# ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 75 I.E./0,125 ml Injektionslösung im Fertigpen

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entsprechend 44 Mikrogramm) Follitropin alfa\*. Ein Fertigpen enthält 75 I.E. (entsprechend 5,5 Mikrogramm) in 0,125 ml Lösung.

\* rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (r-hFSH), mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,7 - 7,3.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

# Erwachsene Frauen

- Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom, PCOS) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben
- Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion, wie *In-vitro*-Fertilisation (IVF), Intratubarem Gametentransfer (GIFT) oder Intratubarem Zygotentransfer (ZIFT) unterziehen
- Follitropin alfa wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert

#### Erwachsene Männer

• Follitropin alfa wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden

# 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Die Patienten sind mit der korrekten Anzahl Pens für das geplante Behandlungsschema zu versorgen und in der Anwendung der richtigen Injektionstechnik zu schulen.

# **Dosierung**

Die Dosisempfehlungen für Follitropin alfa entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen zu Follitropin alfa zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von Follitropin alfa zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

#### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

Follitropin alfa wird über einen bestimmten Zeitraum täglich injiziert. Bei Frauen mit Menstruation sollte die Behandlung innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen.

Üblicherweise wird die Therapie mit 75 - 150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis kann um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert werden, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich ist. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und/oder durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann. Die maximale Tagesdosis liegt üblicherweise bei Gaben von bis zu 225 I.E. FSH. Falls nach 4-wöchiger Behandlung kein Erfolg zu verzeichnen ist, sollte die Stimulation in diesem Zyklus abgebrochen und die Patientin weiteren Untersuchungen unterzogen werden; anschließend kann ein neuer Zyklus mit höherer Anfangsdosierung als im abgebrochenen Zyklus begonnen werden.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5.000 - 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der hCG-Injektion und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden.

Bei überschießender ovarieller Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

Stimulationstherapie zur Erreichung einer mehrfachen Follikelreifung bei Frauen vor einer In-vitro-Fertilisation oder einer anderen Methoden der assistierten Reproduktion

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 - 225 I.E. Follitropin alfa. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring des Serum-Estrogenspiegels und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG einmalig 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion verabreicht.

Eine gängige Behandlung zur Unterdrückung des endogenen LH-Peaks und zur Kontrolle der tonischen LH-Werte ist die Downregulation mit einem Agonisten oder einem Antagonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Bei einer Downregulation wird mit der Anwendung von Follitropin alfa üblicherweise etwa 2 Wochen nach Beginn der Agonist-Verabreichung begonnen. Die Behandlung mit beiden Präparaten wird fortgeführt, bis eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt ist. Beispielsweise werden nach einer zweiwöchigen Vorbehandlung mit einem Agonisten während der ersten 7 Tage 150 - 225 I.E. Follitropin alfa pro Tag verabreicht. Danach wird die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst.

Die Erfahrungen mit IVF zeigen, dass im Allgemeinen die Erfolgschancen der Behandlung während der ersten 4 Behandlungsversuche stabil bleiben und danach allmählich abnehmen.

# Frauen mit Anovulation aufgrund eines schweren LH- und FSH-Mangels

Bei Frauen mit LH- und FSH-Mangel (hypogonadotropem Hypogonadismus) ist das Ziel der Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit Lutropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) die Eizelle freigesetzt wird. Follitropin alfa muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Da diese Patientinnen amenorrhoisch sind und ihre endogene Estrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Üblicherweise wird die Therapie mit täglich 75 I.E. Lutropin alfa und 75 - 150 I.E. FSH begonnen. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann.

Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung vorzugsweise in Intervallen von 7 - 14 Tagen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa- und Lutropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Alternativ kann eine IUI durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus-luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

# Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

Follitropin alfa sollte über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten dreimal pro Woche in einer Dosis von 150 I.E. zusammen mit hCG angewendet werden. Wenn der Patient nach dieser Zeit keine erwünschte Reaktion zeigt, kann die Kombinationstherapie fortgesetzt werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Behandlung von 18 Monaten und länger erforderlich sein kann, um die Spermatogenese zu induzieren.

# Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Follitropin alfa bei älteren Patienten ist nicht erwiesen.

# Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Follitropin alfa bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht erwiesen.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei Kindern und Jugendlichen.

# Art der Anwendung

Bemfola wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von Bemfola muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nur solche Patienten sollten sich Bemfola selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Da der Bemfola-Fertigpen mit einer Einzeldosis-Patrone für nur eine Injektion vorgesehen ist, sollten die Patienten klare Anweisungen erhalten, um eine falsche Anwendung der zur einmaligen Anwendung vorgesehenen Darreichungsform zu vermeiden.

Anweisungen zur Verabreichung mit dem Fertigpen, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom

Follitropin alfa darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie zum Beispiel bei:

- primärer Ovarialinsuffizienz
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- primärer testikulärer Insuffizienz

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

# Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des angewendeten Produkts genau dokumentiert werden.

Follitropin alfa ist eine stark wirkende gonadotrope Substanz, die leichte bis schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Sie darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit Fertilitätsproblemen und deren Behandlung umfassend vertraut sind.

Die Gonadotropintherapie erfordert einen gewissen zeitlichen Aufwand von Ärzten und medizinischem Fachpersonal sowie die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Einrichtungen zum Zyklus-Monitoring. Ein sicherer und wirksamer Einsatz von Follitropin alfa erfordert die Überwachung der ovariellen Reaktion der Frauen mittels Ultraschall, vorzugsweise in Kombination mit regelmäßigen Messungen der Estradiolwerte im Serum. Die ovarielle Reaktion verschiedener Patientinnen auf die FSH-Gabe kann zu einem gewissen Grad variieren – manche Patientinnen zeigen eine unzureichende ovarielle Reaktion auf FSH, andere eine übersteigerte Reaktion. Bei Männern wie Frauen sollte jeweils die niedrigste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

#### Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Fälle von Porphyrie in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit Follitropin alfa engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder ein erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Beenden der Behandlung erforderlich machen.

#### Behandlung von Frauen

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt werden.

Insbesondere müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Unabhängig davon, ob die Stimulation des Follikelwachstums als Behandlung der anovulatorischen Infertilität oder zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion durchgeführt wird, kann bei Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien oder eine Überstimulation auftreten. Durch Anwendung der empfohlenen Dosis von Follitropin alfa und des Behandlungsschemas sowie durch eine sorgfältige Überwachung der Therapie wird die Häufigkeit solcher Vorkommnisse minimiert. Zur exakten Interpretation der Parameter der Follikelentwicklung und Follikelreifung sollte der Arzt Erfahrung in der Interpretation der relevanten Untersuchungsergebnisse besitzen.

In klinischen Studien wurde belegt, dass die Sensitivität der Ovarien für Follitropin alfa erhöht wird, wenn es zusammen mit Lutropin alfa angewendet wird. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosis vorzugsweise in 7- bis 14-tägigen Intervallen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen.

Es wurde kein direkter Vergleich von Follitropin alfa/LH mit humanem Menopausengonadotropin (hMG) durchgeführt. Ein Vergleich mit historischen Daten zeigt, dass die unter Follitropin alfa/LH erreichte Ovulationsrate vergleichbar mit der unter hMG erreichten Ovulationsrate ist.

#### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt dies häufiger auf und bildet sich für gewöhnlich ohne Behandlung wieder zurück.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien ist ein OHSS ein Zustand, der sich mit zunehmendem Schweregrad manifestieren kann. Er umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualsteroidkonzentrationen im Serum und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten auch in den perikardialen Körperhöhlen führen kann.

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines OHSS umfassen polyzystisches Ovarialsyndrom, hohe absolute oder rasch ansteigende Estradiolspiegel im Serum (z. B. > 900 pg/ml oder > 3.300 pmol/l bei anovulatorischen Patientinnen; > 3.000 pg/ml oder > 11.000 pmol/l bei assistierter Reproduktion) und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (z. B. > 3 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  14 mm bei anovulatorischen Patientinnen;  $\geq$  20 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  12 mm bei assistierter Reproduktion).

Durch Einhaltung der empfohlenen Follitropin-alfa-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen des Estradiolspiegels empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Estradiolspiegel im Serum von > 5.500 pg/ml oder > 20.200 pmol/l und/oder insgesamt ≥ 40 Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr

zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

Bei der assistierten Reproduktion kann durch Absaugen sämtlicher Follikel vor der Ovulation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überstimulation verringert werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS klingt normalerweise spontan ab. Wenn es zu einem schweren OHSS kommt, wird empfohlen, eine ggf. noch laufende Gonadotropinbehandlung abzubrechen, die Patientin zu hospitalisieren und mit einer geeigneten Therapie gegen das OHSS zu beginnen.

# <u>Mehrlingsschwangerschaften</u>

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die höherer Ordnung, bergen ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen.

Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird die sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion empfohlen.

Bei Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, steht das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich mit der Anzahl der übertragenen Embryonen, ihrer Qualität und dem Alter der Patientin im Zusammenhang.

Die Patientinnen müssen vor Behandlungsbeginn über das potenzielle Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft informiert werden.

#### Fehlgeburten

Die Häufigkeit von Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Patientinnen, die sich einer Stimulationsbehandlung oder einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, höher als nach einer natürlichen Empfängnis.

# Ektope Schwangerschaften

Bei Frauen mit Eileitererkrankungen in der Anamnese besteht das Risiko einer ektopen Schwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Konzeption oder durch Fertilitätsbehandlungen eingetreten ist. Die Häufigkeit einer ektopen Schwangerschaft nach Anwendung einer Technik der assistierten Reproduktion ist höher als in der Allgemeinbevölkerung.

#### Neoplasien der Fortpflanzungsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Infertilitätsbehandlung unterzogen haben, wurde von gutartigen wie auch von bösartigen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Bisher konnte noch nicht geklärt werden, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei unfruchtbaren Frauen erhöht.

#### Kongenitale Missbildungen

Die Häufigkeit kongenitaler Missbildungen nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion könnte etwas höher liegen als nach spontaner Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf eine unterschiedliche Vorbelastung der Eltern (z. B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

# Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder bei Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie eine eigene oder

familiäre Anamnese, kann eine Gonadotropinbehandlung das Risiko einer Verschlechterung bzw. des Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Patientinnen muss der Nutzen einer Gonadotropinbehandlung genau gegen das Risiko abgewogen werden. Eine Schwangerschaft bzw. ein OHSS bergen jedoch bereits an sich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit Follitropin alfa/hCG nicht an. Follitropin alfa sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Es wird empfohlen, 4 bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung als Teil der Beurteilung des Ansprechens eine Spermauntersuchung durchzuführen.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

# 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit anderen Arzneimitteln zur ovariellen Stimulation (z. B. hCG, Clomifencitrat) kann die follikuläre Reaktion verstärken, wohingegen bei gleichzeitiger Anwendung eines GnRH-Agonisten oder -Antagonisten zur hypophysären Desensibilisierung eine höhere Dosis von Follitropin alfa erforderlich sein kann, um eine adäquate ovarielle Reaktion zu erzielen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher bei einer Follitropin-alfa-Therapie nicht beobachtet.

# 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Follitropin alfa während einer Schwangerschaft. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Follitropin alfa hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von Follitropin alfa auszuschließen.

#### Stillzeit

Follitropin alfa ist während der Stillzeit nicht indiziert.

#### Fertilität

Follitropin alfa ist zur Anwendung bei Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

# 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Follitropin alfa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

# 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Ovarialzysten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle).

Häufig wurde über ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) leichten oder mittleren Schweregrades berichtet, das als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses anzusehen ist. Ein schweres OHSS tritt gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten kann es zu einer Thromboembolie kommen (siehe Abschnitt 4.4).

# Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit nach der folgenden Konvention aufgeführt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) Häufig ( $\geq 1/100$ , < 1/10) Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100) Selten ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) Sehr selten (< 1/10.000)

# Behandlung von Frauen

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

<u>Gefäßerkrankungen</u>

Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von einem

OHSS)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit,

Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

Häufig: Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen

Symptomatik)

Gelegentlich: Schweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) (siehe

Abschnitt 4.4)

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

#### Behandlung von Männern

# Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

**Untersuchungen** 

Häufig: Gewichtszunahme

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

# 4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Follitropin alfa sind nicht bekannt, es besteht jedoch die Möglichkeit des Auftretens eines OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

# 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA05

Bemfola ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a> verfügbar.

# Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Frauen besteht die Hauptwirkung von parenteral appliziertem FSH in der Entwicklung reifer Graafscher Follikel. Bei anovulatorischen Frauen ist das Ziel der Behandlung mit Follitropin alfa die

Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem die Eizelle nach Verabreichung von hCG freigesetzt wird.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

In klinischen Studien wurden Patientinnen mit schwerem FSH- und LH-Mangel durch endogene LH-Serumspiegel von < 1,2 I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (siehe untenstehende Tabelle 1) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war Follitropin alfa wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten.

Bei Anwendung von Follitropin alfa im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

Tabelle 1: Ergebnisse von Studie GF 8407 (randomisierte Studie im Parallelgruppendesign zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken)

	Follitropin alfa	urinäres FSH
	(n = 130)	(n = 116)
Anzahl der gewonnenen Eizellen	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Benötigte Tage für FSH-Stimulation	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Erforderliche FSH-Gesamtdosis (Anzahl an FSH 75 I.E. Ampullen)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen (%)	56,2	85,3

Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen waren für alle aufgelisteten Kriterien statistisch signifikant (p < 0.05).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

Bei Männern mit FSH-Mangel induziert Follitropin alfa bei gleichzeitiger Anwendung von hCG über mindestens 4 Monate hinweg die Spermatogenese.

# 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von etwa 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1 Tag aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 10 l, die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Stunde. Ein Achtel der eingesetzten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 70 %. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert, und der Steady-State wird nach 3 - 4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert ist, stimuliert Follitropin alfa trotz LH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze nachweislich wirksam die Follikelentwicklung und Steroidgenese.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche sich zusätzlich zu den bereits in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnten Eigenschaften ergeben würden.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Ratten beobachtet, denen über einen längeren Zeitraum pharmakologische Dosen von Follitropin alfa (≥ 40 I.E./kg/Tag) verabreicht wurden.

Bei Gabe von hohen Dosen (≥ 5 I.E./kg/Tag) verursachte Follitropin alfa eine Abnahme der Anzahl lebensfähiger Föten, ohne dabei teratogen zu sein, sowie eine Wehenanomalie, ähnlich wie sie auch nach Gabe von urinärem humanen Menopausengonadotropin (hMG) beobachtet wurde. Da die Anwendung von Follitropin alfa in der Schwangerschaft jedoch nicht indiziert ist, sind diese Daten von untergeordneter klinischer Bedeutung.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

# 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 188
Sucrose
Methionin
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Öffnung sollte das Arzneimittel sofort injiziert werden.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Dauer der Haltbarkeit aus dem Kühlschrank genommen und ohne erneute Kühlung bis zu 3 Monate bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ist das Arzneimittel nach 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

# 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,5 ml Patrone (Glas Typ I), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer Aluminium Bördelkappe mit Gummieinsatz, vormontiert in einem Fertigpen.

