

Bemfola

R_x (F)

Gedeon Richter

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 450 IE/0,75 ml
(Klar, färglös vätska)

Rekombinant humant follikelstimulerande hormon

Aktiv substans:

Follitropin alfa

ATC-kod:

G03GA05

Läkemedel från Gedeon Richter omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

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

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl.

Texten är baserad på produktresumé:

2024-01-09.

Indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till äggledare och zygotöverföring till äggledare.
- Follitropin alfa tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) är avsett för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist.

Hos vuxna män

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

Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen

- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

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

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

Dosering

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

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

Dosering

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

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

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med follitropin alfa i kombination med ett luteniserande hormon (LH) preparat, av kvinnor med brist på LH och FSH har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). Follitropin alfa skall ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

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

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

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24 till 48 timmar efter de sista injektionerna av follitropin alfa och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller en annan assisterad befruktningsmetod utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

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

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

Män med hypogonadotrop hypogonadism

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Bemfola är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

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

Injektionsstället ska växlas dagligen.

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

För anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering och bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Allmänna rekommendationer

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

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

Porfyri

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

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, ska orsaken till parets infertilitet bedömas som lämplig och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och få lämplig behandling.

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

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

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

Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

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

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssterioderna

och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

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

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar ung ålder, mager kropps massa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare fall av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dos samt administreringsregim för follitropin alfa följs (se avsnitt Dosering och Biverkningar). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell

hyperstimulering uppstår, såsom serumnivå av estradiol $> 5\,500$ pg/ml eller $> 20\,200$ pmol/liter och/eller ≥ 40 folliklar totalt, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

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

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

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning.

Majoriteten av multipla konceptioner är tvillingar.

Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

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

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

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

Graviditetsförlust

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

Ektopisk graviditet

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

Tumörer i reproduktionssystemet

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

Medfödda missbildningar

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

Tromboemboliska händelser

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

Behandling av män

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

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

Natriuminnehåll

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

Interaktioner

Behandling med follitropin alfa samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den

nödvändiga dosen av follitropin alfa som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med follitropin alfa-terapi.

Graviditet

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

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

Amning

Follitropin alfa är inte indicerat under amning.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

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

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Behandling av män

Immunsystemet

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocel

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka

läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

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

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohypofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggstocksfolliklar medan LH verkar genom att vara involverad i follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

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

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

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet hos män

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

Farmakokinetik

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på ca 14 till

17 timmar. Distributionens steady state-volym och totalclearance är mellan 9 till 11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24-59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepade administrering och steady state-nivån uppnås inom 3 till 4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

Prekliniska uppgifter

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

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

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom follitropin alfa inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml av lösningen innehåller 600 IE (motsvarande 44 mikrogram) follitropin alfa*.

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller 75 IE (motsvarande 5,5 mikrogram) i 0,125 ml.

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 IE (motsvarande 11 mikrogram) i 0,25 ml.

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller 225 IE (motsvarande 16,5 mikrogram) i 0,375 ml.

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) i 0,5 ml.

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) i 0,75 ml.

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

Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188

Sackaros

Metionin

Dinatriumfosfatdihydrat

Natriumdivätefosfatdihydrat

Fosforsyra

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Läkemedlet ska injiceras omedelbart efter att förpackningen öppnats.

Särskilda förvaringsanvisningar

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

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

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

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

Bemfola förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen kan tas ut.

Kasta omedelbart injektionspenna och nål efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7 till 7,3.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 150 IE/0,25 ml

Klar, färglös vätska

1 styck förfylld injektionspenna, 427:50, (F)

10 x 1 styck förfylld injektionspenna, 3802:83, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 225 IE/0,375 ml

Klar, färglös vätska

1 styck förfylld injektionspenna, 655:44, (F)

10 x 1 styck förfylld injektionspenna, 5877:27, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 IE/0,50 ml

Klar, färglös vätska

1 styck förfylld injektionspenna, 859:41, (F)

10 x 1 styck förfylld injektionspenna, 7713:75, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 450 IE/0,75 ml

Klar, färglös vätska

1 styck förfylld injektionspenna, 1105:50, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 75 IE/0,125 ml

Klar, färglös vätska

1 styck förfylld injektionspenna, 218:57, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 150 IE/0,25 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 225 IE/0,375 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 IE/0,50 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 450 IE/0,75 ml