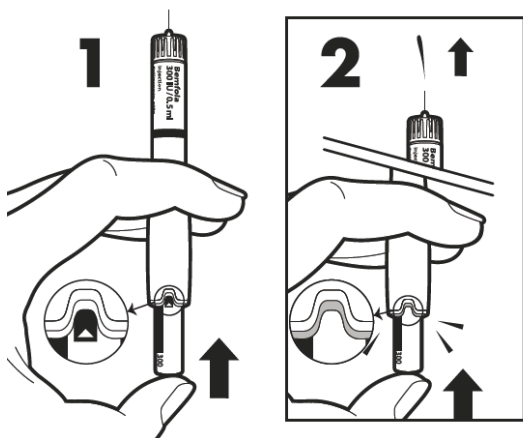
4. Come impostare la dose prescritta dal medico



Innanzitutto, tenere la penna in maniera tale che l'ago sia rivolto verso l'alto. Per rimuovere le bolle d'aria dal sistema, picchiettare delicatamente il lato della penna per far salire verso l'alto le bolle d'aria presenti.

Tenendo la penna sempre rivolta verso l'alto, premere il pulsante di impostazione della dose fino a quando la barra di attivazione, contrassegnata da una piccola freccia, non scompare. Si dovrà sentire uno scatto e dovrà uscire un po' di liquido (questo è normale). Ora la penna è pronta per impostare la dose.

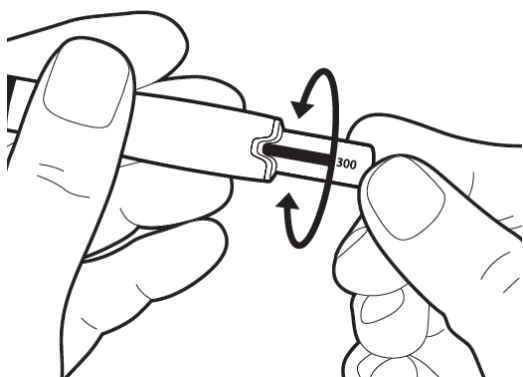
Attenzione: se non si verifica fuoruscita di liquido o se viene rilevata una perdita di liquido alla giunzione dell'ago, la penna non deve essere utilizzata. Informare il medico o il farmacista se si nota un qualsiasi problema.



Ruotare delicatamente il pulsante di impostazione della dose fino a quando la barra della dose prescritta non sarà in linea con il centro del trattino sulla penna.

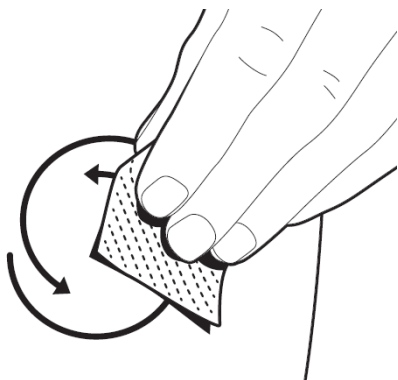
Nota: per la penna preriempita Bemfola 75 UI/0,125 mL, il pulsante di impostazione della dose non può compiere un giro completo, ma può comunque essere ruotato all'indietro. Ora la penna è pronta per l'iniezione.

Attenzione: a questo punto, non premere nuovamente il pulsante di impostazione della dose.

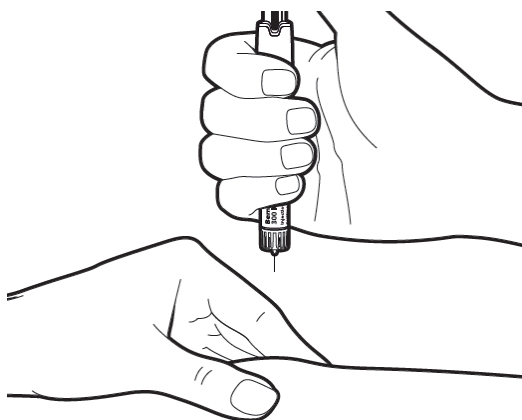


5. Come iniettare la dose

Ora si può procedere a effettuare immediatamente l'iniezione nella sede dell'iniezione (es., pancia, parte anteriore della coscia) indicata dal medico o dall'infermiere. Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa.