Jede Patrone enthält 0,125 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen von 1, 5 und 10 Fertigpens, inklusive einer Injektionsnadel zum einmaligen Gebrauch und einem Alkoholtupfer pro Fertigpen. Zur Verabreichung werden zusammen mit dem Pen eine Nadel und ein Alkoholtupfer verwendet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

# 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bemfola 75 I.E./0,125 ml (5,5 Mikrogramm/0,125 ml) ist so konstruiert, dass die Patrone nicht entnommen werden kann.

Der benutzte Pen und die Injektionsnadel sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Für Hinweise zum Gebrauch des Fertigpens Packungsbeilage beachten.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

# 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

# 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2014 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

# 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 150 I.E./0,25 ml Injektionslösung im Fertigpen

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entsprechend 44 Mikrogramm) Follitropin alfa\*. Ein Fertigpen enthält 150 I.E. (entsprechend 11 Mikrogramm) in 0,25 ml Lösung.

\* rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (r-hFSH), mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,7 - 7,3.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

# Erwachsene Frauen

- Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom, PCOS) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben
- Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion, wie *In-vitro*-Fertilisation (IVF), Intratubarem Gametentransfer (GIFT) oder Intratubarem Zygotentransfer (ZIFT) unterziehen
- Follitropin alfa wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert

#### Erwachsene Männer

• Follitropin alfa wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden

# 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Die Patienten sind mit der korrekten Anzahl Pens für das geplante Behandlungsschema zu versorgen und in der Anwendung der richtigen Injektionstechnik zu schulen.

#### Dosierung

Die Dosisempfehlungen für Follitropin alfa entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen zu Follitropin alfa zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von Follitropin alfa zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

#### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

Follitropin alfa wird über einen bestimmten Zeitraum täglich injiziert. Bei Frauen mit Menstruation sollte die Behandlung innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen.

Üblicherweise wird die Therapie mit 75 - 150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis kann um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert werden, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich ist. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und/oder durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann. Die maximale Tagesdosis liegt üblicherweise bei Gaben von bis zu 225 I.E. FSH. Falls nach 4-wöchiger Behandlung kein Erfolg zu verzeichnen ist, sollte die Stimulation in diesem Zyklus abgebrochen und die Patientin weiteren Untersuchungen unterzogen werden; anschließend kann ein neuer Zyklus mit höherer Anfangsdosierung als im abgebrochenen Zyklus begonnen werden.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5.000 - 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der hCG-Injektion und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden.

Bei überschießender ovarieller Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

Stimulationstherapie zur Erreichung einer mehrfachen Follikelreifung bei Frauen vor einer In-vitro-Fertilisation oder einer anderen Methoden der assistierten Reproduktion

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 - 225 I.E. Follitropin alfa. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring des Serum-Estrogenspiegels und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG einmalig 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion verabreicht.

Eine gängige Behandlung zur Unterdrückung des endogenen LH-Peaks und zur Kontrolle der tonischen LH-Werte ist die Downregulation mit einem Agonisten oder einem Antagonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Bei einer Downregulation wird mit der Anwendung von Follitropin alfa üblicherweise etwa 2 Wochen nach Beginn der Agonist-Verabreichung begonnen. Die Behandlung mit beiden Präparaten wird fortgeführt, bis eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt ist. Beispielsweise werden nach einer zweiwöchigen Vorbehandlung mit einem Agonisten während der ersten 7 Tage 150 - 225 I.E. Follitropin alfa pro Tag verabreicht. Danach wird die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst.

Die Erfahrungen mit IVF zeigen, dass im Allgemeinen die Erfolgschancen der Behandlung während der ersten 4 Behandlungsversuche stabil bleiben und danach allmählich abnehmen.

# Frauen mit Anovulation aufgrund eines schweren LH- und FSH-Mangels

Bei Frauen mit LH- und FSH-Mangel (hypogonadotropem Hypogonadismus), ist das Ziel der Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit Lutropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) die Eizelle freigesetzt wird. Follitropin alfa muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Da diese Patientinnen amenorrhoisch sind und ihre endogene Estrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Üblicherweise wird die Therapie mit täglich 75 I.E. Lutropin alfa und 75 - 150 I.E. FSH begonnen. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann.

Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung vorzugsweise in Intervallen von 7 - 14 Tagen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa- und Lutropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Alternativ kann eine IUI durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus-luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

# Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

Follitropin alfa sollte über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten dreimal pro Woche in einer Dosis von 150 I.E. zusammen mit hCG angewendet werden. Wenn der Patient nach dieser Zeit keine erwünschte Reaktion zeigt, kann die Kombinationstherapie fortgesetzt werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Behandlung von 18 Monaten und länger erforderlich sein kann, um die Spermatogenese zu induzieren.

# Besondere Patientengruppen

# <u>Ältere Patienten</u>

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Follitropin alfa bei älteren Patienten ist nicht erwiesen.

# Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Follitropin alfa bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht erwiesen.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei Kindern und Jugendlichen.

# Art der Anwendung

Bemfola wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von Bemfola muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nur solche Patienten sollten sich Bemfola selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Da der Bemfola-Fertigpen mit einer Einzeldosis-Patrone für nur eine Injektion vorgesehen ist, sollten die Patienten klare Anweisungen erhalten, um eine falsche Anwendung der zur einmaligen Anwendung vorgesehenen Darreichungsform zu vermeiden.

Anweisungen zur Verabreichung mit dem Fertigpen, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom

Follitropin alfa darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie zum Beispiel bei:

- primärer Ovarialinsuffizienz
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- primärer testikulärer Insuffizienz

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

# Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des angewendeten Produkts genau dokumentiert werden.

Follitropin alfa ist eine stark wirkende gonadotrope Substanz, die leichte bis schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Sie darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit Fertilitätsproblemen und deren Behandlung umfassend vertraut sind.

Die Gonadotropintherapie erfordert einen gewissen zeitlichen Aufwand von Ärzten und medizinischem Fachpersonal sowie die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Einrichtungen zum Zyklus-Monitoring. Ein sicherer und wirksamer Einsatz von Follitropin alfa erfordert die Überwachung der ovariellen Reaktion der Frauen mittels Ultraschall, vorzugsweise in Kombination mit regelmäßigen Messungen der Estradiolwerte im Serum. Die ovarielle Reaktion verschiedener Patientinnen auf die FSH-Gabe kann zu einem gewissen Grad variieren – manche Patientinnen zeigen eine unzureichende ovarielle Reaktion auf FSH, andere eine übersteigerte Reaktion. Bei Männern wie Frauen sollte jeweils die niedrigste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

#### Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Fälle von Porphyrie in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit Follitropin alfa engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder ein erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Beenden der Behandlung erforderlich machen.

#### Behandlung von Frauen

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt werden.

Insbesondere müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Unabhängig davon, ob die Stimulation des Follikelwachstums als Behandlung der anovulatorischen Infertilität oder zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion durchgeführt wird, kann bei Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien oder eine Überstimulation auftreten. Durch Anwendung der empfohlenen Dosis von Follitropin alfa und des Behandlungsschemas sowie durch eine sorgfältige Überwachung der Therapie wird die Häufigkeit solcher Vorkommnisse minimiert. Zur exakten Interpretation der Parameter der Follikelentwicklung und Follikelreifung sollte der Arzt Erfahrung in der Interpretation der relevanten Untersuchungsergebnisse besitzen.

In klinischen Studien wurde belegt, dass die Sensitivität der Ovarien für Follitropin alfa erhöht wird, wenn es zusammen mit Lutropin alfa angewendet wird. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosis vorzugsweise in 7- bis 14-tägigen Intervallen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen.

Es wurde kein direkter Vergleich von Follitropin alfa/LH mit humanem Menopausengonadotropin (hMG) durchgeführt. Ein Vergleich mit historischen Daten zeigt, dass die unter Follitropin alfa/LH erreichte Ovulationsrate vergleichbar mit der unter hMG erreichten Ovulationsrate ist.

#### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt dies häufiger auf und bildet sich für gewöhnlich ohne Behandlung wieder zurück.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien ist ein OHSS ein Zustand, der sich mit zunehmendem Schweregrad manifestieren kann. Er umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualsteroidkonzentrationen im Serum und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten auch in den perikardialen Körperhöhlen führen kann.

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines OHSS umfassen polyzystisches Ovarialsyndrom, hohe absolute oder rasch ansteigende Estradiolspiegel im Serum (z. B. > 900 pg/ml oder > 3.300 pmol/l bei anovulatorischen Patientinnen; > 3.000 pg/ml oder > 11.000 pmol/l bei assistierter Reproduktion) und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (z. B. > 3 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  14 mm bei anovulatorischen Patientinnen;  $\geq$  20 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  12 mm bei assistierter Reproduktion).

Durch Einhaltung der empfohlenen Follitropin-alfa-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen des Estradiolspiegels empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Estradiolspiegel im Serum von > 5.500 pg/ml oder > 20.200 pmol/l und/oder insgesamt ≥ 40 Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr

zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

Bei der assistierten Reproduktion kann durch Absaugen sämtlicher Follikel vor der Ovulation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überstimulation verringert werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS klingt normalerweise spontan ab. Wenn es zu einem schweren OHSS kommt, wird empfohlen, eine ggf. noch laufende Gonadotropinbehandlung abzubrechen, die Patientin zu hospitalisieren und mit einer geeigneten Therapie gegen das OHSS zu beginnen.

#### Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die höherer Ordnung, bergen ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen.

Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird die sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion empfohlen.

Bei Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, steht das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich mit der Anzahl der übertragenen Embryonen, ihrer Qualität und dem Alter der Patientin im Zusammenhang.

Die Patientinnen müssen vor Behandlungsbeginn über das potenzielle Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft informiert werden.

#### Fehlgeburten

Die Häufigkeit von Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Patientinnen, die sich einer Stimulationsbehandlung oder einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, höher als nach einer natürlichen Empfängnis.

# Ektope Schwangerschaften

Bei Frauen mit Eileitererkrankungen in der Anamnese besteht das Risiko einer ektopen Schwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Konzeption oder durch Fertilitätsbehandlungen eingetreten ist. Die Häufigkeit einer ektopen Schwangerschaft nach Anwendung einer Technik der assistierten Reproduktion ist höher als in der Allgemeinbevölkerung.

#### Neoplasien der Fortpflanzungsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Infertilitätsbehandlung unterzogen haben, wurde von gutartigen wie auch von bösartigen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Bisher konnte noch nicht geklärt werden, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei unfruchtbaren Frauen erhöht.

#### Kongenitale Missbildungen

Die Häufigkeit kongenitaler Missbildungen nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion könnte etwas höher liegen als nach spontaner Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf eine unterschiedliche Vorbelastung der Eltern (z. B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

# Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder bei Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie eine eigene oder

familiäre Anamnese, kann eine Gonadotropinbehandlung das Risiko einer Verschlechterung bzw. des Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Patientinnen muss der Nutzen einer Gonadotropinbehandlung genau gegen das Risiko abgewogen werden. Eine Schwangerschaft bzw. ein OHSS bergen jedoch bereits an sich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit Follitropin alfa/hCG nicht an. Follitropin alfa sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Es wird empfohlen, 4 bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung als Teil der Beurteilung des Ansprechens eine Spermauntersuchung durchzuführen.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

# 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit anderen Arzneimitteln zur ovariellen Stimulation (z. B. hCG, Clomifencitrat) kann die follikuläre Reaktion verstärken, wohingegen bei gleichzeitiger Anwendung eines GnRH-Agonisten oder -Antagonisten zur hypophysären Desensibilisierung eine höhere Dosis von Follitropin alfa erforderlich sein kann, um eine adäquate ovarielle Reaktion zu erzielen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher bei einer Follitropin-alfa-Therapie nicht beobachtet.

# 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Follitropin alfa während einer Schwangerschaft. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Follitropin alfa hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von Follitropin alfa auszuschließen.

#### Stillzeit

Follitropin alfa ist während der Stillzeit nicht indiziert.

#### Fertilität

Follitropin alfa ist zur Anwendung bei Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

# 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Follitropin alfa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

# 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Ovarialzysten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle).

Häufig wurde über ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) leichten oder mittleren Schweregrades berichtet, das als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses anzusehen ist. Ein schweres OHSS tritt gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten kann es zu einer Thromboembolie kommen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit nach der folgenden Konvention aufgeführt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) Häufig ( $\geq 1/100$ , < 1/10) Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100) Selten ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) Sehr selten (< 1/10.000)

# Behandlung von Frauen

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

<u>Gefäßerkrankungen</u>

Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von einem

OHSS)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit,

Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

Häufig: Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen

Symptomatik)

Gelegentlich: Schweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) (siehe

Abschnitt 4.4)

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

#### Behandlung von Männern

# Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

**Untersuchungen** 

Häufig: Gewichtszunahme

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Follitropin alfa sind nicht bekannt, es besteht jedoch die Möglichkeit des Auftretens eines OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

# 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA05

Bemfola ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a> verfügbar.

# Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Frauen besteht die Hauptwirkung von parenteral appliziertem FSH in der Entwicklung reifer Graafscher Follikel. Bei anovulatorischen Frauen ist das Ziel der Behandlung mit Follitropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem die Eizelle nach Verabreichung von hCG freigesetzt wird.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

In klinischen Studien wurden Patientinnen mit schwerem FSH- und LH-Mangel durch endogene LH-Serumspiegel von < 1,2 I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (siehe untenstehende Tabelle 1) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war Follitropin alfa wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten.

Bei Anwendung von Follitropin alfa im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

Tabelle 1: Ergebnisse von Studie GF 8407 (randomisierte Studie im Parallelgruppendesign zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken)

	Follitropin alfa	urinäres FSH
	(n = 130)	(n = 116)
Anzahl der gewonnenen Eizellen	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Benötigte Tage für FSH-Stimulation	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Erforderliche FSH-Gesamtdosis (Anzahl an FSH 75 I.E. Ampullen)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen (%)	56,2	85,3

Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen waren für alle aufgelisteten Kriterien statistisch signifikant (p < 0.05).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

Bei Männern mit FSH-Mangel induziert Follitropin alfa bei gleichzeitiger Anwendung von hCG über mindestens 4 Monate hinweg die Spermatogenese.

# 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von etwa 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1 Tag aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 10 l, die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Stunde. Ein Achtel der eingesetzten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 70 %. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert, und der Steady-State wird nach 3 - 4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert ist, stimuliert Follitropin alfa trotz LH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze nachweislich wirksam die Follikelentwicklung und Steroidgenese.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche sich zusätzlich zu den bereits in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnten Eigenschaften ergeben würden.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Ratten beobachtet, denen über einen längeren Zeitraum pharmakologische Dosen von Follitropin alfa (≥ 40 I.E./kg/Tag) verabreicht wurden.

Bei Gabe von hohen Dosen (≥ 5 I.E./kg/Tag) verursachte Follitropin alfa eine Abnahme der Anzahl lebensfähiger Föten, ohne dabei teratogen zu sein, sowie eine Wehenanomalie, ähnlich wie sie auch nach Gabe von urinärem humanen Menopausengonadotropin (hMG) beobachtet wurde. Da die Anwendung von Follitropin alfa in der Schwangerschaft jedoch nicht indiziert ist, sind diese Daten von untergeordneter klinischer Bedeutung.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 188
Sucrose
Methionin
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Öffnung sollte das Arzneimittel sofort injiziert werden.

