

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bemfola 75 I.E./0,125 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Bemfola 150 I.E./0,25 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Bemfola 225 I.E./0,375 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Bemfola 300 I.E./0,50 ml Injektionslösung im Fertigpen  
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\*.

Bemfola 75 I.E./0,125 ml Injektionslösung im Fertigpen:  
Jeder Fertigpen enthält 75 I.E. (entsprechend 5,5 Mikrogramm) in 0,125 ml Lösung.

Bemfola 150 I.E./0,25 ml Injektionslösung im Fertigpen:  
Jeder Fertigpen enthält 150 I.E. (entsprechend 11 Mikrogramm) in 0,25 ml Lösung.

Bemfola 225 I.E./0,375 ml Injektionslösung im Fertigpen:  
Jeder Fertigpen enthält 225 I.E. (entsprechend 16,5 Mikrogramm) in 0,375 ml Lösung.

Bemfola 300 I.E./0,50 ml Injektionslösung im Fertigpen:  
Jeder Fertigpen enthält 300 I.E. (entsprechend 22 Mikrogramm) in 0,5 ml Lösung.

Bemfola 450 I.E./0,75 ml Injektionslösung im Fertigpen:  
Jeder 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 bis 7,3.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

- Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom) 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 oder Intratubarem Zygotentransfer unterziehen
- Follitropin alfa wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen.

## Erwachsene Männer

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Follitropin alfa 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 bis 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 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 begonnen werden.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Follitropin-alfa-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5 000 bis 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 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 wieder aufgenommen werden.

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

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. Follitropin alfa. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Estrogenspiegel 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 bis 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 GnRH-Agonisten oder –Antagonisten (GnRH ist Gonadotropin freisetzendes Hormon). 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 bis 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 Erfolgchancen der Behandlung während der ersten 4 Behandlungsversuche stabil bleiben und danach allmählich abnehmen.

#### Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel

Bei Frauen, die an LH- und FSH-Mangel leiden, ist das Ziel der Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) die Unterstützung der Follikelentwicklung mit anschließender endgültiger Reifung nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG). Follitropin alfa muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Falls die Patientin unter Amenorrhö leidet 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 bis 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 bis 14 Tagen und in Schritten von 37,5 bis 75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Injektion von Follitropin alfa und Lutropin alfa 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 intrauterine Insemination oder, abhängig von der ärztlichen Einschätzung des Falles, ein anderes medizinisch assistiertes Reproduktionsverfahren 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 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

Follitropin alfa soll über einen Zeitraum von mindestens vier 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 ist zur subkutanen Anwendung bestimmt. Die Injektion sollte jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

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.

Die Injektionsstelle ist täglich zu wechseln.

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, sofern sie nicht durch ein polyzystisches Ovarialsyndrom bedingt oder unbekannter Ursache sind
- 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 biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### Allgemeine Empfehlungen

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 seitens der Ärzte und des medizinischen Fachpersonals 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. Es sollte bei Männern wie Frauen jeweils die geringste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

### Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit Follitropin alfa engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen 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 sein. 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 als assistierte Reproduktion durchgeführt wird, kann bei Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien oder eine Überstimulation auftreten. Durch Anwendung der empfohlenen Follitropin-alfa-Dosis 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 Follitropin alfa 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 bis 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 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 in 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 junges Alter, fettfreie Körpermasse, polyzystisches Ovarialsyndrom, höhere Dosen exogener Gonadotropine, hohe absolute oder rasch ansteigende Estradiolspiegel im Serum und frühere OHSS-Episoden, eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel sowie eine hohe Anzahl gewonnener Eizellen in Zyklen mit assistierter Reproduktion (ART).

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 der Estradiolspiegel 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  $\geq 40$  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 meistens 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 noch laufende Gonadotropinbehandlung ggf. abzubrechen, die Patientin zu hospitalisieren und mit einer geeigneten Therapie gegen 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 liegt höher als in der Allgemeinbevölkerung.

#### Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Ovulationsinduktion 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 Einfluss auf das Risiko unfruchtbarer Frauen für diese Tumoren hat.

#### 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 eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. 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 zur 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**

Gleichzeitige Anwendung von Follitropin alfa zusammen mit anderen Arzneimitteln zur ovariellen Stimulation (z. B. hCG, Clomifencitrat) kann die folliculäre 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 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 angesehen werden muss. 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 folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: 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 schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

#### Gefäßerkrankungen

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 schwerwiegende 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 Unterhautgewebes

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, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

#### Wirkmechanismus

Das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH) werden vom Hypophysenvorderlappen als Reaktion auf GnRH abgesondert und spielen eine komplementäre Rolle bei der Follikelentwicklung und Ovulation. FSH stimuliert die Entwicklung der Ovarialfollikel, während die LH-Wirkung an der Follikelentwicklung, Steroidogenese und Reifung beteiligt ist.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Verabreichung von r-hFSH sind die Spiegel von Inhibin und Estradiol (E2) erhöht, mit anschließender Induktion der Follikelentwicklung. Der Anstieg des Inhibin-Serumspiegels erfolgt schnell und kann bereits am dritten Tag der r-hFSH-Verabreichung beobachtet werden, während der E2-Spiegel mehr Zeit benötigt und ein Anstieg erst ab dem vierten Tag der Behandlung zu beobachten ist. Nach etwa 4 bis 5 Tagen täglicher r-hFSH-Gabe beginnt das Gesamtfollikelvolumen anzusteigen und der maximale Effekt wird, abhängig vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

#### 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 (ART) (siehe untenstehende Tabelle) 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: 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 (n = 130)	urinäres FSH (n = 116)
Anzahl der gewonnenen Eizellen	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Benötigte Tage für FSH-Stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Erforderliche FSH-Gesamtdosis (Anzahl an FSH 75 I.E.	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6

Ampullen)		
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**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Follitropin alfa und Lutropin alfa gibt es keine pharmakokinetische Wechselwirkung.

#### Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State liegt zwischen 9 und 11 l.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 66 % und die scheinbare terminale Halbwertszeit liegt im Bereich von 24 bis 59 Stunden. Die Dosisproportionalität nach subkutaner Gabe wurde für bis zu 900 I.E. nachgewiesen. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert und ein Steady-State wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht.

#### Elimination

Die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Stunde und ca. 12 % der applizierten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und 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 Dosierungen von Follitropin alfa ( $\geq 40$  I.E./kg/Tag) verabreicht wurden.

Bei Gabe von hohen Dosen ( $\geq 5$  I.E./kg/Tag) verursachte Follitropin alfa eine Abnahme der Anzahl lebensfähiger Föten, ohne dabei teratogen zu sein, sowie eine Wehenanomalie, ähnlich wie sie nach Gabe von humanem Menopausengonadotropin (hMG) aus Urin 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.

Bemfola 75 I.E./0,125 ml

Jede Patrone enthält 0,125 ml Injektionslösung.

Bemfola 150 I.E./0,25 ml

Jede Patrone enthält 0,25 ml Injektionslösung.

Bemfola 225 I.E./0,375 ml

Jede Patrone enthält 0,375 ml Injektionslösung.

Bemfola 300 I.E./0,50 ml

Jede Patrone enthält 0,5 ml Injektionslösung.

Bemfola 450 I.E./0,75 ml

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.

Der Bemfola Fertigpen 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**

Bemfola 75 I.E./0,125 ml  
EU/1/13/909/001  
EU/1/13/909/006  
EU/1/13/909/007

Bemfola 150 I.E./0,25 ml  
EU/1/13/909/002  
EU/1/13/909/008  
EU/1/13/909/009

Bemfola 225 I.E./0,375 ml  
EU/1/13/909/003  
EU/1/13/909/010  
EU/1/13/909/011

Bemfola 300 I.E./0,50 ml  
EU/1/13/909/004  
EU/1/13/909/012  
EU/1/13/909/013

Bemfola 450 I.E./0,75 ml  
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 <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.