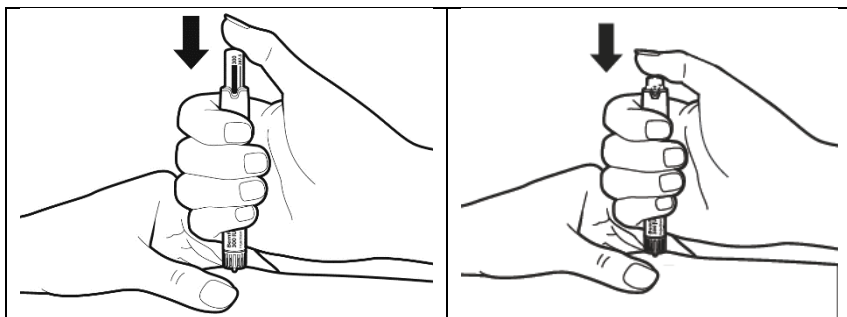


Con un movimento circolare, pulire la sede dell'iniezione con il batuffolo imbevuto di alcool disponibile nella confezione. Prima di effettuare l'iniezione, attendere alcuni secondi l'evaporazione completa dell'alcool. La pelle deve essere asciutta.



Controllare di nuovo che la dose corretta sia visualizzata sulla penna. Tra due dita, stringere delicatamente la pelle dell'area in cui si praticherà l'iniezione. Tenere la penna all'incirca ad angolo retto (angolo di 90°) e inserire completamente l'ago nella pelle, con un unico movimento deciso.

Attenzione: durante l'inserimento dell'ago, non premere il pulsante di impostazione della dose e non cambiare la direzione dell'ago.



Una volta che l'ago è completamente inserito nel sito di iniezione, premere lentamente e in modo continuo, il pulsante di impostazione della dose fino a quando questo non si ferma e la barra della dose impostata non sarà scomparsa.

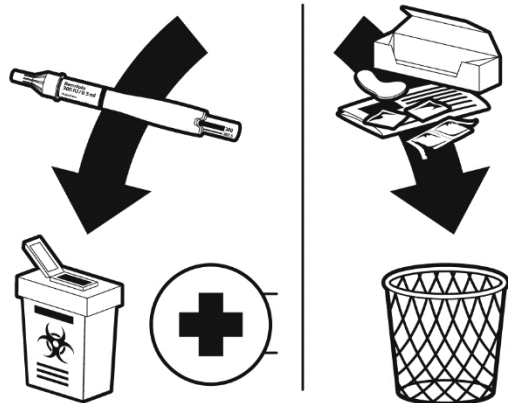
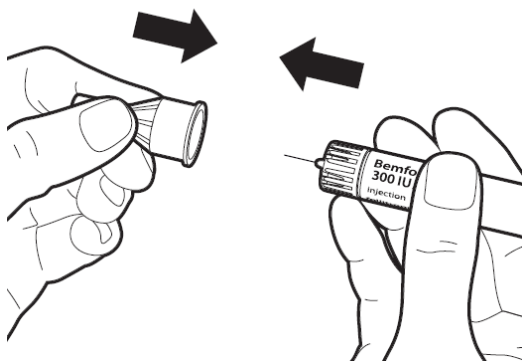
Non rimuovere l'ago
immediatamente;
attendere almeno **5
secondi** prima di estrarlo
per assicurarsi di aver
iniettato l'intera dose.

Dopo avere estratto
l'ago: pulire la pelle con
un batuffolo imbevuto di
alcool con un movimento
circolare sul sito di
iniezione.

***Attenzione:** in caso di
perdita di liquido alla
giunzione dell'ago o
della penna durante
l'iniezione, informare il
medico o il farmacista.*

6. Dopo l'iniezione

Riposizionare accuratamente il cappuccio esterno sull'ago.



Usare la penna preriempita per iniezione solo una volta e gettare la penna anche in presenza di liquido nella penna dopo l'iniezione. Gettare la scatola, il cappuccio interno dell'ago, la linguetta, il batuffolo imbevuto di alcool e le istruzioni per l'uso, nei normali rifiuti domestici. Non gettare alcun medicinale nel lavandino, nel water o nei rifiuti domestici. Le penne usate devono essere gettate in un contenitore per aghi o oggetti appuntiti e devono essere portate in farmacia per il corretto smaltimento. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali non più utilizzati.