# 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Dauer der Haltbarkeit aus dem Kühlschrank genommen und ohne erneute Kühlung bis zu 3 Monate bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ist das Arzneimittel nach 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,5 ml Patrone (Glas Typ I), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer Aluminium Bördelkappe mit Gummieinsatz, vormontiert in einem Fertigpen.

Jede Patrone enthält 0,25 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen von 1, 5 und 10 Fertigpens, inklusive einer Injektionsnadel zum einmaligen Gebrauch und einem Alkoholtupfer pro Fertigpen. Zur Verabreichung werden zusammen mit dem Pen eine Nadel und ein Alkoholtupfer verwendet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

# 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bemfola 150 I.E./0,25 ml (11 Mikrogramm/0,25 ml) ist so konstruiert, dass die Patrone nicht entnommen werden kann.

Der benutzte Pen und die Injektionsnadel sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Für Hinweise zum Gebrauch des Fertigpens Packungsbeilage beachten.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

# 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2014 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

# 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> verfügbar.

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 225 I.E./0,375 ml Injektionslösung im Fertigpen

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entsprechend 44 Mikrogramm) Follitropin alfa\*. Ein Fertigpen enthält 225 I.E. (entsprechend 16,5 Mikrogramm) in 0,375 ml Lösung.

\* rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (r-hFSH), mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,7 - 7,3.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

- Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom, PCOS) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben
- Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion, wie *In-vitro*-Fertilisation (IVF), Intratubarem Gametentransfer (GIFT) oder Intratubarem Zygotentransfer (ZIFT) unterziehen
- Follitropin alfa wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert

# Erwachsene Männer

• Follitropin alfa wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Die Patienten sind mit der korrekten Anzahl Pens für das geplante Behandlungsschema zu versorgen und in der Anwendung der richtigen Injektionstechnik zu schulen.

# **Dosierung**

Die Dosisempfehlungen für Follitropin alfa entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen zu Follitropin alfa zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von Follitropin alfa zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

#### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

Follitropin alfa wird über einen bestimmten Zeitraum täglich injiziert. Bei Frauen mit Menstruation sollte die Behandlung innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen.

Üblicherweise wird die Therapie mit 75 - 150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis kann um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert werden, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich ist. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und/oder durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann. Die maximale Tagesdosis liegt üblicherweise bei Gaben von bis zu 225 I.E. FSH. Falls nach 4-wöchiger Behandlung kein Erfolg zu verzeichnen ist, sollte die Stimulation in diesem Zyklus abgebrochen und die Patientin weiteren Untersuchungen unterzogen werden; anschließend kann ein neuer Zyklus mit höherer Anfangsdosierung als im abgebrochenen Zyklus begonnen werden.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5.000 - 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der hCG-Injektion und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden.

Bei überschießender ovarieller Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

Stimulationstherapie zur Erreichung einer mehrfachen Follikelreifung bei Frauen vor einer In-vitro-Fertilisation oder einer anderen Methoden der assistierten Reproduktion

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 - 225 I.E. Follitropin alfa. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring des Serum-Estrogenspiegels und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG einmalig 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion verabreicht.

Eine gängige Behandlung zur Unterdrückung des endogenen LH-Peaks und zur Kontrolle der tonischen LH-Werte ist die Downregulation mit einem Agonisten oder einem Antagonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Bei einer Downregulation wird mit der Anwendung von Follitropin alfa üblicherweise etwa 2 Wochen nach Beginn der Agonist-Verabreichung begonnen. Die Behandlung mit beiden Präparaten wird fortgeführt, bis eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt ist. Beispielsweise werden nach einer zweiwöchigen Vorbehandlung mit einem Agonisten während der ersten 7 Tage 150 - 225 I.E. Follitropin alfa pro Tag verabreicht. Danach wird die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst.

Die Erfahrungen mit IVF zeigen, dass im Allgemeinen die Erfolgschancen der Behandlung während der ersten 4 Behandlungsversuche stabil bleiben und danach allmählich abnehmen.

# Frauen mit Anovulation aufgrund eines schweren LH- und FSH-Mangels

Bei Frauen mit LH- und FSH-Mangel (hypogonadotropem Hypogonadismus) ist das Ziel der Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit Lutropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) die Eizelle freigesetzt wird. Follitropin alfa muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Da diese Patientinnen amenorrhoisch sind und ihre endogene Estrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Üblicherweise wird die Therapie mit täglich 75 I.E. Lutropin alfa und 75 - 150 I.E. FSH begonnen. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann.

Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung vorzugsweise in Intervallen von 7 - 14 Tagen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa- und Lutropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Alternativ kann eine IUI durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus-luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

# Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

Follitropin alfa sollte über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten dreimal pro Woche in einer Dosis von 150 I.E. zusammen mit hCG angewendet werden. Wenn der Patient nach dieser Zeit keine erwünschte Reaktion zeigt, kann die Kombinationstherapie fortgesetzt werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Behandlung von 18 Monaten und länger erforderlich sein kann, um die Spermatogenese zu induzieren.

# Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Follitropin alfa bei älteren Patienten ist nicht erwiesen.

# Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Follitropin alfa bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht erwiesen.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei Kindern und Jugendlichen.

# Art der Anwendung

Bemfola wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von Bemfola muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nur solche Patienten sollten sich Bemfola selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Da der Bemfola-Fertigpen mit einer Einzeldosis-Patrone für nur eine Injektion vorgesehen ist, sollten die Patienten klare Anweisungen erhalten, um eine falsche Anwendung der zur einmaligen Anwendung vorgesehenen Darreichungsform zu vermeiden.

Anweisungen zur Verabreichung mit dem Fertigpen, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom

Follitropin alfa darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie zum Beispiel bei:

- primärer Ovarialinsuffizienz
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- primärer testikulärer Insuffizienz

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

# Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des angewendeten Produkts genau dokumentiert werden.

Follitropin alfa ist eine stark wirkende gonadotrope Substanz, die leichte bis schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Sie darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit Fertilitätsproblemen und deren Behandlung umfassend vertraut sind.

Die Gonadotropintherapie erfordert einen gewissen zeitlichen Aufwand von Ärzten und medizinischem Fachpersonal sowie die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Einrichtungen zum Zyklus-Monitoring. Ein sicherer und wirksamer Einsatz von Follitropin alfa erfordert die Überwachung der ovariellen Reaktion der Frauen mittels Ultraschall, vorzugsweise in Kombination mit regelmäßigen Messungen der Estradiolwerte im Serum. Die ovarielle Reaktion verschiedener Patientinnen auf die FSH-Gabe kann zu einem gewissen Grad variieren – manche Patientinnen zeigen eine unzureichende ovarielle Reaktion auf FSH, andere eine übersteigerte Reaktion. Bei Männern wie Frauen sollte jeweils die niedrigste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

#### Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Fälle von Porphyrie in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit Follitropin alfa engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder ein erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Beenden der Behandlung erforderlich machen.

#### Behandlung von Frauen

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt werden.

Insbesondere müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Unabhängig davon, ob die Stimulation des Follikelwachstums als Behandlung der anovulatorischen Infertilität oder zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion durchgeführt wird, kann bei Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien oder eine Überstimulation auftreten. Durch Anwendung der empfohlenen Dosis von Follitropin alfa und des Behandlungsschemas sowie durch eine sorgfältige Überwachung der Therapie wird die Häufigkeit solcher Vorkommnisse minimiert. Zur exakten Interpretation der Parameter der Follikelentwicklung und Follikelreifung sollte der Arzt Erfahrung in der Interpretation der relevanten Untersuchungsergebnisse besitzen.

In klinischen Studien wurde belegt, dass die Sensitivität der Ovarien für Follitropin alfa erhöht wird, wenn es zusammen mit Lutropin alfa angewendet wird. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosis vorzugsweise in 7- bis 14-tägigen Intervallen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen.

Es wurde kein direkter Vergleich von Follitropin alfa/LH mit humanem Menopausengonadotropin (hMG) durchgeführt. Ein Vergleich mit historischen Daten zeigt, dass die unter Follitropin alfa/LH erreichte Ovulationsrate vergleichbar mit der unter hMG erreichten Ovulationsrate ist.

#### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt dies häufiger auf und bildet sich für gewöhnlich ohne Behandlung wieder zurück.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien ist ein OHSS ein Zustand, der sich mit zunehmendem Schweregrad manifestieren kann. Er umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualsteroidkonzentrationen im Serum und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten auch in den perikardialen Körperhöhlen führen kann.

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines OHSS umfassen polyzystisches Ovarialsyndrom, hohe absolute oder rasch ansteigende Estradiolspiegel im Serum (z. B. > 900 pg/ml oder > 3.300 pmol/l bei anovulatorischen Patientinnen; > 3.000 pg/ml oder > 11.000 pmol/l bei assistierter Reproduktion) und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (z. B. > 3 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  14 mm bei anovulatorischen Patientinnen;  $\geq$  20 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  12 mm bei assistierter Reproduktion).

Durch Einhaltung der empfohlenen Follitropin-alfa-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen des Estradiolspiegels empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Estradiolspiegel im Serum von > 5.500 pg/ml oder > 20.200 pmol/l und/oder insgesamt ≥ 40 Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr

zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

Bei der assistierten Reproduktion kann durch Absaugen sämtlicher Follikel vor der Ovulation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überstimulation verringert werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS klingt normalerweise spontan ab. Wenn es zu einem schweren OHSS kommt, wird empfohlen, eine ggf. noch laufende Gonadotropinbehandlung abzubrechen, die Patientin zu hospitalisieren und mit einer geeigneten Therapie gegen das OHSS zu beginnen.

#### Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die höherer Ordnung, bergen ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen.

Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird die sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion empfohlen.

Bei Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, steht das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich mit der Anzahl der übertragenen Embryonen, ihrer Qualität und dem Alter der Patientin im Zusammenhang.

Die Patientinnen müssen vor Behandlungsbeginn über das potenzielle Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft informiert werden.

# **Fehlgeburten**

Die Häufigkeit von Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Patientinnen, die sich einer Stimulationsbehandlung oder einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, höher als nach einer natürlichen Empfängnis.

# Ektope Schwangerschaften

Bei Frauen mit Eileitererkrankungen in der Anamnese besteht das Risiko einer ektopen Schwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Konzeption oder durch Fertilitätsbehandlungen eingetreten ist. Die Häufigkeit einer ektopen Schwangerschaft nach Anwendung einer Technik der assistierten Reproduktion ist höher als in der Allgemeinbevölkerung.

#### Neoplasien der Fortpflanzungsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Infertilitätsbehandlung unterzogen haben, wurde von gutartigen wie auch von bösartigen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Bisher konnte noch nicht geklärt werden, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei unfruchtbaren Frauen erhöht.

#### Kongenitale Missbildungen

Die Häufigkeit kongenitaler Missbildungen nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion könnte etwas höher liegen als nach spontaner Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf eine unterschiedliche Vorbelastung der Eltern (z. B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

# Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder bei Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie eine eigene oder

familiäre Anamnese, kann eine Gonadotropinbehandlung das Risiko einer Verschlechterung bzw. des Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Patientinnen muss der Nutzen einer Gonadotropinbehandlung genau gegen das Risiko abgewogen werden. Eine Schwangerschaft bzw. ein OHSS bergen jedoch bereits an sich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit Follitropin alfa/hCG nicht an. Follitropin alfa sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Es wird empfohlen, 4 bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung als Teil der Beurteilung des Ansprechens eine Spermauntersuchung durchzuführen.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

# 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit anderen Arzneimitteln zur ovariellen Stimulation (z. B. hCG, Clomifencitrat) kann die follikuläre Reaktion verstärken, wohingegen bei gleichzeitiger Anwendung eines GnRH-Agonisten oder -Antagonisten zur hypophysären Desensibilisierung eine höhere Dosis von Follitropin alfa erforderlich sein kann, um eine adäquate ovarielle Reaktion zu erzielen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher bei einer Follitropin-alfa-Therapie nicht beobachtet.

# 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Follitropin alfa während einer Schwangerschaft. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Follitropin alfa hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von Follitropin alfa auszuschließen.

#### Stillzeit

Follitropin alfa ist während der Stillzeit nicht indiziert.

#### Fertilität

Follitropin alfa ist zur Anwendung bei Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

# 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Follitropin alfa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Ovarialzysten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle).

Häufig wurde über ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) leichten oder mittleren Schweregrades berichtet, das als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses anzusehen ist. Ein schweres OHSS tritt gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten kann es zu einer Thromboembolie kommen (siehe Abschnitt 4.4).

# Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit nach der folgenden Konvention aufgeführt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) Häufig ( $\geq 1/100$ , < 1/10) Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100) Selten ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) Sehr selten (< 1/10.000)

# Behandlung von Frauen

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

<u>Gefäßerkrankungen</u>

Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von einem

OHSS)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit,

Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

Häufig: Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen

Symptomatik)

Gelegentlich: Schweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) (siehe

Abschnitt 4.4)

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

#### Behandlung von Männern

# Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

**Untersuchungen** 

Häufig: Gewichtszunahme

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Follitropin alfa sind nicht bekannt, es besteht jedoch die Möglichkeit des Auftretens eines OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

# 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA05

Bemfola ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a> verfügbar.

# Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Frauen besteht die Hauptwirkung von parenteral appliziertem FSH in der Entwicklung reifer Graafscher Follikel. Bei anovulatorischen Frauen ist das Ziel der Behandlung mit Follitropin alfa die

Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem die Eizelle nach Verabreichung von hCG freigesetzt wird.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

In klinischen Studien wurden Patientinnen mit schwerem FSH- und LH-Mangel durch endogene LH-Serumspiegel von < 1,2 I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (siehe untenstehende Tabelle 1) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war Follitropin alfa wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten.

Bei Anwendung von Follitropin alfa im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

Tabelle 1: Ergebnisse von Studie GF 8407 (randomisierte Studie im Parallelgruppendesign zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken)

	Follitropin alfa	urinäres FSH
	(n = 130)	(n = 116)
Anzahl der gewonnenen Eizellen	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Benötigte Tage für FSH-Stimulation	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Erforderliche FSH-Gesamtdosis (Anzahl an FSH 75 I.E. Ampullen)	$27,6 \pm 10,2$	40,7 ± 13,6
Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen (%)	56,2	85,3

Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen waren für alle aufgelisteten Kriterien statistisch signifikant (p < 0.05).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

Bei Männern mit FSH-Mangel induziert Follitropin alfa bei gleichzeitiger Anwendung von hCG über mindestens 4 Monate hinweg die Spermatogenese.

# 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von etwa 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1 Tag aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 10 l, die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Stunde. Ein Achtel der eingesetzten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 70 %. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert, und der Steady-State wird nach 3 - 4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert ist, stimuliert Follitropin alfa trotz LH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze nachweislich wirksam die Follikelentwicklung und Steroidgenese.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche sich zusätzlich zu den bereits in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnten Eigenschaften ergeben würden.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Ratten beobachtet, denen über einen längeren Zeitraum pharmakologische Dosen von Follitropin alfa (≥ 40 I.E./kg/Tag) verabreicht wurden.

Bei Gabe von hohen Dosen (≥ 5 I.E./kg/Tag) verursachte Follitropin alfa eine Abnahme der Anzahl lebensfähiger Föten, ohne dabei teratogen zu sein, sowie eine Wehenanomalie, ähnlich wie sie auch nach Gabe von urinärem humanen Menopausengonadotropin (hMG) beobachtet wurde. Da die Anwendung von Follitropin alfa in der Schwangerschaft jedoch nicht indiziert ist, sind diese Daten von untergeordneter klinischer Bedeutung.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

# 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 188
Sucrose
Methionin
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Öffnung sollte das Arzneimittel sofort injiziert werden.

# 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Dauer der Haltbarkeit aus dem Kühlschrank genommen und ohne erneute Kühlung bis zu 3 Monate bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ist das Arzneimittel nach 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,5 ml Patrone (Glas Typ I), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer Aluminium Bördelkappe mit Gummieinsatz, vormontiert in einem Fertigpen.

Jede Patrone enthält 0,375 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen von 1, 5 und 10 Fertigpens, inklusive einer Injektionsnadel zum einmaligen Gebrauch und einem Alkoholtupfer pro Fertigpen. Zur Verabreichung werden zusammen mit dem Pen eine Nadel und ein Alkoholtupfer verwendet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

# 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bemfola 225 I.E./0,375 ml (16,5 Mikrogramm/0,375 ml) ist so konstruiert, dass die Patrone nicht entnommen werden kann.

Der benutzte Pen und die Injektionsnadel sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Für Hinweise zum Gebrauch des Fertigpens Packungsbeilage beachten.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

# 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2014 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

# 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> verfügbar.

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 300 I.E./0,50 ml Injektionslösung im Fertigpen

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entsprechend 44 Mikrogramm) Follitropin alfa\*. Ein Fertigpen enthält 300 I.E. (entsprechend 22 Mikrogramm) in 0,50 ml Lösung.

\* rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (r-hFSH), mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,7 - 7,3.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

- Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom, PCOS) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben
- Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion, wie *In-vitro*-Fertilisation (IVF), Intratubarem Gametentransfer (GIFT) oder Intratubarem Zygotentransfer (ZIFT) unterziehen
- Follitropin alfa wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert

### Erwachsene Männer

 Follitropin alfa wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei M\u00e4nnern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Die Patienten sind mit der korrekten Anzahl Pens für das geplante Behandlungsschema zu versorgen und in der Anwendung der richtigen Injektionstechnik zu schulen.

### **Dosierung**

Die Dosisempfehlungen für Follitropin alfa entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen zu Follitropin alfa zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von Follitropin alfa zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

#### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

Follitropin alfa wird über einen bestimmten Zeitraum täglich injiziert. Bei Frauen mit Menstruation sollte die Behandlung innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen.

Üblicherweise wird die Therapie mit 75 - 150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis kann um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert werden, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich ist. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und/oder durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann. Die maximale Tagesdosis liegt üblicherweise bei Gaben von bis zu 225 I.E. FSH. Falls nach 4-wöchiger Behandlung kein Erfolg zu verzeichnen ist, sollte die Stimulation in diesem Zyklus abgebrochen und die Patientin weiteren Untersuchungen unterzogen werden; anschließend kann ein neuer Zyklus mit höherer Anfangsdosierung als im abgebrochenen Zyklus begonnen werden.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5.000 - 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der hCG-Injektion und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden.

Bei überschießender ovarieller Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

Stimulationstherapie zur Erreichung einer mehrfachen Follikelreifung bei Frauen vor einer In-vitro-Fertilisation oder einer anderen Methoden der assistierten Reproduktion

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 - 225 I.E. Follitropin alfa. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring des Serum-Estrogenspiegels und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG einmalig 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion verabreicht.

Eine gängige Behandlung zur Unterdrückung des endogenen LH-Peaks und zur Kontrolle der tonischen LH-Werte ist die Downregulation mit einem Agonisten oder einem Antagonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Bei einer Downregulation wird mit der Anwendung von Follitropin alfa üblicherweise etwa 2 Wochen nach Beginn der Agonist-Verabreichung begonnen. Die Behandlung mit beiden Präparaten wird fortgeführt, bis eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt ist. Beispielsweise werden nach einer zweiwöchigen Vorbehandlung mit einem Agonisten während der ersten 7 Tage 150 - 225 I.E. Follitropin alfa pro Tag verabreicht. Danach wird die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst.

Die Erfahrungen mit IVF zeigen, dass im Allgemeinen die Erfolgschancen der Behandlung während der ersten 4 Behandlungsversuche stabil bleiben und danach allmählich abnehmen.

# Frauen mit Anovulation aufgrund eines schweren LH- und FSH-Mangels

Bei Frauen mit LH- und FSH-Mangel (hypogonadotropem Hypogonadismus) ist das Ziel der Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit Lutropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) die Eizelle freigesetzt wird. Follitropin alfa muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Da diese Patientinnen amenorrhoisch sind und ihre endogene Estrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Üblicherweise wird die Therapie mit täglich 75 I.E. Lutropin alfa und 75 - 150 I.E. FSH begonnen. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann.

Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung vorzugsweise in Intervallen von 7 - 14 Tagen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa- und Lutropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Alternativ kann eine IUI durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus-luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

# Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

Follitropin alfa sollte über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten dreimal pro Woche in einer Dosis von 150 I.E. zusammen mit hCG angewendet werden. Wenn der Patient nach dieser Zeit keine erwünschte Reaktion zeigt, kann die Kombinationstherapie fortgesetzt werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Behandlung von 18 Monaten und länger erforderlich sein kann, um die Spermatogenese zu induzieren.

# Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Follitropin alfa bei älteren Patienten ist nicht erwiesen.

# Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Follitropin alfa bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht erwiesen.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei Kindern und Jugendlichen.

# Art der Anwendung

Bemfola wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von Bemfola muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nur solche Patienten sollten sich Bemfola selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Da der Bemfola-Fertigpen mit einer Einzeldosis-Patrone für nur eine Injektion vorgesehen ist, sollten die Patienten klare Anweisungen erhalten, um eine falsche Anwendung der zur einmaligen Anwendung vorgesehenen Darreichungsform zu vermeiden.

Anweisungen zur Verabreichung mit dem Fertigpen, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom

Follitropin alfa darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie zum Beispiel bei:

- primärer Ovarialinsuffizienz
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- primärer testikulärer Insuffizienz

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

# Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des angewendeten Produkts genau dokumentiert werden.

Follitropin alfa ist eine stark wirkende gonadotrope Substanz, die leichte bis schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Sie darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit Fertilitätsproblemen und deren Behandlung umfassend vertraut sind.

Die Gonadotropintherapie erfordert einen gewissen zeitlichen Aufwand von Ärzten und medizinischem Fachpersonal sowie die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Einrichtungen zum Zyklus-Monitoring. Ein sicherer und wirksamer Einsatz von Follitropin alfa erfordert die Überwachung der ovariellen Reaktion der Frauen mittels Ultraschall, vorzugsweise in Kombination mit regelmäßigen Messungen der Estradiolwerte im Serum. Die ovarielle Reaktion verschiedener Patientinnen auf die FSH-Gabe kann zu einem gewissen Grad variieren – manche Patientinnen zeigen eine unzureichende ovarielle Reaktion auf FSH, andere eine übersteigerte Reaktion. Bei Männern wie Frauen sollte jeweils die niedrigste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

#### Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Fälle von Porphyrie in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit Follitropin alfa engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder ein erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Beenden der Behandlung erforderlich machen.

#### Behandlung von Frauen

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt werden.

Insbesondere müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Unabhängig davon, ob die Stimulation des Follikelwachstums als Behandlung der anovulatorischen Infertilität oder zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion durchgeführt wird, kann bei Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien oder eine Überstimulation auftreten. Durch Anwendung der empfohlenen Dosis von Follitropin alfa und des Behandlungsschemas sowie durch eine sorgfältige Überwachung der Therapie wird die Häufigkeit solcher Vorkommnisse minimiert. Zur exakten Interpretation der Parameter der Follikelentwicklung und Follikelreifung sollte der Arzt Erfahrung in der Interpretation der relevanten Untersuchungsergebnisse besitzen.

In klinischen Studien wurde belegt, dass die Sensitivität der Ovarien für Follitropin alfa erhöht wird, wenn es zusammen mit Lutropin alfa angewendet wird. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosis vorzugsweise in 7- bis 14-tägigen Intervallen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen.

Es wurde kein direkter Vergleich von Follitropin alfa/LH mit humanem Menopausengonadotropin (hMG) durchgeführt. Ein Vergleich mit historischen Daten zeigt, dass die unter Follitropin alfa/LH erreichte Ovulationsrate vergleichbar mit der unter hMG erreichten Ovulationsrate ist.

#### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt dies häufiger auf und bildet sich für gewöhnlich ohne Behandlung wieder zurück.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien ist ein OHSS ein Zustand, der sich mit zunehmendem Schweregrad manifestieren kann. Er umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualsteroidkonzentrationen im Serum und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten auch in den perikardialen Körperhöhlen führen kann.

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines OHSS umfassen polyzystisches Ovarialsyndrom, hohe absolute oder rasch ansteigende Estradiolspiegel im Serum (z. B. > 900 pg/ml oder > 3.300 pmol/l bei anovulatorischen Patientinnen; > 3.000 pg/ml oder > 11.000 pmol/l bei assistierter Reproduktion) und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (z. B. > 3 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  14 mm bei anovulatorischen Patientinnen;  $\geq$  20 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  12 mm bei assistierter Reproduktion).

Durch Einhaltung der empfohlenen Follitropin-alfa-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen des Estradiolspiegels empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Estradiolspiegel im Serum von > 5.500 pg/ml oder > 20.200 pmol/l und/oder insgesamt ≥ 40 Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr

zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

Bei der assistierten Reproduktion kann durch Absaugen sämtlicher Follikel vor der Ovulation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überstimulation verringert werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS klingt normalerweise spontan ab. Wenn es zu einem schweren OHSS kommt, wird empfohlen, eine ggf. noch laufende Gonadotropinbehandlung abzubrechen, die Patientin zu hospitalisieren und mit einer geeigneten Therapie gegen das OHSS zu beginnen.

#### Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die höherer Ordnung, bergen ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen.

Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird die sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion empfohlen.

Bei Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, steht das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich mit der Anzahl der übertragenen Embryonen, ihrer Qualität und dem Alter der Patientin im Zusammenhang.

Die Patientinnen müssen vor Behandlungsbeginn über das potenzielle Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft informiert werden.

# **Fehlgeburten**

Die Häufigkeit von Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Patientinnen, die sich einer Stimulationsbehandlung oder einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, höher als nach einer natürlichen Empfängnis.

# Ektope Schwangerschaften

Bei Frauen mit Eileitererkrankungen in der Anamnese besteht das Risiko einer ektopen Schwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Konzeption oder durch Fertilitätsbehandlungen eingetreten ist. Die Häufigkeit einer ektopen Schwangerschaft nach Anwendung einer Technik der assistierten Reproduktion ist höher als in der Allgemeinbevölkerung.

#### Neoplasien der Fortpflanzungsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Infertilitätsbehandlung unterzogen haben, wurde von gutartigen wie auch von bösartigen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Bisher konnte noch nicht geklärt werden, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei unfruchtbaren Frauen erhöht.

#### Kongenitale Missbildungen

Die Häufigkeit kongenitaler Missbildungen nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion könnte etwas höher liegen als nach spontaner Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf eine unterschiedliche Vorbelastung der Eltern (z. B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

# Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder bei Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie eine eigene oder

familiäre Anamnese, kann eine Gonadotropinbehandlung das Risiko einer Verschlechterung bzw. des Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Patientinnen muss der Nutzen einer Gonadotropinbehandlung genau gegen das Risiko abgewogen werden. Eine Schwangerschaft bzw. ein OHSS bergen jedoch bereits an sich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit Follitropin alfa/hCG nicht an. Follitropin alfa sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Es wird empfohlen, 4 bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung als Teil der Beurteilung des Ansprechens eine Spermauntersuchung durchzuführen.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

# 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit anderen Arzneimitteln zur ovariellen Stimulation (z. B. hCG, Clomifencitrat) kann die follikuläre Reaktion verstärken, wohingegen bei gleichzeitiger Anwendung eines GnRH-Agonisten oder -Antagonisten zur hypophysären Desensibilisierung eine höhere Dosis von Follitropin alfa erforderlich sein kann, um eine adäquate ovarielle Reaktion zu erzielen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher bei einer Follitropin-alfa-Therapie nicht beobachtet.

# 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Follitropin alfa während einer Schwangerschaft. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Follitropin alfa hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von Follitropin alfa auszuschließen.

#### Stillzeit

Follitropin alfa ist während der Stillzeit nicht indiziert.

#### Fertilität

Follitropin alfa ist zur Anwendung bei Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

# 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Follitropin alfa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

# 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Ovarialzysten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle).

Häufig wurde über ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) leichten oder mittleren Schweregrades berichtet, das als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses anzusehen ist. Ein schweres OHSS tritt gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten kann es zu einer Thromboembolie kommen (siehe Abschnitt 4.4).

# Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit nach der folgenden Konvention aufgeführt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) Häufig ( $\geq 1/100$ , < 1/10) Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100) Selten ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) Sehr selten (< 1/10.000)

# Behandlung von Frauen

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

<u>Gefäßerkrankungen</u>

Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von einem

OHSS)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit,

Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

Häufig: Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen

Symptomatik)

Gelegentlich: Schweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) (siehe

Abschnitt 4.4)

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

#### Behandlung von Männern

# Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

**Untersuchungen** 

Häufig: Gewichtszunahme

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Follitropin alfa sind nicht bekannt, es besteht jedoch die Möglichkeit des Auftretens eines OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

# 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA05

Bemfola ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a> verfügbar.

# Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Frauen besteht die Hauptwirkung von parenteral appliziertem FSH in der Entwicklung reifer Graafscher Follikel. Bei anovulatorischen Frauen ist das Ziel der Behandlung mit Follitropin alfa die

Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem die Eizelle nach Verabreichung von hCG freigesetzt wird.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

In klinischen Studien wurden Patientinnen mit schwerem FSH- und LH-Mangel durch endogene LH-Serumspiegel von < 1,2 I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (siehe untenstehende Tabelle 1) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war Follitropin alfa wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten.

Bei Anwendung von Follitropin alfa im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

Tabelle 1: Ergebnisse von Studie GF 8407 (randomisierte Studie im Parallelgruppendesign zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken)

	Follitropin alfa	urinäres FSH
	(n = 130)	(n = 116)
Anzahl der gewonnenen Eizellen	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Benötigte Tage für FSH-Stimulation	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Erforderliche FSH-Gesamtdosis (Anzahl an FSH 75 I.E. Ampullen)	$27,6 \pm 10,2$	40,7 ± 13,6
Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen (%)	56,2	85,3

Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen waren für alle aufgelisteten Kriterien statistisch signifikant (p < 0.05).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

Bei Männern mit FSH-Mangel induziert Follitropin alfa bei gleichzeitiger Anwendung von hCG über mindestens 4 Monate hinweg die Spermatogenese.

# 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von etwa 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1 Tag aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 10 l, die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Stunde. Ein Achtel der eingesetzten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 70 %. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert, und der Steady-State wird nach 3 - 4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert ist, stimuliert Follitropin alfa trotz LH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze nachweislich wirksam die Follikelentwicklung und Steroidgenese.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche sich zusätzlich zu den bereits in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnten Eigenschaften ergeben würden.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Ratten beobachtet, denen über einen längeren Zeitraum pharmakologische Dosen von Follitropin alfa (≥ 40 I.E./kg/Tag) verabreicht wurden.

Bei Gabe von hohen Dosen (≥ 5 I.E./kg/Tag) verursachte Follitropin alfa eine Abnahme der Anzahl lebensfähiger Föten, ohne dabei teratogen zu sein, sowie eine Wehenanomalie, ähnlich wie sie auch nach Gabe von urinärem humanen Menopausengonadotropin (hMG) beobachtet wurde. Da die Anwendung von Follitropin alfa in der Schwangerschaft jedoch nicht indiziert ist, sind diese Daten von untergeordneter klinischer Bedeutung.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

# 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 188
Sucrose
Methionin
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Öffnung sollte das Arzneimittel sofort injiziert werden.

# 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Dauer der Haltbarkeit aus dem Kühlschrank genommen und ohne erneute Kühlung bis zu 3 Monate bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ist das Arzneimittel nach 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,5 ml Patrone (Glas Typ I), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer Aluminium Bördelkappe mit Gummieinsatz, vormontiert in einem Fertigpen.

Jede Patrone enthält 0,50 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen von 1, 5 und 10 Fertigpens, inklusive einer Injektionsnadel zum einmaligen Gebrauch und einem Alkoholtupfer pro Fertigpen. Zur Verabreichung werden zusammen mit dem Pen eine Nadel und ein Alkoholtupfer verwendet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

# 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bemfola 300 I.E./0,50 ml (22 Mikrogramm/0,50 ml) ist so konstruiert, dass die Patrone nicht entnommen werden kann.

Der benutzte Pen und die Injektionsnadel sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Für Hinweise zum Gebrauch des Fertigpens Packungsbeilage beachten.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

# 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2014 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

# 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> verfügbar.

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung im Fertigpen

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entsprechend 44 Mikrogramm) Follitropin alfa\*. Ein Fertigpen enthält 450 I.E. (entsprechend 33 Mikrogramm) in 0,75 ml Lösung.

\* rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (r-hFSH), mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,7 - 7,3.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

# 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

- Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom, PCOS) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben
- Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion, wie *In-vitro*-Fertilisation (IVF), Intratubarem Gametentransfer (GIFT) oder Intratubarem Zygotentransfer (ZIFT) unterziehen
- Follitropin alfa wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert

#### Erwachsene Männer

• Follitropin alfa wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Die Patienten sind mit der korrekten Anzahl Pens für das geplante Behandlungsschema zu versorgen und in der Anwendung der richtigen Injektionstechnik zu schulen.

# **Dosierung**

Die Dosisempfehlungen für Follitropin alfa entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen zu Follitropin alfa zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von Follitropin alfa zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

#### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

Follitropin alfa wird über einen bestimmten Zeitraum täglich injiziert. Bei Frauen mit Menstruation sollte die Behandlung innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen.

Üblicherweise wird die Therapie mit 75 - 150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis kann um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert werden, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich ist. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und/oder durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann. Die maximale Tagesdosis liegt üblicherweise bei Gaben von bis zu 225 I.E. FSH. Falls nach 4-wöchiger Behandlung kein Erfolg zu verzeichnen ist, sollte die Stimulation in diesem Zyklus abgebrochen und die Patientin weiteren Untersuchungen unterzogen werden; anschließend kann ein neuer Zyklus mit höherer Anfangsdosierung als im abgebrochenen Zyklus begonnen werden.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5.000 - 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der hCG-Injektion und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden.

Bei überschießender ovarieller Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

Stimulationstherapie zur Erreichung einer mehrfachen Follikelreifung bei Frauen vor einer In-vitro-Fertilisation oder einer anderen Methoden der assistierten Reproduktion

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 - 225 I.E. Follitropin alfa. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring des Serum-Estrogenspiegels und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG einmalig 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion verabreicht.

Eine gängige Behandlung zur Unterdrückung des endogenen LH-Peaks und zur Kontrolle der tonischen LH-Werte ist die Downregulation mit einem Agonisten oder einem Antagonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Bei einer Downregulation wird mit der Anwendung von Follitropin alfa üblicherweise etwa 2 Wochen nach Beginn der Agonist-Verabreichung begonnen. Die Behandlung mit beiden Präparaten wird fortgeführt, bis eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt ist. Beispielsweise werden nach einer zweiwöchigen Vorbehandlung mit einem Agonisten während der ersten 7 Tage 150 - 225 I.E. Follitropin alfa pro Tag verabreicht. Danach wird die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst.

Die Erfahrungen mit IVF zeigen, dass im Allgemeinen die Erfolgschancen der Behandlung während der ersten 4 Behandlungsversuche stabil bleiben und danach allmählich abnehmen.

# Frauen mit Anovulation aufgrund eines schweren LH- und FSH-Mangels

Bei Frauen mit LH- und FSH-Mangel (hypogonadotropem Hypogonadismus) ist das Ziel der Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit Lutropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) die Eizelle freigesetzt wird. Follitropin alfa muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Da diese Patientinnen amenorrhoisch sind und ihre endogene Estrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Üblicherweise wird die Therapie mit täglich 75 I.E. Lutropin alfa und 75 - 150 I.E. FSH begonnen. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messungen des Estrogenspiegels beurteilt werden kann.

Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung vorzugsweise in Intervallen von 7 - 14 Tagen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 - 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa- und Lutropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Alternativ kann eine IUI durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus-luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis als im vorherigen Zyklus wieder aufgenommen werden.

# Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

Follitropin alfa sollte über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten dreimal pro Woche in einer Dosis von 150 I.E. zusammen mit hCG angewendet werden. Wenn der Patient nach dieser Zeit keine erwünschte Reaktion zeigt, kann die Kombinationstherapie fortgesetzt werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Behandlung von 18 Monaten und länger erforderlich sein kann, um die Spermatogenese zu induzieren.

# Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Follitropin alfa bei älteren Patienten ist nicht erwiesen.

# Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Follitropin alfa bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht erwiesen.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Follitropin alfa bei Kindern und Jugendlichen.

# Art der Anwendung

Bemfola wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von Bemfola muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nur solche Patienten sollten sich Bemfola selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Da der Bemfola-Fertigpen mit einer Einzeldosis-Patrone für nur eine Injektion vorgesehen ist, sollten die Patienten klare Anweisungen erhalten, um eine falsche Anwendung der zur einmaligen Anwendung vorgesehenen Darreichungsform zu vermeiden.

Anweisungen zur Verabreichung mit dem Fertigpen, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom

Follitropin alfa darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie zum Beispiel bei:

- primärer Ovarialinsuffizienz
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- primärer testikulärer Insuffizienz

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

# Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des angewendeten Produkts genau dokumentiert werden.

Follitropin alfa ist eine stark wirkende gonadotrope Substanz, die leichte bis schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Sie darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit Fertilitätsproblemen und deren Behandlung umfassend vertraut sind.

Die Gonadotropintherapie erfordert einen gewissen zeitlichen Aufwand von Ärzten und medizinischem Fachpersonal sowie die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Einrichtungen zum Zyklus-Monitoring. Ein sicherer und wirksamer Einsatz von Follitropin alfa erfordert die Überwachung der ovariellen Reaktion der Frauen mittels Ultraschall, vorzugsweise in Kombination mit regelmäßigen Messungen der Estradiolwerte im Serum. Die ovarielle Reaktion verschiedener Patientinnen auf die FSH-Gabe kann zu einem gewissen Grad variieren – manche Patientinnen zeigen eine unzureichende ovarielle Reaktion auf FSH, andere eine übersteigerte Reaktion. Bei Männern wie Frauen sollte jeweils die niedrigste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

#### Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Fälle von Porphyrie in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit Follitropin alfa engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder ein erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Beenden der Behandlung erforderlich machen.

#### Behandlung von Frauen

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt werden.

Insbesondere müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Unabhängig davon, ob die Stimulation des Follikelwachstums als Behandlung der anovulatorischen Infertilität oder zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion durchgeführt wird, kann bei Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien oder eine Überstimulation auftreten. Durch Anwendung der empfohlenen Dosis von Follitropin alfa und des Behandlungsschemas sowie durch eine sorgfältige Überwachung der Therapie wird die Häufigkeit solcher Vorkommnisse minimiert. Zur exakten Interpretation der Parameter der Follikelentwicklung und Follikelreifung sollte der Arzt Erfahrung in der Interpretation der relevanten Untersuchungsergebnisse besitzen.

In klinischen Studien wurde belegt, dass die Sensitivität der Ovarien für Follitropin alfa erhöht wird, wenn es zusammen mit Lutropin alfa angewendet wird. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosis vorzugsweise in 7- bis 14-tägigen Intervallen und in Schritten von 37,5 - 75 I.E. erfolgen.

Es wurde kein direkter Vergleich von Follitropin alfa/LH mit humanem Menopausengonadotropin (hMG) durchgeführt. Ein Vergleich mit historischen Daten zeigt, dass die unter Follitropin alfa/LH erreichte Ovulationsrate vergleichbar mit der unter hMG erreichten Ovulationsrate ist.

#### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt dies häufiger auf und bildet sich für gewöhnlich ohne Behandlung wieder zurück.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien ist ein OHSS ein Zustand, der sich mit zunehmendem Schweregrad manifestieren kann. Er umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualsteroidkonzentrationen im Serum und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten auch in den perikardialen Körperhöhlen führen kann.

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines OHSS umfassen polyzystisches Ovarialsyndrom, hohe absolute oder rasch ansteigende Estradiolspiegel im Serum (z. B. > 900 pg/ml oder > 3.300 pmol/l bei anovulatorischen Patientinnen; > 3.000 pg/ml oder > 11.000 pmol/l bei assistierter Reproduktion) und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (z. B. > 3 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  14 mm bei anovulatorischen Patientinnen;  $\geq$  20 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq$  12 mm bei assistierter Reproduktion).

Durch Einhaltung der empfohlenen Follitropin-alfa-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen des Estradiolspiegels empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Estradiolspiegel im Serum von > 5.500 pg/ml oder > 20.200 pmol/l und/oder insgesamt ≥ 40 Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr

zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

Bei der assistierten Reproduktion kann durch Absaugen sämtlicher Follikel vor der Ovulation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überstimulation verringert werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS klingt normalerweise spontan ab. Wenn es zu einem schweren OHSS kommt, wird empfohlen, eine ggf. noch laufende Gonadotropinbehandlung abzubrechen, die Patientin zu hospitalisieren und mit einer geeigneten Therapie gegen das OHSS zu beginnen.

#### Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die höherer Ordnung, bergen ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen.

Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird die sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion empfohlen.

Bei Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, steht das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich mit der Anzahl der übertragenen Embryonen, ihrer Qualität und dem Alter der Patientin im Zusammenhang.

Die Patientinnen müssen vor Behandlungsbeginn über das potenzielle Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft informiert werden.

# **Fehlgeburten**

Die Häufigkeit von Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Patientinnen, die sich einer Stimulationsbehandlung oder einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, höher als nach einer natürlichen Empfängnis.

# Ektope Schwangerschaften

Bei Frauen mit Eileitererkrankungen in der Anamnese besteht das Risiko einer ektopen Schwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Konzeption oder durch Fertilitätsbehandlungen eingetreten ist. Die Häufigkeit einer ektopen Schwangerschaft nach Anwendung einer Technik der assistierten Reproduktion ist höher als in der Allgemeinbevölkerung.

#### Neoplasien der Fortpflanzungsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Infertilitätsbehandlung unterzogen haben, wurde von gutartigen wie auch von bösartigen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Bisher konnte noch nicht geklärt werden, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei unfruchtbaren Frauen erhöht.

#### Kongenitale Missbildungen

Die Häufigkeit kongenitaler Missbildungen nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion könnte etwas höher liegen als nach spontaner Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf eine unterschiedliche Vorbelastung der Eltern (z. B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

# Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder bei Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie eine eigene oder

familiäre Anamnese, kann eine Gonadotropinbehandlung das Risiko einer Verschlechterung bzw. des Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Patientinnen muss der Nutzen einer Gonadotropinbehandlung genau gegen das Risiko abgewogen werden. Eine Schwangerschaft bzw. ein OHSS bergen jedoch bereits an sich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit Follitropin alfa/hCG nicht an. Follitropin alfa sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Es wird empfohlen, 4 bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung als Teil der Beurteilung des Ansprechens eine Spermauntersuchung durchzuführen.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

# 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit anderen Arzneimitteln zur ovariellen Stimulation (z. B. hCG, Clomifencitrat) kann die follikuläre Reaktion verstärken, wohingegen bei gleichzeitiger Anwendung eines GnRH-Agonisten oder -Antagonisten zur hypophysären Desensibilisierung eine höhere Dosis von Follitropin alfa erforderlich sein kann, um eine adäquate ovarielle Reaktion zu erzielen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher bei einer Follitropin-alfa-Therapie nicht beobachtet.

# 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Follitropin alfa während einer Schwangerschaft. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Follitropin alfa hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von Follitropin alfa auszuschließen.

#### Stillzeit

Follitropin alfa ist während der Stillzeit nicht indiziert.

#### Fertilität

Follitropin alfa ist zur Anwendung bei Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

# 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Follitropin alfa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

# 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Ovarialzysten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle).

Häufig wurde über ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) leichten oder mittleren Schweregrades berichtet, das als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses anzusehen ist. Ein schweres OHSS tritt gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten kann es zu einer Thromboembolie kommen (siehe Abschnitt 4.4).

# Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit nach der folgenden Konvention aufgeführt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) Häufig ( $\geq 1/100$ , < 1/10) Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100) Selten ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) Sehr selten (< 1/10.000)

# Behandlung von Frauen

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

<u>Gefäßerkrankungen</u>

Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von einem

OHSS)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit,

Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

Häufig: Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen

Symptomatik)

Gelegentlich: Schweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) (siehe

Abschnitt 4.4)

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

#### Behandlung von Männern

# Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich

anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss,

Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

**Untersuchungen** 

Häufig: Gewichtszunahme

# Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Follitropin alfa sind nicht bekannt, es besteht jedoch die Möglichkeit des Auftretens eines OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

# 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA05

Bemfola ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a> verfügbar.

# Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Frauen besteht die Hauptwirkung von parenteral appliziertem FSH in der Entwicklung reifer Graafscher Follikel. Bei anovulatorischen Frauen ist das Ziel der Behandlung mit Follitropin alfa die

Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem die Eizelle nach Verabreichung von hCG freigesetzt wird.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

In klinischen Studien wurden Patientinnen mit schwerem FSH- und LH-Mangel durch endogene LH-Serumspiegel von < 1,2 I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (siehe untenstehende Tabelle 1) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war Follitropin alfa wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten.

Bei Anwendung von Follitropin alfa im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

Tabelle 1: Ergebnisse von Studie GF 8407 (randomisierte Studie im Parallelgruppendesign zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Follitropin alfa im Vergleich zu urinärem FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken)

	Follitropin alfa	urinäres FSH
	(n = 130)	(n = 116)
Anzahl der gewonnenen Eizellen	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Benötigte Tage für FSH-Stimulation	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Erforderliche FSH-Gesamtdosis (Anzahl an FSH 75 I.E. Ampullen)	$27,6 \pm 10,2$	40,7 ± 13,6
Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen (%)	56,2	85,3

Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen waren für alle aufgelisteten Kriterien statistisch signifikant (p < 0.05).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

Bei Männern mit FSH-Mangel induziert Follitropin alfa bei gleichzeitiger Anwendung von hCG über mindestens 4 Monate hinweg die Spermatogenese.

# 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von etwa 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1 Tag aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 10 l, die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Stunde. Ein Achtel der eingesetzten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 70 %. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert, und der Steady-State wird nach 3 - 4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert ist, stimuliert Follitropin alfa trotz LH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze nachweislich wirksam die Follikelentwicklung und Steroidgenese.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche sich zusätzlich zu den bereits in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnten Eigenschaften ergeben würden.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Ratten beobachtet, denen über einen längeren Zeitraum pharmakologische Dosen von Follitropin alfa (≥ 40 I.E./kg/Tag) verabreicht wurden.

Bei Gabe von hohen Dosen (≥ 5 I.E./kg/Tag) verursachte Follitropin alfa eine Abnahme der Anzahl lebensfähiger Föten, ohne dabei teratogen zu sein, sowie eine Wehenanomalie, ähnlich wie sie auch nach Gabe von urinärem humanen Menopausengonadotropin (hMG) beobachtet wurde. Da die Anwendung von Follitropin alfa in der Schwangerschaft jedoch nicht indiziert ist, sind diese Daten von untergeordneter klinischer Bedeutung.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 188
Sucrose
Methionin
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Öffnung sollte das Arzneimittel sofort injiziert werden.

# 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Dauer der Haltbarkeit aus dem Kühlschrank genommen und ohne erneute Kühlung bis zu 3 Monate bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ist das Arzneimittel nach 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

# 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,5 ml Patrone (Glas Typ I), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer Aluminium Bördelkappe mit Gummieinsatz, vormontiert in einem Fertigpen.

Jede Patrone enthält 0,75 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen von 1, 5 und 10 Fertigpens, inklusive einer Injektionsnadel zum einmaligen Gebrauch und einem Alkoholtupfer pro Fertigpen. Zur Verabreichung werden zusammen mit dem Pen eine Nadel und ein Alkoholtupfer verwendet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

# 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bemfola 450 I.E./0,75 ml (33 Mikrogramm/0,75 ml) ist so konstruiert, dass die Patrone nicht entnommen werden kann.

Der benutzte Pen und die Injektionsnadel sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Für Hinweise zum Gebrauch des Fertigpens Packungsbeilage beachten.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

# 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2014 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

# 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> verfügbar.

# **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

# A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH Donaustraße 99 3400 Klosterneuburg Österreich

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

# B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

# C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

# • Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

# D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

# • Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

# ANHANG III ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

# ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### **SCHACHTEL MIT 1, 5 ODER 10 FERTIGPENS**

# 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 75 I.E./0,125 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

# 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält 75 I.E. Follitropin alfa, entsprechend 5,5 Mikrogramm in 0,125 ml. Jeder ml Lösung enthält 600 I.E., entsprechend 44 Mikrogramm.

# 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

# 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

- 1 Fertigpen
- 1 Injektionsnadel
- 1 Alkoholtupfer
- 5 Fertigpens
- 5 Injektionsnadeln
- 5 Alkoholtupfer
- 10 Fertigpens
- 10 Injektionsnadeln
- 10 Alkoholtupfer

# 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Subkutane Anwendung.

# 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

# 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwendbar bis:
9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Das ungeöffnete Arzneimittel kann innerhalb der Haltbarkeitsdauer bis zu 3 Monate lang bei Temperaturen von bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das Arzneimittel nach diesen 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.
10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19 - 21. 1103 Budapest Ungarn
12. ZULASSUNGSNUMMER(N)
EU/1/13/909/001 EU/1/13/909/006 EU/1/13/909/007
13. CHARGENBEZEICHNUNG
ChB.:
14. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig.
15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

8.

VERFALLDATUM

# 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18.</b>	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
	FORMAT

PC: SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN		
ETIKETT AUF DEM FERTIGPEN		
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG		
Bemfola 75 I.E./0,125 ml Injektion Follitropin alfa s.c.		
2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG		
3. VERFALLDATUM		
EXP		
4. CHARGENBEZEICHNUNG		
Lot		
5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN		
0,125 ml		
6. WEITERE ANGABEN		

# ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

#### SCHACHTEL MIT 1, 5 ODER 10 FERTIGPENS

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 150 I.E./0,25 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

# 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält 150 I.E. Follitropin alfa, entsprechend 11 Mikrogramm in 0,25 ml. Jeder ml Lösung enthält 600 I.E., entsprechend 44 Mikrogramm.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

# 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

- 1 Fertigpen
- 1 Injektionsnadel
- 1 Alkoholtupfer
- 5 Fertigpens
- 5 Injektionsnadeln
- 5 Alkoholtupfer
- 10 Fertigpens
- 10 Injektionsnadeln
- 10 Alkoholtupfer

# 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

# 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

# 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

9.	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
	Cühlschrank lagern. t einfrieren.
In de	er Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Tem	ungeöffnete Arzneimittel kann innerhalb der Haltbarkeitsdauer bis zu 3 Monate lang bei peraturen von bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das leimittel nach 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.
	GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE EITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON MMENDEN ABFALLMATERIALIEN
ш.	NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
Ged Gyö 1103	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest
Ged Gyö 1103 Ung	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest
Gyö 1103 Ung <b>12.</b> EU/ EU/	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest arn
Ged Gyö 1103 Ung <b>12.</b> EU/	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest arn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  2/13/909/002 2/13/909/008
Ged. Gyö 1103 Ung 12. EU/ EU/	zon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest arn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  //13/909/002 //13/909/008 //13/909/009  CHARGENBEZEICHNUNG
Ged. Gyö 1103 Ung 112. EU/ EU/	zon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest arn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  //13/909/002 //13/909/008 //13/909/009  CHARGENBEZEICHNUNG
Ged. Gyö 1103 Jng  12. EU/  EU/  EU/  EU/  Ch	zon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest arn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  //13/909/002 //13/909/008 //13/909/009  CHARGENBEZEICHNUNG
Ged. Gyö 1103 Ung 112. EU/ EU/ EU/	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest arn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  //13/909/002 //13/909/008 //13/909/009  CHARGENBEZEICHNUNG  3.:

Bemfola 150 I.E./0,25 ml

**16.** 

ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17	INDIVIDUELLE	S ERKENNUNGSMERKMAI	2D RARCODE
1/.	- 1   7   7   7   7   7   7   7   7   7	7 F.KKEININUINUTSIVIEKKIVIAI	, — ZIJ-DAKUJIJE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18.</b>	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
	FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN		
ETIKETT AUF DEM FERTIGPEN		
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG		
Bemfola 150 I.E./0,25 ml Injektion Follitropin alfa s.c.		
2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG		
3. VERFALLDATUM		
EXP		
4. CHARGENBEZEICHNUNG		
Lot		
5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN		
0,25 ml		
6. WEITERE ANGABEN		

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

#### **SCHACHTEL MIT 1, 5 ODER 10 FERTIGPENS**

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 225 I.E./0,375 ml Injektionslösung im Fertigpen

Follitropin alfa

## 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält 225 I.E. Follitropin alfa, entsprechend 16,5 Mikrogramm in 0,375 ml. Jeder ml Lösung enthält 600 I.E., entsprechend 44 Mikrogramm.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

- 1 Fertigpen
- 1 Injektionsnadel
- 1 Alkoholtupfer
- 5 Fertigpens
- 5 Injektionsnadeln
- 5 Alkoholtupfer
- 10 Fertigpens
- 10 Injektionsnadeln
- 10 Alkoholtupfer

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwendbar bis:
9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Das ungeöffnete Arzneimittel kann innerhalb der Haltbarkeitsdauer bis zu 3 Monate lang bei Temperaturen von bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das Arzneimittel nach diesen 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.
10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19 - 21. 1103 Budapest Ungarn
12. ZULASSUNGSNUMMER(N)
EU/1/13/909/003 EU/1/13/909/010 EU/1/13/909/011
13. CHARGENBEZEICHNUNG
ChB.:
14. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig.
15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

8.

VERFALLDATUM

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
	FORMAT

PC: SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN		
ETIKETT AUF DEM FERTIGPEN		
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG		
Bemfola 225 I.E./0,375 ml Injektion Follitropin alfa s.c.		
2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG		
3. VERFALLDATUM		
EXP		
4. CHARGENBEZEICHNUNG		
Lot		
5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN		
0,375 ml		
6. WEITERE ANGABEN		

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

## **SCHACHTEL MIT 1, 5 ODER 10 FERTIGPENS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 300 I.E./0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

## 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält 300 I.E. Follitropin alfa, entsprechend 22 Mikrogramm in 0,5 ml. Jeder ml Lösung enthält 600 I.E., entsprechend 44 Mikrogramm.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

- 1 Fertigpen
- 1 Injektionsnadel
- 1 Alkoholtupfer
- 5 Fertigpens
- 5 Injektionsnadeln
- 5 Alkoholtupfer
- 10 Fertigpens
- 10 Injektionsnadeln
- 10 Alkoholtupfer

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

# 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Kühlschrank lagern. cht einfrieren.  der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  s ungeöffnete Arzneimittel kann innerhalb der Haltbarkeitsdauer bis zu 3 Monate lang bei mperaturen von bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das zneimittel nach diesen 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.  GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE SEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON AMMENDEN ABFALLMATERIALIEN  NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS deon Richter Plc. ömrői út 19 - 21. 03 Budapest garn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  1/1/13/909/004 1/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG  -B.:  VERKAUFSABGRENZUNG		
cht einfrieren.  der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  s ungeöffnete Arzneimittel kann innerhalb der Haltbarkeitsdauer bis zu 3 Monate lang bei mperaturen von bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das zneimittel nach diesen 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.  GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE SEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON AMMENDEN ABFALLMATERIALIEN  NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS deon Richter Plc. ömrői út 19 - 21.  33 Budapest garn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  7/1/13/909/004  7/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG  -B.:  VERKAUFSABGRENZUNG	. <u>E</u>	SESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
s ungeöffnete Arzneimittel kann innerhalb der Haltbarkeitsdauer bis zu 3 Monate lang bei meraturen von bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das zneimittel nach diesen 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.  GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE SEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON AMMENDEN ABFALLMATERIALIEN  NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS deon Richter Ple. ömrői út 19 - 21. 03 Budapest garn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  ZULASSUNGSNUMMER(N)  CHARGENBEZEICHNUNG  -B.:		
mperaturen von bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das zneimittel nach diesen 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.  GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE SEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON AMMENDEN ABFALLMATERIALIEN  NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS deon Richter Plc. ömrői út 19 - 21.  Budapest garn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  7/1/13/909/004 7/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG  -B.:	n der (	Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
SEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON AMMENDEN ABFALLMATERIALIEN  NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS  deon Richter Plc. ömröi út 19 - 21. 03 Budapest garn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  J/1/13/909/004 J/1/13/909/012 J/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG B.:	Temper	aturen von bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das
deon Richter Plc. ömrői út 19 - 21. 03 Budapest garn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  0/1/13/909/004 0/1/13/909/012 0/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG B.:	BESEI	ΓIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
deon Richter Plc. ömrői út 19 - 21. 03 Budapest garn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  0/1/13/909/004 0/1/13/909/012 0/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG B.:		
deon Richter Plc. ömrői út 19 - 21. 03 Budapest garn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  0/1/13/909/004 0/1/13/909/012 0/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG B.:		
römrői út 19 - 21.  O3 Budapest  garn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  J/1/13/909/004  J/1/13/909/012  J/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG B.:  VERKAUFSABGRENZUNG	l. N	AME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
J/1/13/909/004 J/1/13/909/012 J/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG B.:  VERKAUFSABGRENZUNG		
J/1/13/909/012 J/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG B.:  VERKAUFSABGRENZUNG	Gyömré	Si út 19 - 21. udapest
J/1/13/909/012 J/1/13/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG B.:  VERKAUFSABGRENZUNG	Gyömre 103 B Jngarn	5i út 19 - 21. udapest
B.:  VERKAUFSABGRENZUNG	Gyömro 103 B Jngarn 2. Z	Si út 19 - 21. udapest  CULASSUNGSNUMMER(N)
B.: VERKAUFSABGRENZUNG	Gyömro 103 B Jngarn  2. Z GU/1/1: GU/1/1:	Si út 19 - 21. adapest  SULASSUNGSNUMMER(N)  8/909/004 8/909/012
VERKAUFSABGRENZUNG	GU/1/1:  GU/1/1:	Si út 19 - 21. adapest  SULASSUNGSNUMMER(N)  8/909/004 8/909/012
VERKAUFSABGRENZUNG	Gyömre 1103 B Ungarn 12. <b>Z</b> EU/1/1: EU/1/1:	Si út 19 - 21. adapest  SULASSUNGSNUMMER(N)  8/909/004 8/909/012 8/909/013
	Gyömre 103 B Jngarn 2. Z EU/1/1: EU/1/1: GU/1/1:	Si út 19 - 21. adapest  SULASSUNGSNUMMER(N)  8/909/004 8/909/012 8/909/013
	Gyömre 103 B Jngarn 2. Z CU/1/1: CU/1/1: CU/1/1:	Si út 19 - 21. adapest  SULASSUNGSNUMMER(N)  8/909/004 8/909/012 8/909/013
rschreibungspflichtig.	2. 2  EU/1/1: EU/1/1: ChB.:	Si út 19 - 21. adapest  SULASSUNGSNUMMER(N)  8/909/004 8/909/012 8/909/013  CHARGENBEZEICHNUNG
	Gyömro 1103 B: Jngarn 12. Z EU/1/1: EU/1/1: EU/1/1: ChB.:	Si út 19 - 21. Idapest  EULASSUNGSNUMMER(N)  8/909/004 8/909/012 8/909/013  EHARGENBEZEICHNUNG  EERKAUFSABGRENZUNG

Bemfola 300 I.E./0,5 ml

16.

ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17.	INDIVIDUELLES	ERKENNUNGSMERKMAI	<b>4 – 2D-BARCODE</b>
-----	---------------	-------------------	-----------------------

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18.</b>	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
	FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN		
ETIKETT AUF DEM FERTIGPEN		
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG		
Bemfola 300 I.E./0,5 ml Injektion Follitropin alfa s.c.		
2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG		
3. VERFALLDATUM		
EXP		
4. CHARGENBEZEICHNUNG		
Lot		
5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN		
0,5 ml		
6. WEITERE ANGABEN		

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

#### **SCHACHTEL MIT 1, 5 ODER 10 FERTIGPENS**

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

## 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält 450 I.E. Follitropin alfa, entsprechend 33 Mikrogramm in 0,75 ml. Jeder ml Lösung enthält 600 I.E., entsprechend 44 Mikrogramm.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

- 1 Fertigpen
- 1 Injektionsnadel
- 1 Alkoholtupfer
- 5 Fertigpens
- 5 Injektionsnadeln
- 5 Alkoholtupfer
- 10 Fertigpens
- 10 Injektionsnadeln
- 10 Alkoholtupfer

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

# 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

	DECONDEDE VODCICHTOM A CONTRIBUTE DE L'IEDEWALIDUNG
).	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
	ühlschrank lagern.
lich	t einfrieren.
ı de	r Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
)as	ungeöffnete Arzneimittel kann innerhalb der Haltbarkeitsdauer bis zu 3 Monate lang bei
	peraturen von bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das
Zľ	eimittel nach diesen 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.
	GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
ES	EITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
`A	MMENDEN ABFALLMATERIALIEN
1.	NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
ede iyö:	eon Richter Plc. nrői út 19 - 21.
ede iyö:	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest
lede lyö:	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest
Byö: 103 Jng	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest arn
rede lyö: 103 Ing:	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest
iedelyön 103 103 Jnga	con Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest mrn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  /13/909/005
edd yör 103 nga nga U/1	zon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest arn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  /13/909/005 /13/909/014
iged iyö: 103 Jng: U/: U/:	con Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest mrn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  /13/909/005
3 deddig deddig deddig dae ddig dae ddi	zon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest arn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  /13/909/005 /13/909/014
edd yöi 103 ing: U/1 U/1	zon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest urn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  /13/909/005 /13/909/014 /13/909/015  CHARGENBEZEICHNUNG
igedely visited by the second	zon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest urn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  /13/909/005 /13/909/014 /13/909/015  CHARGENBEZEICHNUNG
edeyö; 03	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest mrn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  /13/909/005 /13/909/014 /13/909/015  CHARGENBEZEICHNUNG 3.:
edd yöi 103 ing: U/1 U/1	zon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest urn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  /13/909/005 /13/909/014 /13/909/015  CHARGENBEZEICHNUNG
edd yö: 103 ng: U/: U/: U/: 1.	eon Richter Plc. mrői út 19 - 21. Budapest mrn  ZULASSUNGSNUMMER(N)  /13/909/005 /13/909/014 /13/909/015  CHARGENBEZEICHNUNG 3.:

**16.** 

ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17	INDIVIDI	IELLES	ERKENNUNGSI	MERKMAL.	- 2D-BARCODE
		1 1 1 1 1 1 1 7		VIIVIXIX   VI / X I /	— 21 <i>1</i> -13/4 IXX X 11/11/11

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18.</b>	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
	FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN		
ETIKETT AUF DEM FERTIGPEN		
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG		
Bemfola 450 I.E./0,75 ml Injektion Follitropin alfa s.c.		
2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG		
3. VERFALLDATUM		
EXP		
4. CHARGENBEZEICHNUNG		
Lot		
5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN		
0,75 ml		
6. WEITERE ANGABEN		

**B. PACKUNGSBEILAGE** 

#### Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Bemfola 75 I.E./0,125 ml Injektionslösung in einem Fertigpen Bemfola 150 I.E./0,25 ml Injektionslösung in einem Fertigpen Bemfola 225 I.E./0,375 ml Injektionslösung in einem Fertigpen Bemfola 300 I.E./0,50 ml Injektionslösung in einem Fertigpen Bemfola 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung in einem Fertigpen

## Follitropin alfa

# Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

- 1. Was ist Bemfola und wofür wird es angewendet?
- 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bemfola beachten?
- 3. Wie ist Bemfola anzuwenden?
- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- 5. Wie ist Bemfola aufzubewahren?
- 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

## 1. Was ist Bemfola und wofür wird es angewendet?

#### Was ist Bemfola?

Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Follitropin alfa, welches nahezu identisch ist mit dem natürlichen im Körper gebildeten Follikel stimulierenden Hormon (FSH). FSH ist ein Gonadotropin, d.h. es gehört zu einer Gruppe von Hormonen, die eine wichtige Rolle bei der Fruchtbarkeit und Fortpflanzung des Menschen spielen. Bei Frauen wird FSH für das Wachstum und die Reifung der Eizellen-enthaltenden Bläschen (Follikel) in den Eierstöcken benötigt. Bei Männern wird FSH für die Spermienbildung benötigt.

#### Wofür wird Bemfola angewendet?

#### Bei erwachsenen Frauen wird Bemfola angewendet:

- um die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben und auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff Clomifencitrat nicht angesprochen haben.
- um zusammen mit einem anderen Wirkstoff namens Lutropin alfa (Luteinisierendes Hormon oder LH) die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben, weil ihr Körper sehr wenig Gonadotropine (FSH und LH) produziert.
- um die Entwicklung mehrerer Follikel (Eibläschen, die je eine Eizelle enthalten) bei Frauen auszulösen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion (Verfahren, die Ihnen helfen können, schwanger zu werden), wie z. B. In-vitro-Fertilisation, Intratubarem Gametentransfer oder Intratubarer Zygotentransfer unterziehen.

#### Bei erwachsenen Männern wird Bemfola angewendet:

• um zusammen mit einem anderen Arzneimittel, humanem Choriongonadotropin (hCG), die Spermienproduktion bei Männern anzuregen, die aufgrund einer zu geringen Konzentration bestimmter Hormone unfruchtbar sind.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bemfola beachten?

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für Ihre Infertilität (Unfruchtbarkeit) oder der Ihres Partners durch einen in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arzt genau abgeklärt werden.

#### Bemfola darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Follitropin alfa, Follikel stimulierendes Hormon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein Tumor im Hypothalamus oder in der Hypophyse diagnostiziert wurde (beides sind Regionen des Gehirns).
- Als Frau:
  - wenn Sie an vergrößerten Eierstöcken oder Eierstockzysten (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke) unbekannter Ursache leiden.
  - wenn Sie vaginale Blutungen unbekannter Ursache haben.
  - wenn Sie an Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs erkrankt sind.
  - wenn Sie an einem Zustand leiden, der eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie zum Beispiel vorzeitige Wechseljahre (Ovarialinsuffizienz) oder missgebildete Fortpflanzungsorgane.

#### • Als Mann:

- wenn Sie an einer Schädigung der Hoden leiden, die nicht geheilt werden kann.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Bemfola nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

#### Porphyrie

Wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie an Porphyrie (Unfähigkeit, Porphyrine abzubauen, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann) leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung.

## Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn

- Sie bemerken, dass Ihre Haut verletzlich wird und schnell zur Blasenbildung neigt (besonders an Stellen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind) und/oder
- Sie Magen-, Arm- oder Beinschmerzen haben.

In solchen Fällen wird Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, die Behandlung abzusetzen.

#### Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Als Frau sind Sie durch dieses Arzneimittel einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines OHSS ausgesetzt. In diesem Fall kommt es zu einer Überentwicklung der Follikel und es entstehen große Zysten. Bitte benachrichtigen Sie beim Auftreten von Unterleibsschmerzen, rascher Gewichtszunahme, Übelkeit oder Erbrechen oder bei Atemproblemen sofort Ihren Arzt. Er wird Ihnen möglicherweise die Anweisung geben, das Arzneimittel abzusetzen (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie keinen Eisprung haben und sich an die empfohlene Dosierung und das Behandlungsschema halten, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Eine Bemfola-Behandlung führt selten zu einem schweren OHSS, wenn das Arzneimittel, das zur Einleitung der endgültigen Follikelreifung (humanes Choriongonadotropin, hCG) verwendet wird nicht gegeben wird. Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise in diesem

Behandlungszyklus kein hCG geben, und Sie werden möglicherweise angewiesen, für mindestens vier Tage Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder eine Barrieremethode als Verhütungsmittel zu benutzen.

## Mehrlingsschwangerschaften

Wenn Sie Bemfola anwenden, besteht ein höheres Risiko, gleichzeitig mehr als einem Kind zu erwarten, als bei einer natürlichen Empfängnis ("Mehrlingsschwangerschaft", meist Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann für Sie und Ihre Babys zu medizinischen Komplikationen führen. Sie können das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft senken, wenn Sie Bemfola in der richtigen Dosierung zu den richtigen Zeitpunkten anwenden. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Zusammenhang mit Ihrem Alter sowie der Qualität und Anzahl befruchteter Eizellen oder Embryonen, die Ihnen eingesetzt werden.

## Fehlgeburten

Wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen oder Ihre Eierstöcke stimuliert werden, um Eizellen zu produzieren, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Sie eine Fehlgeburt erleiden, höher als bei anderen Frauen.

## Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)

Wenn Sie vor Kurzem oder in der Vergangenheit ein Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, oder wenn in Ihrer Familie ein derartiges Ereignis aufgetreten ist, könnte das Risiko für ein Auftreten oder eine Verschlimmerung dieser Probleme im Zuge einer Behandlung mit Bemfola erhöht sein.

#### Männer mit zu viel FSH im Blut

Bei Männern deuten erhöhte Blutwerte von FSH auf eine Hodenschädigung hin. Wenn dieses Problem bei Ihnen vorliegt, bleibt eine Behandlung mit Bemfola für gewöhnlich wirkungslos. Wenn Ihr Arzt beschließt, eine Behandlung mit Bemfola zu versuchen, wird er möglicherweise zur Therapieüberwachung 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn eine Spermaanalyse durchführen.

## **Kinder und Jugendliche**

Bemfola ist für eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angezeigt.

#### Anwendung von Bemfola zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Wenn Sie Bemfola zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Förderung des Eisprungs (z. B. hCG oder Clomifencitrat) anwenden, kann sich die Wirkung auf die Follikel (Eibläschen) verstärken.

Wenn Sie Bemfola zusammen mit einem Agonisten oder Antagonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) anwenden (diese Arzneimittel verringern die Konzentration Ihrer Sexualhormone und verhindern den Eisprung), benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis Bemfola, damit Follikel (Eibläschen) produziert werden.

## Schwangerschaft und Stillzeit

Wenden Sie Bemfola nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

#### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch dieses Arzneimittel ist nicht zu erwarten.

#### Bemfola enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

#### 3. Wie ist Bemfola anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## **Anwendung dieses Arzneimittels**

- Bemfola ist zur Injektion direkt unter die Haut vorgesehen (subkutane Anwendung). Verwenden Sie jeden Fertigpen nur einmal, danach sollte er sicher entsorgt werden. Wenden Sie die Injektionslösung nicht an, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.
- Die erste Injektion von Bemfola muss unter Aufsicht Ihres Arztes erfolgen.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie Bemfola mit dem Fertigpen injiziert wird.
- Wenn Sie sich Bemfola selbst injizieren, lesen und befolgen Sie bitte sorgfältig die "Hinweise für den Gebrauch". Diese Hinweise finden Sie am Ende der Packungsbeilage.

## Wie viel Arzneimittel wird angewendet?

Ihr Arzt wird bestimmen, in welcher Dosierung und wie oft Sie das Arzneimittel anwenden sollen. Die folgenden Dosierungen sind in Internationalen Einheiten (I.E.) und Millilitern (ml) angegeben.

#### Frauen

## Wenn Sie keinen Eisprung und unregelmäßige oder keine Regelblutungen (Menstruation) haben

- Bemfola wird üblicherweise täglich angewendet.
- Wenn Sie unregelmäßige Regelblutungen haben, sollte die Behandlung mit Bemfola innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen. Wenn Sie keine Regelblutungen haben, können Sie jederzeit mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.
- Gewöhnlich wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. (0,12 bis 0,25 ml) Bemfola täglich begonnen.
- Ihre Bemfola-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt oder Ihr Arzt Ihnen mitteilt, dass Sie aufhören sollen (siehe unten).
- Die maximale Tagesdosis von Bemfola liegt üblicherweise nicht höher als 225 I.E. (0,375 ml).
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Bemfola-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5.000 bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag.

Falls Ihr Arzt nach vierwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit Bemfola abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt Bemfola in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, OHSS). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt Bemfola in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

## Wenn Sie keinen Eisprung und keine Regelblutung haben und bei Ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Hormone FSH und LH festgestellt worden sind

- Üblicherweise wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. (0,12 bis 0,25 ml) Bemfola zusammen mit 75 I.E. (0,12 ml) Lutropin alfa begonnen.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen anwenden.

- Ihre Bemfola-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Injektion von Bemfola und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5.000 bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (Einbringen von Spermien in die Gebärmutter) durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach fünfwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit Bemfola abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt Bemfola mit einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung mit Bemfola beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, OHSS). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt Bemfola in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

## Wenn sich bei Ihnen vor einer Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion mehrere Eizellen zur Entnahme entwickeln müssen

- Üblicherweise wird am 2. oder 3. Tag des Menstruationszyklus mit einer täglichen Dosis von 150 bis 225 I.E. (0,25 bis 0,37 ml) Bemfola begonnen.
- Abhängig von Ihrem Ansprechen kann die Dosierung von Bemfola erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 450 I.E. (0,75 ml).
- Die Behandlung wird fortgeführt, bis sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben. Dies dauert in der Regel etwa 10 Tage, kann aber schon am 5. oder auch erst am 20. Tag erfolgt sein. Ihr Arzt wird den Zeitpunkt mittels Blut- und/oder Ultraschalluntersuchungen feststellen.
- Wenn sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben, werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Bemfola-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5.000 bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Auf diese Weise werden Ihre Eizellen für die Entnahme vorbereitet.

In anderen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht zuerst einen Eisprung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten verhindern. Etwa zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit einem Agonisten wird die Behandlung mit Bemfola eingeleitet. Bemfola und der GnRH-Agonist werden dann so lange angewendet, bis sich Ihre Follikel (Eibläschen) ausreichend entwickelt haben. So werden beispielsweise nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem GnRH-Agonisten sieben Tage lang 150 bis 225 I.E. Bemfola gegeben. Danach wird die Dosis dem Ansprechen der Eierstöcke angepasst. Wenn ein GnRH-Antagonist angewendet wird, beginnt die Anwendung am 5. oder 6. Tag der Bemfola-Behandlung und wird bis zum Eisprung fortgesetzt.

#### Männer

- Die übliche Dosis ist 150 I.E. (0,25 ml) Bemfola zusammen mit hCG.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten anwenden.
- Wenn Sie nach 4 Monaten noch nicht auf die Behandlung angesprochen haben, schlägt Ihnen Ihr Arzt vielleicht vor, die Behandlung mit diesen beiden Arzneimitteln bis zu 18 Monaten oder länger fortzusetzen.

## Wenn Sie eine größere Menge von Bemfola angewendet haben, als Sie sollten

Die Auswirkungen einer Anwendung zu großer Mengen von Bemfola sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) führen, welches in Abschnitt 4 beschrieben ist. Ein OHSS tritt jedoch nur dann ein, wenn auch hCG gegeben wird (siehe Abschnitt 2, unter "OHSS").

## Wenn Sie die Anwendung von Bemfola vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung von Bemfola vergessen haben. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, sobald Sie bemerkt haben, dass Sie eine Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

## Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen

- Unterleibsschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen können Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sein. Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass die Eierstöcke auf die Behandlung überreagieren und sich große Ovarialzysten bilden (siehe auch Abschnitt 2 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen"). Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Das OHSS kann einen schweren Verlauf nehmen, wobei es zu deutlich vergrößerten Ovarien, verminderter Urinproduktion, Gewichtszunahme, Atemproblemen und/oder Flüssigkeitsansammlung im Bauch- oder Brustraum kommt. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- In seltenen Fällen können beim OHSS Komplikationen wie eine Verdrehung der Eierstöcke oder Blutgerinnsel auftreten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen).
- In sehr seltenen Fällen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse) manchmal auch unabhängig von einem OHSS auftreten. Dies könnte Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen (siehe auch Abschnitt 2 unter "Störung der Blutgerinnung").

#### Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Männern und Frauen

 Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, und Schwellungen im Gesicht mit Atembeschwerden können manchmal schwerwiegend sein. Diese Nebenwirkung tritt sehr selten auf.

Sollte bei Ihnen eine der geschilderten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Dieser wird Sie eventuell anweisen, die Anwendung von Bemfola abzubrechen.

#### Weitere Nebenwirkungen bei Frauen

#### Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Eierstockgewebe (Eierstockzysten)
- Kopfschmerzen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

## Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Unterleibsschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibskrämpfe und Völlegefühl

## Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

• Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag und Schwellungen im Gesicht mit Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.

• Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

#### Weitere Nebenwirkungen bei Männern

## Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

 Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

## Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Anschwellen der Venen im Hodenbereich (Varikozele)
- Vergrößerung der Brustdrüsen, Akne oder Gewichtszunahme

#### Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag und Schwellungen im Gesicht mit Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist Bemfola aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Fertigpens und dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der ungeöffnete Fertigpen kann innerhalb der Haltbarkeitsdauer bis zu 3 Monate lang bei Temperaturen bis zu 25 °C aufbewahrt werden, ohne erneut gekühlt zu werden. Ist das Arzneimittel nach diesen 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, Schwebstoffe in der Lösung oder nicht klare Lösung.

Einmal geöffnet, sollte das Arzneimittel sofort injiziert werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

#### 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### Was Bemfola enthält

Der Wirkstoff ist Follitropin alfa.

- Bemfola 75 I.E./0,125 ml: Eine Patrone enthält 75 I.E. (entsprechend 5,5 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,125 ml Lösung.
- Bemfola 150 I.E./0,25 ml: Eine Patrone enthält 150 I.E. (entsprechend 11 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,25 ml Lösung.
- Bemfola 225 I.E./0,375 ml: Eine Patrone enthält 225 I.E. (entsprechend 16,5 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,375 ml Lösung.
- Bemfola 300 I.E./0,50 ml: Eine Patrone enthält 300 I.E. (entsprechend 22 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,50 ml Lösung.
- Bemfola 450 I.E./0,75 ml: Eine Patrone enthält 450 I.E. (entsprechend 33 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,75 ml Lösung.
- Jeder ml Lösung enthält 600 I.E. (entsprechend 44 Mikrogramm) Follitropin alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

## Wie Bemfola aussieht und Inhalt der Packung

- Bemfola ist eine klare, farblose Flüssigkeit zur Injektion in einem Fertigpen (Injektion).
- Bemfola wird in einer Packung mit 1, 5 oder 10 Fertigpens, Einwegnadeln und Alkoholtupfern geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

## Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a> verfügbar.

Bemfola 75 I.E./0,125 ml Fertigpen Bemfola 150 I.E./0,25 ml Fertigpen Bemfola 225 I.E./0,375 ml Fertigpen Bemfola 300 I.E./0,50 ml Fertigpen Bemfola 450 I.E./0,75 ml Fertigpen

### Gebrauchsanweisung

#### **INHALT**

- 1. Anwendung des Bemfola-Fertigpens
- 2. Vor der Anwendung Ihres Fertigpens
- 3. Vorbereitung Ihres Fertigpens für die Injektion
- 4. Einstellen der Dosis, die von Ihrem Arzt verschrieben wurde
- 5. Injektion der Dosis
- 6. Nach der Injektion

Warnung: Bitte lesen und befolgen Sie diese Gebrauchsanweisung für den Bemfola Fertigpen. Folgen Sie keinen Anweisungen, die aus anderen Quellen als dieser Gebrauchsanweisung stammen oder als von Ihrem Arzt zur Verfügung gestellt wurden, da dies die ordnungsgemäße Anwendung des Fertigpens und Ihre Behandlung beeinträchtigen kann.

## 1. Anwendung des Bemfola-Fertigpens

- Bevor Sie mit der Anwendung Ihrer Fertigpens beginnen, lesen Sie bitte zuerst sorgfältig die gesamte Gebrauchsanweisung und die Packungsbeilage durch.
- Jeder Fertigpen ist nur für Ihren Gebrauch zur einmaligen Anwendung bestimmt er darf von niemand anderem verwendet werden.
- Die Zahlen in der Dosieranzeige der Fertigpens entsprechen Internationalen Einheiten oder I.E. Ihr Arzt wird Ihnen mitgeteilt haben, wie viele I.E. Sie sich jeden Tag injizieren müssen.
- Ihr Arzt/Apotheker wird Ihnen sagen, wie viele Bemfola-Fertigpens zur einmaligen Anwendung Sie für Ihre gesamte Behandlung brauchen.
- Geben Sie sich die Injektion jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit.

## 2. Vor der Anwendung Ihres Fertigpens

#### 2.1. Nehmen Sie den Pen aus dem Kühlschrank.

- Nehmen Sie einen Ihrer Pens 5 bis 10 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank.
- Sollte das Arzneimittel gefroren sein, verwenden Sie es bitte nicht.

#### 2.2. Waschen Sie sich die Hände.

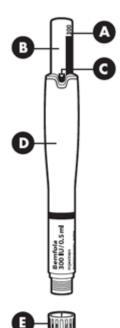
- Waschen Sie sich Ihre Hände mit Seife und warmem Wasser und trocknen Sie sie ab.
- Es ist wichtig, dass Ihre Hände und die Gegenstände, die Sie zur Vorbereitung Ihres Pens benutzen, so sauber wie möglich sind.

#### 2.3. Suchen Sie sich eine saubere Ablagefläche

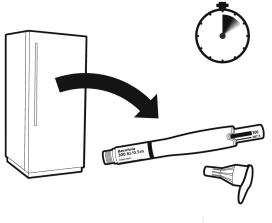
• Ein guter Platz ist zum Beispiel ein sauberer Tisch oder eine saubere Arbeitsplatte.

## 3. Vorbereitung Ihres Fertigpens für die Injektion

#### **Der Aufbau Ihres Fertigpens**

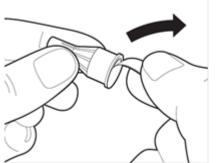


- Dosierung
- B Dosierknopf
- Aktivierungsbalken
- Patrone mit Arzneimittel
- Nadel
- Innere Nadelkappe
- G Äußere Nadelkappe



Führen Sie die Injektion jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit durch. Nehmen Sie den Pen 5 bis 10 Minuten bevor Sie ihn verwenden möchten aus dem Kühlschrank.

Hinweis: Bitte vergewissern Sie sich, dass das Arzneimittel nicht gefroren ist.

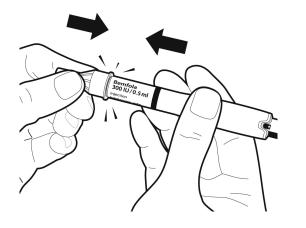


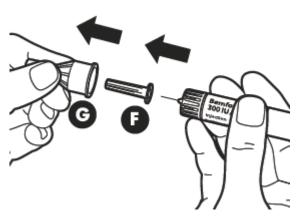
Bereiten Sie Ihre Nadel für die Injektion vor. Nehmen Sie eine neue Nadel – verwenden Sie nur die Nadeln zum Einmalgebrauch, die der Packung beiliegen. Halten Sie die äußere Nadelkappe gut fest. Überprüfen Sie immer, dass die abziehbare Schutzfolie

der äußeren Nadelkappe nicht beschädigt oder abgelöst ist.

Entfernen Sie die abziehbare Schutzfolie von der Injektionsnadel.

Achtung: Wenn die abziehbare Schutzfolie beschädigt oder abgelöst ist, verwenden Sie die Nadel nicht.





Richtiger Sitz der Nadel Nadel

Entsorgen Sie sie in einem Spritzenabwurfbehälter. Nehmen Sie eine neue Nadel.

Befestigen Sie die Nadel.

Halten Sie den Pen seitlich fest, halten Sie die Nadel gerade davor und stecken Sie sie fest auf den Pen. Stellen Sie sicher, dass die Nadel fest und gerade auf dem Pen befestigt ist.

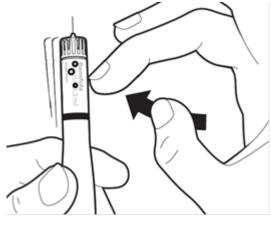
Achtung: Obwohl sich am Ende des Pens ein Gewinde befindet, sollten Sie niemals versuchen, die Nadel auf den Pen aufzuschrauben, da dies zu einer fehlerhaften Positionierung der Nadel führen kann.
Drücken Sie beim Aufsetzen der Nadel nicht auf den Dosierknopf.

Entfernen Sie die äußere Nadelkappe (G). Bewahren Sie sie auf. Sie werden sie nach der Injektion noch benötigen, um den Pen zu entsorgen.

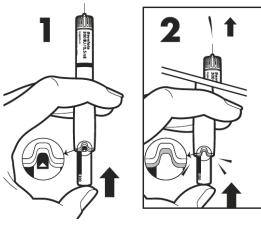
Entfernen Sie die innere Nadelkappe (F).

Stellen Sie sicher, dass die Nadel richtig sitzt.

### 4. Einstellen der Dosis, die von Ihrem Arzt verschrieben wurde



Halten Sie den Pen zunächst so, dass die Nadel nach oben zeigt. Um Luftblasen aus dem System zu entfernen, klopfen Sie vorsichtig an die Seite des Pens, damit vorhandene Luftblasen zur Spitze aufsteigen.



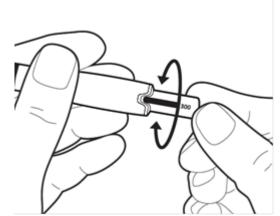
Während Sie den Pen noch immer mit der Nadel nach oben halten, drücken Sie den **Dosierknopf**, bis der **Aktivierungsbalken** mit dem kleinen Pfeil verschwindet. Sie sollten auch ein Klicken hören, und es wird etwas Flüssigkeit austreten (dies ist normal). Der Pen ist nun zur Verabreichung der Dosis bereit.

Achtung: Wenn keine Flüssigkeit austritt oder Flüssigkeit an der Verbindungsstelle von Nadel und Pen austritt, darf der Pen nicht verwendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn es zu Problemen kommt.

Drehen Sie den Dosierknopf vorsichtig, bis sich der Balken, der Ihre verschriebene Dosis anzeigt, an der Anzeigekerbe des Pens befindet.

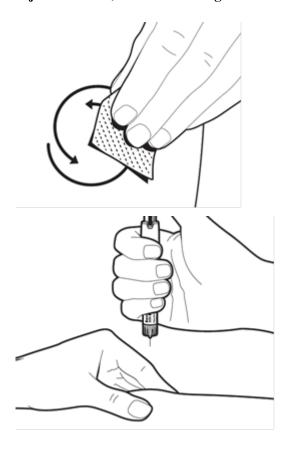
Hinweis: Beim 75 I.E./1,125 ml Bemfola Fertigpen kann der Dosierknopf nicht vollständig frei gedreht werden, aber er kann trotzdem in beide Richtungen gedreht werden. Der Pen ist nun bereit für die Injektion.

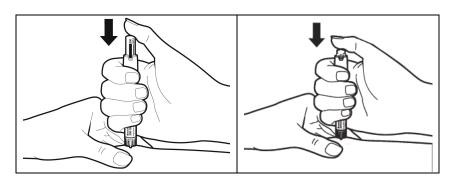
**Achtung**: Drücken Sie den Dosierknopf zu diesem Zeitpunkt nicht weiter hinein.



## 5. Injektion der Dosis

Jetzt ist alles bereit, so dass Sie sich die Injektion sofort verabreichen können: Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen bereits gesagt haben, wohin Sie die Lösung injizieren sollen (z. B. Bauch, Oberschenkelvorderseite). Wählen Sie jeden Tag eine andere Injektionsstelle, um Hautreizungen zu vermeiden.





Reinigen Sie die Injektionsstelle in kreisenden Bewegungen mit dem Alkoholtupfer aus der Packung. Warten Sie ein paar Sekunden, bis der Alkohol von der Haut verdunstet ist und sie trocken ist, bevor Sie injizieren.

Prüfen Sie erneut, dass die richtige Dosis auf dem Pen eingestellt ist.
Bilden Sie an der Injektionsstelle eine Hautfalte, indem Sie die Haut leicht zusammendrücken. Halten Sie den Pen ungefähr im rechten Winkel (90°-Winkel) und stechen Sie die Nadel mit einer gleichmäßigen Bewegung vollständig in die Haut ein.

Achtung: Drücken Sie beim Einführen der Nadel nicht auf den Dosierknopf und ändern Sie während des Einstechens der Nadel nicht die Richtung.

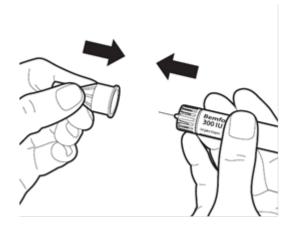
Nachdem die Nadel vollständig in der Injektionsstelle steckt, drücken Sie den Dosierknopf langsam und gleichmäßig bis zum Anschlag, bis der Balken, der für die eingestellte Dosis steht, verschwunden ist.

Entfernen Sie die Nadel nicht sofort, sondern warten Sie mindestens 5 Sekunden, bevor Sie sie wieder herausziehen, um sicherzustellen, dass die

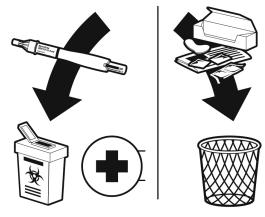
gesamte Dosis verabreicht wurde. Säubern Sie nach dem Herausziehen der Nadel die Haut, indem Sie kreisförmig mit einem Alkoholtupfer über die Injektionsstelle streichen.

Achtung: Wenn während der Injektion Flüssigkeit an der Verbindungsstelle von Nadel und Pen austritt, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 6. Nach der Injektion



Setzen Sie die äußere Nadelkappe vorsichtig wieder auf die Nadel auf.



Sie können den Fertigpen nur einmal benutzen und müssen ihn entsorgen, selbst wenn sich nach der Injektion noch Flüssigkeit im Pen befindet. Entsorgen Sie die Schachtel, die innere Nadelkappe, die abziehbare Schutzfolie, den Alkoholtupfer und die Gebrauchsanweisung in den normalen Haushaltsabfall. Entsorgen Sie keine Arzneimittel über Ihren Abfluss, Ihre Toilette oder in Ihrem Haushaltsabfall. Der benutzte Pen muss in einem Spritzenabwurfbehälter entsorgt werden und an eine Apotheke zur korrekten Entsorgung zurückgegeben werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden.