

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bemfola 75 UI/0,125 ml solução injetável em caneta pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa\*. Cada caneta pré-cheia permite a administração de uma dose de 75 UI (equivalente a 5,5 microgramas) em 0,125 ml.

\* hormona folículo-estimulante humana recombinante (r-hFSH) produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida incolor.

O pH da solução varia entre 6,7 e 7,3.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico, SOP) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafalopiana de gâmetas (TIFG) e transferência intrafalopiana de zigotos (TIFZ).
- Folitropina alfa em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é recomendada para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH. Nos ensaios clínicos, estas doentes foram definidas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l.

#### Em homens adultos

- Folitropina alfa é indicada na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de perturbações da fertilidade.

Deve ser entregue aos doentes o número correto de canetas para o seu ciclo de tratamento e estes devem ser informados sobre como utilizar as técnicas de injeção corretas.

### Posologia

As doses recomendadas de folitropina alfa são as utilizadas com a FSH urinária. A avaliação clínica de folitropina alfa indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos presentemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinária. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Ensaio clínico comparativos demonstraram que, em média, as doentes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com folitropina alfa em comparação com a FSH urinária. Assim sendo, considera-se apropriado administrar uma dose total mais baixa de folitropina alfa do que aquela geralmente usada para a FSH urinária, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida (ver secção 5.1).

### Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

A folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros 7 dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente usado inicia-se com administrações diárias de 75-150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a doente não responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a doente deve ser submetida a avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG (ver secção 4.4). O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior à do ciclo anterior.

### Mulheres submetidas a estimulação ovárica para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização in vitro ou outras técnicas de reprodução medicamente assistida

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150-225 UI de folitropina alfa, com início no 2.º ou 3.º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das concentrações séricas de estrogénios e/ou ecografia), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da doente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém-se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG é administrada 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa para a indução da maturação folicular final.

A sub-regulação com um agonista ou um antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tónicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com folitropina alfa é iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo-se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com um agonista, administram-se 150-225 UI de folitropina alfa nos primeiros 7 dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovárica.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém-se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

#### Mulheres com anovulação resultante de deficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com folitropina alfa, em associação com lutropina alfa, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será libertado o óvulo após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Dado que estas doentes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa com 75-150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5-75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após as últimas injeções de folitropina alfa e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte.

Como alternativa, pode ser efetuada uma IIU.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

#### Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

Folitropina alfa deve ser administrada numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses. Se, após este período, o doente não tiver respondido, deve continuar-se com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para atingir a espermatogénese.

#### Populações especiais

##### População idosa

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população idosa. A segurança e eficácia de folitropina alfa em doentes idosos não foram estabelecidas.

##### Disfunção hepática ou renal

A segurança, eficácia e farmacocinética de folitropina alfa em doentes com disfunção hepática ou renal não foram estabelecidas.

##### População pediátrica

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população pediátrica.

#### Modo de administração

Bemfola destina-se a administração por via subcutânea. A primeira injeção de Bemfola deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração de Bemfola só deve ser efetuada por

doentes que estão motivados, devidamente formados e que tenham acesso a aconselhamento especializado.

Como Bemfola caneta pré-cheia com um cartucho de dose única se destina a ser utilizado para uma única injeção, devem ser dadas instruções claras aos doentes para evitar a utilização incorreta da apresentação de dose única.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, ver secção 6.6 e o Folheto Informativo.

### **4.3 Contraindicações**

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou quistos ováricos não causados pela síndrome do ovário poliquístico;
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

- insuficiência ovárica primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez;
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez;
- insuficiência testicular primária.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

Com o intuito de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Folitropina alfa é uma substância gonadotrópica potente capaz de causar reações adversas ligeiras a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotropina requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz de folitropina alfa requer uma monitorização ecográfica regular da resposta ovárica, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual à FSH, podendo ocorrer em algumas doentes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

#### Porfíria

Os doentes com porfíria ou história familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com folitropina alfa. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a interrupção do tratamento.

#### Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contra-indicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas a estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de RMA, pode ocorrer um aumento do volume ovárico

ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada de folitropina alfa e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica, minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, folitropina alfa demonstrou aumentar a sensibilidade ovárica quando administrada com lutropina alfa. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7-14 dias com incrementos de 37,5-75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de folitropina alfa/LH versus a gonadotropina menopáusic humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com folitropina alfa/LH é similar à que foi obtida com a hMG.

#### *Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)*

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovárica controlada. É observada com maior frequência em mulheres com síndrome do ovário poliquístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovárica não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovárico, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais, e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem síndrome do ovário poliquístico, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente (p. ex., > 900 pg/ml ou > 3.300 pmol/l na anovulação; > 3.000 pg/ml ou > 11.000 pmol/l na RMA) e um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento (p. ex., > 3 folículos de  $\geq 14$  mm de diâmetro na anovulação;  $\geq 20$  folículos de  $\geq 12$  mm de diâmetro na RMA).

A adesão à dose e regime de administração recomendados de folitropina alfa pode minimizar o risco de hiperestimulação ovárica (ver secções 4.2 e 4.8). Recomenda-se que seja efetuada a monitorização dos ciclos de estimulação por ecografia e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, tais como um nível do estradiol sérico > 5.500 pg/ml ou > 20.200 pmol/l e/ou  $\geq 40$  folículos no total, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Na RMA, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS ligeira ou moderada resolve-se espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda-se que o tratamento com gonadotropinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, e que a doente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

#### Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas a indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gémeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da resposta ovárica.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de RMA, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da doente.

As doentes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

#### Perda de gravidez

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em doentes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de RMA do que após concepção natural.

#### Gravidez ectópica

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após RMA é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

#### Neoplasias do sistema reprodutor

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, quer benignas quer malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

#### Malformações congénitas

A prevalência de malformações congénitas após técnicas de RMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às concepções espontâneas. Pensa-se que tal facto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotropinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser realçado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos.

#### Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógena são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem ao tratamento com folitropina alfa/hCG. Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda-se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

#### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O uso concomitante de folitropina alfa com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potencializar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de folitropina alfa necessária para provocar uma resposta ovárica adequada. Não foram relatadas outras interações medicamentosas clinicamente significativas durante a terapêutica com folitropina alfa.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não há indicação para a utilização de folitropina alfa durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em mulheres grávidas (menos de 300 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com folitropina alfa.

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico da folitropina alfa.

##### Amamentação

Folitropina alfa não é indicada durante a amamentação.

##### Fertilidade

Folitropina alfa é indicada para utilização em casos de infertilidade (ver secção 4.1).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

É de esperar que os efeitos de folitropina alfa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, quistos ováricos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).

A síndrome de hiperestimulação ovárica ligeira ou moderada (OHSS) foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é pouco frequente (ver secção 4.4).

A tromboembolia pode ocorrer muito raramente (ver secção 4.4).

##### Lista de reações adversas

As reações adversas estão classificadas sob a categoria de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ).

##### Tratamento na mulher

##### Doenças do sistema imunitário



Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

#### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleia

#### Vasculopatias

Muito raros: Tromboembolia (tanto em associação como separado de OHSS)

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

#### Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quisto do ovário

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

Pouco frequentes: OHSS grave (incluindo sintomatologia associada) (ver secção 4.4)

Raros: Complicação de OHSS grave

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

#### Tratamento no homem

#### Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, Varicocelo

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

#### Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Ganho de peso

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Desconhecem-se os efeitos de uma sobredosagem com folitropina alfa, no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS (ver secção 4.4).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores dos sistemas genitais, gonadotropinas, código ATC: GO3GA05.

Bemfola é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração parentérica de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. Em mulheres com anovulação, o objetivo da terapêutica com folitropina alfa é o de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual se libertará o óvulo após a administração de hCG.

#### Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as doentes com deficiência grave de FSH e de LH, foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve ter-se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes.

Em ensaios clínicos que compararam a r-hFSH (folitropina alfa) e a FSH urinária na RMA (ver tabela 1 abaixo) e na indução da ovulação, folitropina alfa foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na RMA, folitropina alfa numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de ovócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Tabela 1: Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatorizado, paralelo, de comparação de eficácia e segurança da folitropina alfa com a FSH urinária em técnicas de reprodução medicamente assistida)

	folitropina alfa (n = 130)	FSH urinária (n = 116)
Número de ovócitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Dias necessários de estimulação FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessidade de aumentar a dose (%)	56,2	85,3

As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para todos os critérios listados.

#### Eficácia e segurança clínicas no homem

Em homens com insuficiência em FSH, folitropina alfa administrada concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogênese.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada com uma semivida terminal de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (“steady state”) e a depuração total são de 10 l e 0,6 l/h, respetivamente. Um oitavo da dose de folitropina alfa é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3-4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a folitropina alfa mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogênese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose simples e repetida e de genotoxicidade, para além dos já mencionados noutras secções deste RCM.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de folitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas ( $\geq 5$  UI/kg/dia), a folitropina alfa provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogénica, e distocia similar à observada com a gonadotropina menopáusica urinária (hMG). Contudo, como folitropina alfa não é indicada na gravidez, estes dados têm uma limitada relevância clínica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Poloxamero 188  
Sacarose  
Metionina  
Fosfato dissódico di-hidratado  
Fosfato monossódico di-hidratado  
Ácido fosfórico  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos  
Uma vez aberto, o medicamento deve ser injetado imediatamente.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser removido do frigorífico durante um máximo de 3 meses, a uma temperatura igual ou inferior a 25°C, sem ser novamente colocado no frigorífico. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1,5 ml (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha embutida, incorporados numa caneta pré-cheia.

Cada cartucho contém 0,125 ml de solução injetável.

Tamanhos de embalagem: 1, 5 ou 10 canetas pré-cheias incluindo uma agulha descartável e uma compressa com álcool por caneta. Uma agulha e uma compressa com álcool para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução não deve ser administrada se contiver partículas ou não se encontrar límpida.

Bemfola 75 UI/0,125 ml (5,5 microgramas/0,125 ml) não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

A caneta e a agulha usadas devem ser deitadas fora imediatamente após a injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, consultar o folheto informativo.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27/03/2014  
Data da última revisão:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bemfola 150 UI/0,25 ml solução injetável em caneta pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa\*.

Cada caneta pré-cheia permite a administração de uma dose de 150 UI (equivalente a 11 microgramas) em 0,25 ml.

\* hormona folículo-estimulante humana recombinante (r-hFSH) produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida incolor.

O pH da solução varia entre 6,7 e 7,3.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico, SOP) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafalopiana de gâmetas (TIFG) e transferência intrafalopiana de zigotos (TIFZ).
- Folitropina alfa em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é recomendada para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH. Nos ensaios clínicos, estas doentes foram definidas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l.

#### Em homens adultos

- Folitropina alfa é indicada na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de perturbações da fertilidade.

Deve ser entregue aos doentes o número correto de canetas para o seu ciclo de tratamento e estes devem ser informados sobre como utilizar as técnicas de injeção corretas.

### Posologia

As doses recomendadas de folitropina alfa são as utilizadas com a FSH urinária. A avaliação clínica de folitropina alfa indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos presentemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinária. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Ensaio clínico comparativos demonstraram que, em média, as doentes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com folitropina alfa em comparação com a FSH urinária. Assim sendo, considera-se apropriado administrar uma dose total mais baixa de folitropina alfa do que aquela geralmente usada para a FSH urinária, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida (ver secção 5.1).

### Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

Folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros 7 dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente usado inicia-se com administrações diárias de 75-150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a doente não responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a doente deve ser submetida a avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG (ver secção 4.4). O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior à do ciclo anterior.

### Mulheres submetidas a estimulação ovárica para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização in vitro ou outras técnicas de reprodução medicamente assistida

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150-225 UI de folitropina alfa, com início no 2.º ou 3.º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das concentrações séricas de estrogénios e/ou ecografia), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da doente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém-se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG é administrada 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa para a indução da maturação folicular final.

A sub-regulação com um agonista ou um antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tónicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com folitropina alfa é iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo-se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento

com um agonista, administram-se 150-225 UI de folitropina alfa nos primeiros 7 dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovárica.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém-se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

#### Mulheres com anovulação resultante de deficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com folitropina alfa, em associação com lutropina alfa, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será libertado o óvulo após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Dado que estas doentes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa com 75-150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5-75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após as últimas injeções de folitropina alfa e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte.

Como alternativa, pode ser efetuada uma IIIU.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrópica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

#### Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

Folitropina alfa deve ser administrada numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses. Se, após este período, o doente não tiver respondido, deve continuar-se com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para atingir a espermatogénese.

#### Populações especiais

##### População idosa

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população idosa. A segurança e eficácia de folitropina alfa em doentes idosos não foram estabelecidas.

##### Disfunção hepática ou renal

A segurança, eficácia e farmacocinética de folitropina alfa em doentes com disfunção hepática ou renal não foram estabelecidas.

##### População pediátrica

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população pediátrica.

#### Modo de administração



Bemfola destina-se a administração por via subcutânea. A primeira injeção de Bemfola deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração de Bemfola só deve ser efetuada por doentes que estão motivados, devidamente formados e que tenham acesso a aconselhamento especializado.

Como Bemfola caneta pré-cheia com um cartucho de dose única se destina a ser utilizado para uma única injeção, devem ser dadas instruções claras aos doentes para evitar a utilização incorreta da apresentação de dose única.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, ver secção 6.6 e o Folheto Informativo.

### **4.3 Contraindicações**

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou quistos ováricos não causados pela síndrome do ovário poliquístico;
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

- insuficiência ovárica primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez;
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez;
- insuficiência testicular primária.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

Com o intuito de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Folitropina alfa é uma substância gonadotrópica potente capaz de causar reações adversas ligeiras a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotropina requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz de folitropina alfa requer uma monitorização ecográfica regular da resposta ovárica, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual à FSH, podendo ocorrer em algumas doentes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

#### Porfíria

Os doentes com porfíria ou história familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com folitropina alfa. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a interrupção do tratamento.

#### Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas a estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de RMA, pode ocorrer um aumento do volume ovárico ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada de folitropina alfa e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica, minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, folitropina alfa demonstrou aumentar a sensibilidade ovárica quando administrada com lutropina alfa. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7-14 dias com incrementos de 37,5-75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de folitropina alfa/LH versus a gonadotropina menopáusic humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com folitropina alfa/LH é similar à que foi obtida com a hMG.

#### Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovárica controlada. É observada com maior frequência em mulheres com síndrome do ovário poliquístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovárica não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovárico, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais, e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem síndrome do ovário poliquístico, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente (p. ex., > 900 pg/ml ou > 3.300 pmol/l na anovulação; > 3.000 pg/ml ou > 11.000 pmol/l na RMA) e um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento (p. ex., > 3 folículos de  $\geq 14$  mm de diâmetro na anovulação;  $\geq 20$  folículos de  $\geq 12$  mm de diâmetro na RMA).

A adesão à dose e regime de administração recomendados de folitropina alfa pode minimizar o risco de hiperestimulação ovárica (ver secções 4.2 e 4.8). Recomenda-se que seja efetuada a monitorização dos ciclos de estimulação por ecografia e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, tais como um nível do estradiol sérico > 5.500 pg/ml ou > 20.200 pmol/l e/ou  $\geq 40$  folículos no total, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Na RMA, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de

hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS ligeira ou moderada resolve-se espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda-se que o tratamento com gonadotropinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, e que a doente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

#### Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas a indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gémeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da resposta ovárica.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de RMA, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da doente.

As doentes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

#### Perda de gravidez

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em doentes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de RMA do que após concepção natural.

#### Gravidez ectópica

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após RMA é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

#### Neoplasias do sistema reprodutor

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, quer benignas quer malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

#### Malformações congénitas

A prevalência de malformações congénitas após técnicas de RMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às concepções espontâneas. Pensa-se que tal facto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotropinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser realçado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos.

#### Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógena são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem ao tratamento com folitropina alfa/hCG. Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda-se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

#### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O uso concomitante de folitropina alfa com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potencializar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de folitropina alfa necessária para provocar uma resposta ovárica adequada. Não foram relatadas outras interações medicamentosas clinicamente significativas durante a terapêutica com folitropina alfa.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não há indicação para a utilização de folitropina alfa durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em mulheres grávidas (menos de 300 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com folitropina alfa.

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico da folitropina alfa.

#### Amamentação

Folitropina alfa não é indicada durante a amamentação.

#### Fertilidade

Folitropina alfa é indicada para utilização em casos de infertilidade (ver secção 4.1).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

É de esperar que os efeitos de folitropina alfa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, quistos ováricos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).

A síndrome de hiperestimulação ovárica ligeira ou moderada (OHSS) foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é pouco frequente (ver secção 4.4).

A tromboembolia pode ocorrer muito raramente (ver secção 4.4).

#### Lista de reações adversas

As reações adversas estão classificadas sob a categoria de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ).

## Tratamento na mulher

### Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleia

### Vasculopatias

Muito raros: Tromboembolia (tanto em associação como separado de OHSS)

### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

### Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia

### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quisto do ovário

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

Pouco frequentes: OHSS grave (incluindo sintomatologia associada) (ver secção 4.4)

Raros: Complicação de OHSS grave

### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

## Tratamento no homem

### Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, Varicocelo

### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

### Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Ganho de peso

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Desconhecem-se os efeitos de uma sobredosagem com folitropina alfa, no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS (ver secção 4.4).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores dos sistemas genitais, gonadotropinas, código ATC: GO3GA05.

Bemfola é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

### Efeitos farmacodinâmicos

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração parentérica de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. Em mulheres com anovulação, o objetivo da terapêutica com folitropina alfa é o de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual se libertará o óvulo após a administração de hCG.

### Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as doentes com deficiência grave de FSH e de LH, foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve ter-se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes.

Em ensaios clínicos que compararam a r-hFSH (folitropina alfa) e a FSH urinária na RMA (ver tabela 1 abaixo) e na indução da ovulação, folitropina alfa foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na RMA, folitropina alfa numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de ovócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Tabela 1: Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatorizado, paralelo, de comparação de eficácia e segurança da folitropina alfa com a FSH urinária em técnicas de reprodução medicamente assistida)

	folitropina alfa (n = 130)	FSH urinária (n = 116)
Número de ovócitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8

Dias necessários de estimulação FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessidade de aumentar a dose (%)	56,2	85,3

As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para todos os critérios listados.

#### Eficácia e segurança clínicas no homem

Em homens com insuficiência em FSH, folitropina alfa administrada concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogênese.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada com uma semivida terminal de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (“steady state”) e a depuração total são de 10 l e 0,6 l/h, respectivamente. Um oitavo da dose de folitropina alfa é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3-4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a folitropina alfa mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogênese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose simples e repetida e de genotoxicidade, para além dos já mencionados noutras secções deste RCM.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de folitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas ( $\geq 5$  UI/kg/dia), a folitropina alfa provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogénica, e distocia similar à observada com a gonadotropina menopáusica urinária (hMG). Contudo, como folitropina alfa não é indicada na gravidez, estes dados têm uma limitada relevância clínica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Poloxamero 188  
 Sacarose  
 Metionina  
 Fosfato dissódico di-hidratado  
 Fosfato monossódico di-hidratado  
 Ácido fosfórico  
 Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Uma vez aberto, o medicamento deve ser injetado imediatamente.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser removido do frigorífico durante um máximo de 3 meses, a uma temperatura igual ou inferior a 25°C, sem ser novamente colocado no frigorífico. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1,5 ml (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha embutida, incorporados numa caneta pré-cheia.

Cada cartucho contém 0,25 ml de solução injetável.

Tamanhos de embalagem: 1, 5 ou 10 canetas pré-cheias incluindo uma agulha descartável e uma compressa com álcool por caneta. Uma agulha e uma compressa com álcool para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução não deve ser administrada se contiver partículas ou não se encontrar límpida.

Bemfola 150 UI/0,25 ml (11 microgramas/0,25 ml) não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

A caneta e a agulha usadas devem ser deitadas fora imediatamente após a injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, consultar o folheto informativo.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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



**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27/03/2014

Data da última revisão:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bemfola 225 UI/0,375 ml solução injetável em caneta pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa\*. Cada caneta pré-cheia permite a administração de uma dose de 225 UI (equivalente a 16,5 microgramas) em 0,375 ml.

\* hormona folículo-estimulante humana recombinante (r-hFSH) produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida incolor.

O pH da solução varia entre 6,7 e 7,3.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico, SOP) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafalopiana de gâmetas (TIFG) e transferência intrafalopiana de zigotos (TIFZ).
- Folitropina alfa em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é recomendada para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH. Nos ensaios clínicos, estas doentes foram definidas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l.

#### Em homens adultos

- Folitropina alfa é indicada na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de perturbações da fertilidade.

Deve ser entregue aos doentes o número correto de canetas para o seu ciclo de tratamento e estes devem ser informados sobre como utilizar as técnicas de injeção corretas.

### Posologia

As doses recomendadas de folitropina alfa são as utilizadas com a FSH urinária. A avaliação clínica de folitropina alfa indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos presentemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinária. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Ensaio clínico comparativos demonstraram que, em média, as doentes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com folitropina alfa em comparação com a FSH urinária. Assim sendo, considera-se apropriado administrar uma dose total mais baixa de folitropina alfa do que aquela geralmente usada para a FSH urinária, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida (ver secção 5.1).

#### Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

Folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros 7 dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente usado inicia-se com administrações diárias de 75-150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a doente não responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a doente deve ser submetida a avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG (ver secção 4.4). O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior à do ciclo anterior.

#### Mulheres submetidas a estimulação ovárica para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização in vitro ou outras técnicas de reprodução medicamente assistida

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150-225 UI de folitropina alfa, com início no 2.º ou 3.º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das concentrações séricas de estrogénios e/ou ecografia), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da doente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém-se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG é administrada 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa para a indução da maturação folicular final.

A sub-regulação com um agonista ou um antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tónicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com folitropina alfa é iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo-se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com um agonista, administram-se 150-225 UI de folitropina alfa nos primeiros 7 dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovárica.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém-se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

#### Mulheres com anovulação resultante de deficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com folitropina alfa, em associação com lutropina alfa, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será libertado o óvulo após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Dado que estas doentes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa com 75-150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5-75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após as últimas injeções de folitropina alfa e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte.

Como alternativa, pode ser efetuada uma IIU.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

#### Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

Folitropina alfa deve ser administrada numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses. Se, após este período, o doente não tiver respondido, deve continuar-se com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para atingir a espermatogénese.

#### Populações especiais

##### População idosa

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população idosa. A segurança e eficácia de folitropina alfa em doentes idosos não foram estabelecidas.

##### Disfunção hepática ou renal

A segurança, eficácia e farmacocinética de folitropina alfa em doentes com disfunção hepática ou renal não foram estabelecidas.

##### População pediátrica

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população pediátrica.

#### Modo de administração

Bemfola destina-se a administração por via subcutânea. A primeira injeção de Bemfola deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração de Bemfola só deve ser efetuada por

doentes que estão motivados, devidamente formados e que tenham acesso a aconselhamento especializado.

Como Bemfola caneta pré-cheia com um cartucho de dose única se destina a ser utilizado para uma única injeção, devem ser dadas instruções claras aos doentes para evitar a utilização incorreta da apresentação de dose única.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, ver secção 6.6 e o Folheto Informativo.

### **4.3 Contraindicações**

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou quistos ováricos não causados pela síndrome do ovário poliquístico;
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

- insuficiência ovárica primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez;
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez;
- insuficiência testicular primária.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

Com o intuito de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Folitropina alfa é uma substância gonadotrópica potente capaz de causar reações adversas ligeiras a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotropina requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz de folitropina alfa requer uma monitorização ecográfica regular da resposta ovárica, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual à FSH, podendo ocorrer em algumas doentes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

#### Porfíria

Os doentes com porfíria ou história familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com folitropina alfa. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a interrupção do tratamento.

#### Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contra-indicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas a estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de RMA, pode ocorrer um aumento do volume ovárico

ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada de folitropina alfa e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica, minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, folitropina alfa demonstrou aumentar a sensibilidade ovárica quando administrada com lutropina alfa. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7-14 dias com incrementos de 37,5-75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de folitropina alfa/LH versus a gonadotropina menopáusic humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com folitropina alfa/LH é similar à que foi obtida com a hMG.

#### *Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)*

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovárica controlada. É observada com maior frequência em mulheres com síndrome do ovário poliquístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovárica não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovárico, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais, e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem síndrome do ovário poliquístico, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente (p. ex., > 900 pg/ml ou > 3.300 pmol/l na anovulação; > 3.000 pg/ml ou > 11.000 pmol/l na RMA) e um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento (p. ex., > 3 folículos de  $\geq 14$  mm de diâmetro na anovulação;  $\geq 20$  folículos de  $\geq 12$  mm de diâmetro na RMA).

A adesão à dose e regime de administração recomendados de folitropina alfa pode minimizar o risco de hiperestimulação ovárica (ver secções 4.2 e 4.8). Recomenda-se que seja efetuada a monitorização dos ciclos de estimulação por ecografia e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, tais como um nível do estradiol sérico > 5.500 pg/ml ou > 20.200 pmol/l e/ou  $\geq 40$  folículos no total, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Na RMA, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS ligeira ou moderada resolve-se espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda-se que o tratamento com gonadotropinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, e que a doente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

#### Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas a indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gémeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da resposta ovárica.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de RMA, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da doente.

As doentes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

#### Perda de gravidez

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em doentes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de RMA do que após concepção natural.

#### Gravidez ectópica

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após RMA é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

#### Neoplasias do sistema reprodutor

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, quer benignas quer malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

#### Malformações congénitas

A prevalência de malformações congénitas após técnicas de RMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às concepções espontâneas. Pensa-se que tal facto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotropinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser realçado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos.

#### Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógena são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem ao tratamento com folitropina alfa/hCG. Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda-se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

#### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O uso concomitante de folitropina alfa com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potencializar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de folitropina alfa necessária para provocar uma resposta ovárica adequada. Não foram relatadas outras interações medicamentosas clinicamente significativas durante a terapêutica com folitropina alfa.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não há indicação para a utilização de folitropina alfa durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em mulheres grávidas (menos de 300 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com folitropina alfa.

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico da folitropina alfa.

##### Amamentação

Folitropina alfa não é indicada durante a amamentação.

##### Fertilidade

Folitropina alfa é indicada para utilização em casos de infertilidade (ver secção 4.1).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

É de esperar que os efeitos de folitropina alfa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, quistos ováricos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).

A síndrome de hiperestimulação ovárica ligeira ou moderada (OHSS) foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é pouco frequente (ver secção 4.4).

A tromboembolia pode ocorrer muito raramente (ver secção 4.4).

##### Lista de reações adversas

As reações adversas estão classificadas sob a categoria de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ).

##### Tratamento na mulher

##### Doenças do sistema imunitário



Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleia

Vasculopatias

Muito raros: Tromboembolia (tanto em associação como separado de OHSS)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quisto do ovário

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

Pouco frequentes: OHSS grave (incluindo sintomatologia associada) (ver secção 4.4)

Raros: Complicação de OHSS grave

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

Tratamento no homem

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, Varicocelo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

#### Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Ganho de peso

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

### **4.9 Sobredosagem**

Desconhecem-se os efeitos de uma sobredosagem com folitropina alfa, no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS (ver secção 4.4).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores dos sistemas genitais, gonadotropinas, código ATC: GO3GA05.

Bemfola é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração parentérica de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. Em mulheres com anovulação, o objetivo da terapêutica com folitropina alfa é o de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual se libertará o óvulo após a administração de hCG.

#### Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as doentes com deficiência grave de FSH e de LH, foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve ter-se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes.

Em ensaios clínicos que compararam a r-hFSH (folitropina alfa) e a FSH urinária na RMA (ver tabela 1 abaixo) e na indução da ovulação, folitropina alfa foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na RMA, folitropina alfa numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de ovócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Tabela 1: Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatorizado, paralelo, de comparação de eficácia e segurança da folitropina alfa com a FSH urinária em técnicas de reprodução medicamente assistida)

	folitropina alfa (n = 130)	FSH urinária (n = 116)
Número de ovócitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Dias necessários de estimulação FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessidade de aumentar a dose (%)	56,2	85,3

As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para todos os critérios listados.

#### Eficácia e segurança clínicas no homem

Em homens com insuficiência em FSH, folitropina alfa administrada concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogênese.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada com uma semivida terminal de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (“steady state”) e a depuração total são de 10 l e 0,6 l/h, respetivamente. Um oitavo da dose de folitropina alfa é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3-4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a folitropina alfa mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogénese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose simples e repetida e de genotoxicidade, para além dos já mencionados noutras secções deste RCM.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de folitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas ( $\geq 5$  UI/kg/dia), a folitropina alfa provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogénica, e distocia similar à observada com a gonadotropina menopáusica urinária (hMG). Contudo, como a folitropina alfa não é indicada na gravidez, estes dados têm uma limitada relevância clínica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Poloxamero 188  
Sacarose  
Metionina  
Fosfato dissódico di-hidratado  
Fosfato monossódico di-hidratado  
Ácido fosfórico  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos  
Uma vez aberto, o medicamento deve ser injetado imediatamente.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser removido do frigorífico durante um máximo de 3 meses, a uma temperatura igual ou inferior a 25°C, sem ser novamente colocado no frigorífico. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1,5 ml (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha embutida, incorporados numa caneta pré-cheia.

Cada cartucho contém 0,375 ml de solução injetável.

Tamanhos de embalagem: 1, 5 ou 10 canetas pré-cheias incluindo uma agulha descartável e uma compressa com álcool por caneta. Uma agulha e uma compressa com álcool para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução não deve ser administrada se contiver partículas ou não se encontrar límpida.

Bemfola 225 UI/0,375 ml (16,5 microgramas/0,375 ml) não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

A caneta e a agulha usadas devem ser deitadas fora imediatamente após a injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, consultar o folheto informativo.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27/03/2014

Data da última revisão:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bemfola 300 UI/0,50 ml solução injetável em caneta pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa\*. Cada caneta pré-cheia permite a administração de uma dose de 300 UI (equivalente a 22 microgramas) em 0,5 ml.

\* hormona folículo-estimulante humana recombinante (r-hFSH) produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida incolor.

O pH da solução varia entre 6,7 e 7,3.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico, SOP) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafalopiana de gâmetas (TIFG) e transferência intrafalopiana de zigotos (TIFZ).
- Folitropina alfa em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é recomendada para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH. Nos ensaios clínicos, estas doentes foram definidas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l.

#### Em homens adultos

- Folitropina alfa é indicada na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de perturbações da fertilidade.

Deve ser entregue aos doentes o número correto de canetas para o seu ciclo de tratamento e estes devem ser informados sobre como utilizar as técnicas de injeção corretas.

### Posologia

As doses recomendadas de folitropina alfa são as utilizadas com a FSH urinária. A avaliação clínica de folitropina alfa indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos presentemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinária. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Ensaio clínico comparativos demonstraram que, em média, as doentes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com folitropina alfa em comparação com a FSH urinária. Assim sendo, considera-se apropriado administrar uma dose total mais baixa de folitropina alfa do que aquela geralmente usada para a FSH urinária, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida (ver secção 5.1).

#### Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

Folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros 7 dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente usado inicia-se com administrações diárias de 75-150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a doente não responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a doente deve ser submetida a avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG (ver secção 4.4). O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior à do ciclo anterior.

#### Mulheres submetidas a estimulação ovárica para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização in vitro ou outras técnicas de reprodução medicamente assistida

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150-225 UI de folitropina alfa, com início no 2.º ou 3.º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das concentrações séricas de estrogénios e/ou ecografia), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da doente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém-se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG é administrada 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa para a indução da maturação folicular final.

A sub-regulação com um agonista ou um antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tónicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com folitropina alfa é iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo-se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com um agonista, administram-se 150-225 UI de folitropina alfa nos primeiros 7 dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovárica.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém-se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

#### Mulheres com anovulação resultante de deficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com folitropina alfa, em associação com lutropina alfa, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será libertado o óvulo após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Dado que estas doentes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa com 75-150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5-75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após as últimas injeções de folitropina alfa e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte.

Como alternativa, pode ser efetuada uma IIU.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

#### Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

Folitropina alfa deve ser administrada numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses. Se, após este período, o doente não tiver respondido, deve continuar-se com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para atingir a espermatogénese.

#### Populações especiais

##### População idosa

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população idosa. A segurança e eficácia de folitropina alfa em doentes idosos não foram estabelecidas.

##### Disfunção hepática ou renal

A segurança, eficácia e farmacocinética de folitropina alfa em doentes com disfunção hepática ou renal não foram estabelecidas.

##### População pediátrica

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população pediátrica.

#### Modo de administração

Bemfola destina-se a administração por via subcutânea. A primeira injeção de Bemfola deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração de Bemfola só deve ser efetuada por



doentes que estão motivados, devidamente formados e que tenham acesso a aconselhamento especializado.

Como Bemfola caneta pré-cheia com um cartucho de dose única se destina a ser utilizado para uma única injeção, devem ser dadas instruções claras aos doentes para evitar a utilização incorreta da apresentação de dose única.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, ver secção 6.6 e o Folheto Informativo.

### **4.3 Contraindicações**

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou quistos ováricos não causados pela síndrome do ovário poliquístico;
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

- insuficiência ovárica primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez;
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez;
- insuficiência testicular primária.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

Com o intuito de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Folitropina alfa é uma substância gonadotrópica potente capaz de causar reações adversas ligeiras a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotropina requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz de folitropina alfa requer uma monitorização ecográfica regular da resposta ovárica, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual à FSH, podendo ocorrer em algumas doentes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

#### Porfíria

Os doentes com porfíria ou história familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com folitropina alfa. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a interrupção do tratamento.

#### Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contra-indicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas a estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de RMA, pode ocorrer um aumento do volume ovárico

ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada de folitropina alfa e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica, minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, folitropina alfa demonstrou aumentar a sensibilidade ovárica quando administrada com lutropina alfa. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7-14 dias com incrementos de 37,5-75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de folitropina alfa/LH versus a gonadotropina menopáusic humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com folitropina alfa/LH é similar à que foi obtida com a hMG.

#### *Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)*

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovárica controlada. É observada com maior frequência em mulheres com síndrome do ovário poliquístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovárica não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovárico, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais, e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem síndrome do ovário poliquístico, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente (p. ex., > 900 pg/ml ou > 3.300 pmol/l na anovulação; > 3.000 pg/ml ou > 11.000 pmol/l na RMA) e um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento (p. ex., > 3 folículos de  $\geq 14$  mm de diâmetro na anovulação;  $\geq 20$  folículos de  $\geq 12$  mm de diâmetro na RMA).

A adesão à dose e regime de administração recomendados de folitropina alfa pode minimizar o risco de hiperestimulação ovárica (ver secções 4.2 e 4.8). Recomenda-se que seja efetuada a monitorização dos ciclos de estimulação por ecografia e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, tais como um nível do estradiol sérico > 5.500 pg/ml ou > 20.200 pmol/l e/ou  $\geq 40$  folículos no total, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Na RMA, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS ligeira ou moderada resolve-se espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda-se que o tratamento com gonadotropinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, e que a doente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

#### Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas a indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gémeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da resposta ovárica.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de RMA, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da doente.

As doentes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

#### Perda de gravidez

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em doentes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de RMA do que após concepção natural.

#### Gravidez ectópica

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após RMA é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

#### Neoplasias do sistema reprodutor

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, quer benignas quer malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

#### Malformações congénitas

A prevalência de malformações congénitas após técnicas de RMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às concepções espontâneas. Pensa-se que tal facto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotropinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser realçado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos.

#### Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógena são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem ao tratamento com folitropina alfa/hCG. Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda-se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

#### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O uso concomitante de folitropina alfa com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potencializar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de folitropina alfa necessária para provocar uma resposta ovárica adequada. Não foram relatadas outras interações medicamentosas clinicamente significativas durante a terapêutica com folitropina alfa.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não há indicação para a utilização de folitropina alfa durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em mulheres grávidas (menos de 300 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com folitropina alfa.

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico da folitropina alfa.

##### Amamentação

Folitropina alfa não é indicada durante a amamentação.

##### Fertilidade

Folitropina alfa é indicada para utilização em casos de infertilidade (ver secção 4.1).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

É de esperar que os efeitos de folitropina alfa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, quistos ováricos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).

A síndrome de hiperestimulação ovárica ligeira ou moderada (OHSS) foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é pouco frequente (ver secção 4.4).

A tromboembolia pode ocorrer muito raramente (ver secção 4.4).

##### Lista de reações adversas

As reações adversas estão classificadas sob a categoria de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ).

##### Tratamento na mulher

##### Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleia

Vasculopatias

Muito raros: Tromboembolia (tanto em associação como separado de OHSS)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quisto do ovário

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

Pouco frequentes: OHSS grave (incluindo sintomatologia associada) (ver secção 4.4)

Raros: Complicação de OHSS grave

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

Tratamento no homem

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, Varicocelo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

#### Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Ganho de peso

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

### **4.9 Sobredosagem**

Desconhecem-se os efeitos de uma sobredosagem com folitropina alfa, no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS (ver secção 4.4).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores dos sistemas genitais, gonadotropinas, código ATC: GO3GA05.

Bemfola é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração parentérica de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. Em mulheres com anovulação, o objetivo da terapêutica com folitropina alfa é o de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual se libertará o óvulo após a administração de hCG.

#### Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as doentes com deficiência grave de FSH e de LH, foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve ter-se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes.

Em ensaios clínicos que compararam a r-hFSH (folitropina alfa) e a FSH urinária na RMA (ver tabela 1 abaixo) e na indução da ovulação, folitropina alfa foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na RMA, folitropina alfa numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de ovócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Tabela 1: Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatorizado, paralelo, de comparação de eficácia e segurança da folitropina alfa com a FSH urinária em técnicas de reprodução medicamente assistida)

	folitropina alfa (n = 130)	FSH urinária (n = 116)
Número de ovócitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Dias necessários de estimulação FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessidade de aumentar a dose (%)	56,2	85,3

As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para todos os critérios listados.

#### Eficácia e segurança clínicas no homem

Em homens com insuficiência em FSH, folitropina alfa administrada concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogênese.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada com uma semivida terminal de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (“steady state”) e a depuração total são de 10 l e 0,6 l/h, respetivamente. Um oitavo da dose de folitropina alfa é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3-4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a folitropina alfa mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogênese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose simples e repetida e de genotoxicidade, para além dos já mencionados noutras secções deste RCM.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de folitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas ( $\geq 5$  UI/kg/dia), a folitropina alfa provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogénica, e distocia similar à observada com a gonadotropina menopáusica urinária (hMG). Contudo, como folitropina alfa não é indicada na gravidez, estes dados têm uma limitada relevância clínica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Poloxamero 188  
Sacarose  
Metionina  
Fosfato dissódico di-hidratado  
Fosfato monossódico di-hidratado  
Ácido fosfórico  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos  
Uma vez aberto, o medicamento deve ser injetado imediatamente.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser removido do frigorífico durante um máximo de 3 meses, a uma temperatura igual ou inferior a 25°C, sem ser novamente colocado no frigorífico. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1,5 ml (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha embutida, incorporados numa caneta pré-cheia.

Cada cartucho contém 0,5 ml de solução injetável

Tamanhos de embalagem: 1, 5 ou 10 canetas pré-cheias incluindo uma agulha descartável e uma compressa com álcool por caneta. Uma agulha e uma compressa com álcool para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução não deve ser administrada se contiver partículas ou não se encontrar límpida.

Bemfola 300 UI/0,50 ml (22 microgramas/0,5 ml) não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

A caneta e a agulha usadas devem ser deitadas fora imediatamente após a injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, consultar o folheto informativo.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27/03/2014



Data da última revisão:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bemfola 450 UI/0,75 ml solução injetável em caneta pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa\*. Cada caneta pré-cheia permite a administração de uma dose de 450 UI (equivalente a 33 microgramas) em 0,75 ml.

\* hormona folículo-estimulante humana recombinante (r-hFSH) produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida incolor.

O pH da solução varia entre 6,7 e 7,3.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico, SOP) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafalopiana de gâmetas (TIFG) e transferência intrafalopiana de zigotos (TIFZ).
- Folitropina alfa em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é recomendada para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH. Nos ensaios clínicos, estas doentes foram definidas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l.

#### Em homens adultos

- Folitropina alfa é indicada na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de perturbações da fertilidade.

Deve ser entregue aos doentes o número correto de canetas para o seu ciclo de tratamento e estes devem ser informados sobre como utilizar as técnicas de injeção corretas.

### Posologia

As doses recomendadas de folitropina alfa são as utilizadas com a FSH urinária. A avaliação clínica de folitropina alfa indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos presentemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinária. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Ensaio clínico comparativos demonstraram que, em média, as doentes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com folitropina alfa em comparação com a FSH urinária. Assim sendo, considera-se apropriado administrar uma dose total mais baixa de folitropina alfa do que aquela geralmente usada para a FSH urinária, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida (ver secção 5.1).

#### Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

Folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros 7 dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente usado inicia-se com administrações diárias de 75-150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a doente não responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a doente deve ser submetida a avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG (ver secção 4.4). O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior à do ciclo anterior.

#### Mulheres submetidas a estimulação ovárica para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização in vitro ou outras técnicas de reprodução medicamente assistida

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150-225 UI de folitropina alfa, com início no 2.º ou 3.º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das concentrações séricas de estrogénios e/ou ecografia), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da doente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém-se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG é administrada 24-48 horas após a última injeção de folitropina alfa para a indução da maturação folicular final.

A sub-regulação com um agonista ou um antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tónicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com folitropina alfa é iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo-se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com um agonista, administram-se 150-225 UI de folitropina alfa nos primeiros 7 dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovárica.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém-se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

#### Mulheres com anovulação resultante de deficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com folitropina alfa, em associação com lutropina alfa, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será libertado o óvulo após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Folitropina alfa deve ser administrada segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Dado que estas doentes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa com 75-150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5-75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após as últimas injeções de folitropina alfa e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte.

Como alternativa, pode ser efetuada uma IIU.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

#### Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

Folitropina alfa deve ser administrada numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses. Se, após este período, o doente não tiver respondido, deve continuar-se com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para atingir a espermatogénese.

#### Populações especiais

##### População idosa

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população idosa. A segurança e eficácia de folitropina alfa em doentes idosos não foram estabelecidas.

##### Disfunção hepática ou renal

A segurança, eficácia e farmacocinética de folitropina alfa em doentes com disfunção hepática ou renal não foram estabelecidas.

##### População pediátrica

Não existe utilização relevante de folitropina alfa na população pediátrica.

#### Modo de administração

Bemfola destina-se a administração por via subcutânea. A primeira injeção de Bemfola deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração de Bemfola só deve ser efetuada por

doentes que estão motivados, devidamente formados e que tenham acesso a aconselhamento especializado.

Como Bemfola caneta pré-cheia com um cartucho de dose única se destina a ser utilizado para uma única injeção, devem ser dadas instruções claras aos doentes para evitar a utilização incorreta da apresentação de dose única.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, ver secção 6.6 e o Folheto Informativo.

### **4.3 Contraindicações**

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou quistos ováricos não causados pela síndrome do ovário poliquístico;
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

- insuficiência ovárica primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez;
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez;
- insuficiência testicular primária.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

Com o intuito de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Folitropina alfa é uma substância gonadotrópica potente capaz de causar reações adversas ligeiras a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotropina requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz de folitropina alfa requer uma monitorização ecográfica regular da resposta ovárica, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual à FSH, podendo ocorrer em algumas doentes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

#### Porfíria

Os doentes com porfíria ou história familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com folitropina alfa. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a interrupção do tratamento.

#### Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas a estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de RMA, pode ocorrer um aumento do volume ovárico

ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada de folitropina alfa e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica, minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, folitropina alfa demonstrou aumentar a sensibilidade ovárica quando administrada com lutropina alfa. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7-14 dias com incrementos de 37,5-75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de folitropina alfa/LH versus a gonadotropina menopáusic humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com folitropina alfa/LH é similar à que foi obtida com a hMG.

#### Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovárica controlada. É observada com maior frequência em mulheres com síndrome do ovário poliquístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovárica não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovárico, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais, e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem síndrome do ovário poliquístico, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente (p. ex., > 900 pg/ml ou > 3.300 pmol/l na anovulação; > 3.000 pg/ml ou > 11.000 pmol/l na RMA) e um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento (p. ex., > 3 folículos de  $\geq 14$  mm de diâmetro na anovulação;  $\geq 20$  folículos de  $\geq 12$  mm de diâmetro na RMA).

A adesão à dose e regime de administração recomendados de folitropina alfa pode minimizar o risco de hiperestimulação ovárica (ver secções 4.2 e 4.8). Recomenda-se que seja efetuada a monitorização dos ciclos de estimulação por ecografia e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, tais como um nível do estradiol sérico > 5.500 pg/ml ou > 20.200 pmol/l e/ou  $\geq 40$  folículos no total, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Na RMA, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS ligeira ou moderada resolve-se espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda-se que o tratamento com gonadotropinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, e que a doente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

#### Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas a indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gémeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da resposta ovárica.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de RMA, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da doente.

As doentes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

#### Perda de gravidez

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em doentes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de RMA do que após concepção natural.

#### Gravidez ectópica

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após RMA é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

#### Neoplasias do sistema reprodutor

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, quer benignas quer malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

#### Malformações congénitas

A prevalência de malformações congénitas após técnicas de RMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às concepções espontâneas. Pensa-se que tal facto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotropinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser realçado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos.

#### Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógena são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem ao tratamento com folitropina alfa/hCG. Folitropina alfa não deve ser utilizada nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda-se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

#### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O uso concomitante de folitropina alfa com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potencializar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de folitropina alfa necessária para provocar uma resposta ovárica adequada. Não foram relatadas outras interações medicamentosas clinicamente significativas durante a terapêutica com folitropina alfa.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não há indicação para a utilização de folitropina alfa durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em mulheres grávidas (menos de 300 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com folitropina alfa.

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico da folitropina alfa.

##### Amamentação

Folitropina alfa não é indicada durante a amamentação.

##### Fertilidade

Folitropina alfa é indicada para utilização em casos de infertilidade (ver secção 4.1).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

É de esperar que os efeitos de folitropina alfa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, quistos ováricos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).

A síndrome de hiperestimulação ovárica ligeira ou moderada (OHSS) foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é pouco frequente (ver secção 4.4).

A tromboembolia pode ocorrer muito raramente (ver secção 4.4).

##### Lista de reações adversas

As reações adversas estão classificadas sob a categoria de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ).

##### Tratamento na mulher

##### Doenças do sistema imunitário



Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

#### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleia

#### Vasculopatias

Muito raros: Tromboembolia (tanto em associação como separado de OHSS)

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

#### Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quisto do ovário

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

Pouco frequentes: OHSS grave (incluindo sintomatologia associada) (ver secção 4.4)

Raros: Complicação de OHSS grave

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

#### Tratamento no homem

#### Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, Varicocelo

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

#### Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Ganho de peso

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

### **4.9 Sobredosagem**

Desconhecem-se os efeitos de uma sobredosagem com folitropina alfa, no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS (ver secção 4.4).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores dos sistemas genitais, gonadotropinas, código ATC: GO3GA05.

Bemfola é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração parentérica de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. Em mulheres com anovulação, o objetivo da terapêutica com folitropina alfa é o de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual se libertará o óvulo após a administração de hCG.

#### Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as doentes com deficiência grave de FSH e de LH, foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve ter-se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes.

Em ensaios clínicos que compararam a r-hFSH (folitropina alfa) e a FSH urinária na RMA (ver tabela 1 abaixo) e na indução da ovulação, folitropina alfa foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na RMA, folitropina alfa numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de ovócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Tabela 1: Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatorizado, paralelo, de comparação de eficácia e segurança da folitropina alfa com a FSH urinária em técnicas de reprodução medicamente assistida)

	folitropina alfa (n = 130)	FSH urinária (n = 116)
Número de ovócitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Dias necessários de estimulação FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessidade de aumentar a dose (%)	56,2	85,3

As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para todos os critérios listados.

#### Eficácia e segurança clínicas no homem

Em homens com insuficiência em FSH, folitropina alfa administrada concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogênese.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada com uma semivida terminal de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (“steady state”) e a depuração total são de 10 l e 0,6 l/h, respetivamente. Um oitavo da dose de folitropina alfa é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3-4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a folitropina alfa mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogénese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose simples e repetida e de genotoxicidade, para além dos já mencionados noutras secções deste RCM.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de folitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas ( $\geq 5$  UI/kg/dia), a folitropina alfa provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogénica, e distocia similar à observada com a gonadotropina menopáusica urinária (hMG). Contudo, como folitropina alfa não é indicada na gravidez, estes dados têm uma limitada relevância clínica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Poloxamero 188  
Sacarose  
Metionina  
Fosfato dissódico di-hidratado  
Fosfato monossódico di-hidratado  
Ácido fosfórico  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos  
Uma vez aberto, o medicamento deve ser injetado imediatamente.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser removido do frigorífico durante um máximo de 3 meses, a uma temperatura igual ou inferior a 25°C, sem ser novamente colocado no frigorífico. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1,5 ml (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha embutida, incorporados numa caneta pré-cheia.

Cada cartucho contém 0,75 ml de solução injetável

Tamanhos de embalagem: 1, 5 ou 10 canetas pré-cheias incluindo uma agulha descartável e uma compressa com álcool por caneta. Uma agulha e uma compressa com álcool para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução não deve ser administrada se contiver partículas ou não se encontrar límpida.

Bemfola 450 UI/0,75 ml (33 microgramas/0,75 ml) não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

A caneta e a agulha usadas devem ser deitadas fora imediatamente após a injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-cheia, consultar o folheto informativo.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27/03/2014

Data da última revisão:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E  
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH  
Donaustraße 99  
Klosterneuburg 3400  
Áustria

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E  
UTILIZAÇÃO**

Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ  
DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CAIXA DE 1, 5 OU 10 CANETAS PRÉ-CHEIAS**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bemfola 75 UI/0,125 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
folitropina alfa

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia permite a administração de 75 UI de folitropina alfa, equivalente a 5,5 microgramas por 0,125 ml. Cada ml da solução contém 600 UI, equivalente a 44 microgramas.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Poloxamero 188, sacarose, metionina, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 caneta pré-cheia

1 agulha de injeção

1 compressa com álcool

5 canetas pré-cheias

5 agulhas de injeção

5 compressas com álcool

10 canetas pré-cheias

10 agulhas de injeção

10 compressas com álcool

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, o produto fechado pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25°C durante um máximo de 3 meses, sem ser colocado novamente no frigorífico, e deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bemfola 75 ui/0,125 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Bemfola 75 UI/0,125 ml injetável  
folitropina alfa  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,125 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
CAIXA DE 1, 5 OU 10 CANETAS PRÉ-CHEIAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bemfola 150 UI/0,25 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia permite a administração de 150 UI de folitropina alfa, equivalente a 11 microgramas por 0,25 ml.  
Cada ml da solução contém 600 UI, equivalente a 44 microgramas.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Poloxamero 188, sacarose, metionina, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Solução injetável**

1 caneta pré-cheia  
1 agulha de injeção  
1 compressa com álcool

**5 canetas pré-cheias**

5 agulhas de injeção  
5 compressas com álcool

**10 canetas pré-cheias**

10 agulhas de injeção  
10 compressas com álcool

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, o produto fechado pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25°C durante um máximo de 3 meses, sem ser colocado novamente no frigorífico, e deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bemfola 150 ui/0,25 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Bemfolia 150 UI/0,25 ml injetável  
folitropina alfa  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,25 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
CAIXA DE 1, 5 OU 10 CANETAS PRÉ-CHEIAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bemfola 225 UI/0,375 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia permite a administração de 225 UI de folitropina alfa, equivalente a 16,5 microgramas por 0,375 ml.  
Cada ml da solução contém 600 UI, equivalente a 44 microgramas.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Poloxamero 188, sacarose, metionina, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Solução injetável**

1 caneta pré-cheia  
1 agulha de injeção  
1 compressa com álcool

**5 canetas pré-cheias**

5 agulhas de injeção  
5 compressas com álcool

**10 canetas pré-cheias**

10 agulhas de injeção  
10 compressas com álcool

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, o produto fechado pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25°C durante um máximo de 3 meses, sem ser colocado novamente no frigorífico, e deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bemfola 225 ui/0,375 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Bemfola 225 UI/0,375 ml injetável  
folitropina alfa  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,375 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
CAIXA DE 1, 5 OU 10 CANETAS PRÉ-CHEIAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bemfola 300 UI/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia permite a administração de 300 UI de folitropina alfa, equivalente a 22 microgramas por 0,5 ml. Cada ml da solução contém 600 UI, equivalente a 44 microgramas.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Poloxamero 188, sacarose, metionina, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Solução injetável**

1 caneta pré-cheia  
1 agulha de injeção  
1 compressa com álcool

**5 canetas pré-cheias**

5 agulhas de injeção  
5 compressas com álcool

**10 canetas pré-cheias**

10 agulhas de injeção  
10 compressas com álcool

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, o produto fechado pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25°C durante um máximo de 3 meses, sem ser colocado novamente no frigorífico, e deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/909/004

EU/1/13/909/012

EU/1/13/909/013

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bemfola 300 ui/0,5 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Bemfolia 300 UI/0,5 ml injetável  
folitropina alfa  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,5 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
CAIXA DE 1, 5 OU 10 CANETAS PRÉ-CHEIAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bemfola 450 UI/0,75 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia permite a administração de 450 UI de folitropina alfa, equivalente a 33 microgramas por 0,75 ml. Cada ml da solução contém 600 UI, equivalente a 44 microgramas.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Poloxamero 188, sacarose, metionina, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Solução injetável**

1 caneta pré-cheia  
1 agulha de injeção  
1 compressa com álcool

**5 canetas pré-cheias**

5 agulhas de injeção  
5 compressas com álcool

**10 canetas pré-cheias**

10 agulhas de injeção  
10 compressas com álcool

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, o produto fechado pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25°C durante um máximo de 3 meses, sem ser colocado novamente no frigorífico, e deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/909/005

EU/1/13/909/014

EU/1/13/909/015

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bemfola 450 ui/0,75 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Bemfolia 450 UI/0,75 ml injetável  
folitropina alfa  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,75 ml

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Bemfola 75 UI/0,125 ml solução injetável em caneta pré-cheia**  
**Bemfola 150 UI/0,25 ml solução injetável em caneta pré-cheia**  
**Bemfola 225 UI/0,375 ml solução injetável em caneta pré-cheia**  
**Bemfola 300 UI/0,50 ml solução injetável em caneta pré-cheia**  
**Bemfola 450 UI/0,75 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

folitropina alfa

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Bemfola e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Bemfola
3. Como utilizar Bemfola
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Bemfola
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Bemfola e para que é utilizado**

#### **O que é Bemfola**

Este medicamento contém a substância ativa folitropina alfa, que é quase idêntica a uma hormona natural produzida pelo seu organismo chamada "hormona folículo-estimulante" (FSH). A FSH é uma gonadotropina, um tipo de hormona que desempenha um papel importante na fertilidade e reprodução humanas. Nas mulheres, a FSH é necessária para o crescimento e desenvolvimento dos sacos (folículos) nos ovários que contêm os óvulos. Nos homens, a FSH é necessária para a produção de espermatozoides.

#### **Para que é utilizado Bemfola**

**Em mulheres adultas,** Bemfola é utilizado:

- para ajudar a libertar um óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não conseguem ovular e que não responderam ao tratamento com um medicamento chamado "citrato de clomifeno".
- juntamente com outro medicamento chamado "lutropina alfa" ("hormona luteinizante" ou LH) para ajudar a libertar o óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não têm ovulações porque o seu organismo produz uma quantidade muito pequena de gonadotropinas (FSH e LH).
- para ajudar a desenvolver vários folículos (cada um contendo um óvulo) em mulheres que vão ser submetidas a procedimentos de reprodução medicamente assistida (procedimentos que a podem ajudar a engravidar), tais como a "fertilização *in vitro*", "transferência intrafalopiana de gâmetas" ou "transferência intrafalopiana de zigotos".

**Em homens adultos**, Bemfola é utilizado:

- juntamente com outro medicamento denominado “Gonadotrofina Coriônica humana” (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Bemfola

A sua fertilidade e a do seu(sua) parceiro(a) deve ser examinada antes do início do tratamento por um médico com experiência no tratamento de doenças da fertilidade.

### **Não utilize Bemfola**

- se tem alergia à hormona folículo-estimulante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um tumor no hipotálamo ou na hipófise (ambos são partes do cérebro).
- **Se é uma mulher:**
  - com ovários grandes ou com sacos com fluidos nos ovários (quistos dos ovários) de origem desconhecida.
  - com hemorragia vaginal não explicada.
  - com cancro dos ovários, do útero ou da mama.
  - com uma condição que geralmente torna impossível uma gravidez normal, como insuficiência dos ovários (menopausa precoce) ou malformação dos órgãos reprodutores.
- **Se é um homem:**
  - com lesão dos testículos que não pode ser curada.

Não utilize Bemfola se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

### **Advertências e precauções**

#### Porfíria

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se você ou qualquer um dos seus familiares tem porfíria (uma incapacidade de decompor as porfirinas, que pode ser transmitida de pais para filhos).

Informe imediatamente o seu médico se:

- a sua pele ficar mais frágil e formar bolhas com facilidade, especialmente uma pele que foi exposta frequentemente ao sol, e/ou
- tiver dores de estômago, braços ou pernas.

Caso ocorra qualquer um dos efeitos acima mencionados, o seu médico pode aconselhar que suspenda o tratamento.

#### Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

Se é uma mulher, este medicamento aumenta o risco de desenvolver a OHSS. Esta ocorre quando os seus folículos se desenvolvem excessivamente e formam quistos grandes. Se sentir uma dor na região inferior do abdómen, aumentar rapidamente de peso, se sentir enjoos ou tiver vômitos, ou se tiver dificuldade em respirar, informe imediatamente o seu médico, que lhe pode pedir para parar de utilizar este medicamento (ver a secção 4).

Se não estiver a ovular, e se estiver a cumprir a dose recomendada e o esquema de administração, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com Bemfola raramente provoca uma OHSS grave, a menos que seja administrado o medicamento que é utilizado para a maturação final dos folículos (que contém Gonadotrofina Coriônica humana, hCG). Se desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG neste ciclo do tratamento e pode dizer-lhe para não ter relações sexuais ou para utilizar um método contraceptivo de barreira durante pelo menos quatro dias.

#### Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar Bemfola, corre um risco mais elevado de ficar grávida de mais de uma criança ao mesmo tempo (“gravidez múltipla”, principalmente gémeos) do que se tivesse concebido



naturalmente. A gravidez múltipla pode causar complicações médicas tanto para si como para os bebês. Pode diminuir o risco de gravidez múltipla utilizando a dose correta de Bemfola na altura devida. Quando é submetida a uma técnica de reprodução assistida, o risco de ter uma gravidez múltipla está relacionado com a idade, número e qualidade de óvulos fertilizados ou de embriões que são colocados dentro de si.

#### Aborto espontâneo

Quando é submetida a uma técnica de reprodução assistida ou a estimulação dos seus ovários para produzir óvulos, tem mais probabilidades de ter um aborto espontâneo do que a mulher normal.

#### Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Se teve no passado ou recentemente coágulos sanguíneos na perna ou no pulmão ou um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral, ou se estes aconteceram na sua família, pode, neste caso, correr um maior risco de que estes problemas ocorram ou piorem com o tratamento com Bemfola.

#### Homens com demasiada FSH no sangue

Se é um homem com demasiada FSH no sangue, isso pode ser um sinal de lesão dos testículos. Bemfola geralmente não atua se tiver este problema. Se o seu médico decidir tentar o tratamento com Bemfola, a fim de monitorizar o tratamento, poderá pedir-lhe que forneça esperma para análise 4 a 6 meses após o início do tratamento.

#### **Crianças e adolescentes**

A utilização de Bemfola não é indicada em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

#### **Outros medicamentos e Bemfola**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Se utilizar Bemfola com outros medicamentos que ajudam a ovulação (como hCG ou citrato de clomifeno), isso poderá aumentar a resposta dos seus folículos.
- Se utilizar Bemfola ao mesmo tempo que um agonista ou antagonista da “hormona libertadora de gonadotropinas” (GnRH) (estes medicamentos diminuem os níveis das suas hormonas sexuais e impedem que tenha ovulações), pode ter necessidade de uma dose mais elevada de Bemfola para produzir folículos.

#### **Gravidez e amamentação**

Não utilize Bemfola se estiver grávida ou a amamentar.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é de esperar que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **Bemfola contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como utilizar Bemfola**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Utilização deste medicamento**

- Bemfola destina-se a ser administrado por injeção sob a pele (via subcutânea). Utilize a caneta pré-cheia apenas uma vez e, de seguida, esta deve ser eliminada de maneira segura. Não administre a solução se esta contiver partículas ou não se encontrar límpida.
- A primeira injeção de Bemfola deve ser administrada sob a supervisão do seu médico.

- O seu médico ou enfermeiro indicar-lhe-ão como deve utilizar a caneta pré-cheia de Bemfola para injetar o medicamento.
- Se administrar Bemfola a si próprio, leia e siga atentamente as “Instruções de utilização”. Essas instruções podem ser encontradas no final do folheto informativo.

### **Que dose deve utilizar**

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI) e mililitros (ml).

### **Mulheres**

#### **Se não estiver a ovular e não tiver períodos menstruais ou tiver períodos irregulares**

- Bemfola é habitualmente administrado todos os dias.
- Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar Bemfola nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.
- A dose inicial habitual de Bemfola é de 75 a 150 UI (0,12 a 0,25 ml) por dia.
- A sua dose de Bemfola pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada ou o seu médico lhe dizer para parar, ver abaixo.
- A dose diária máxima de Bemfola normalmente não é superior a 225 UI (0,375 ml).
- Quando obtiver a resposta desejada, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de Bemfola. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada decorridas 4 semanas, o ciclo de tratamento com Bemfola deve ser interrompido. No ciclo de tratamento seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de Bemfola mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, OHSS). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de Bemfola mais baixa do que a anterior.

#### **Se não estiver a ovular, não tiver períodos menstruais e tiver sido diagnosticado com níveis muito baixos das hormonas FSH e LH**

- A dose inicial habitual de Bemfola é de 75 a 150 UI (0,12 a 0,25 ml) juntamente com 75 UI (0,12 ml) de lutropina alfa.
- Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
- A sua dose de Bemfola pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- Quando obtiver a resposta desejada, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de Bemfola e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação intrauterina através da colocação de espermatozoides na cavidade uterina.

Se o seu médico não conseguir observar uma resposta decorridas 5 semanas, o ciclo de tratamento com Bemfola deve ser interrompido. No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de Bemfola mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento com Bemfola será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, OHSS). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de Bemfola mais baixa do que a anterior.

### **Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de reprodução assistida**

- A dose inicial habitual de Bemfola é de 150 a 225 UI (0,25 a 0,37 ml) por dia, desde o 2.º ou 3.º dia do seu ciclo de tratamento.
- A dose de Bemfola pode ser aumentada, dependendo da sua resposta. A dose diária máxima é de 450 UI (0,75 ml).
- O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. Normalmente demora cerca de 10 dias, mas pode demorar um período entre 5 e 20 dias. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
- Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de Bemfola. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Noutros casos, o seu médico pode parar primeiro as suas ovulações utilizando um agonista ou antagonista da hormona libertadora de gonadotropinas (GnRH). Em seguida, Bemfola é iniciado aproximadamente duas semanas após o início do tratamento com o agonista. Bemfola e o agonista da GnRH são ambos administrados até que os seus folículos se tenham desenvolvido de acordo com o desejado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com o agonista da GnRH, administram-se 150 a 225 UI de Bemfola durante 7 dias. A dose é depois ajustada de acordo com a resposta dos seus ovários. Quando se utiliza um antagonista da GnRH, este é administrado desde o 5.º ou 6.º dia do tratamento com Bemfola, continuando a ser administrado até à indução da ovulação.

### **Homens**

- A dose habitual de Bemfola é de 150 UI (0,25 ml) juntamente com hCG.
- Vai utilizar estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.
- Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

### **Se utilizar mais Bemfola do que deveria**

Desconhece-se quais são os efeitos de se utilizar uma dose excessiva de Bemfola. No entanto, é de prever a ocorrência da Síndrome de Hiperestimulação Ovária (OHSS), que é descrita na secção 4. Contudo, a OHSS só ocorrerá se também for administrada hCG (ver a secção 2, em “OHSS”).

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Bemfola**

Caso se tenha esquecido de utilizar Bemfola, não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Informe o seu médico logo que verificar que se esqueceu de uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos secundários graves em mulheres**

- Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vômitos podem ser os sintomas da Síndrome de Hiperestimulação Ovária (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também a secção 2 “Tome especial cuidado com Bemfola”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 doente em cada 10).
- A OHSS pode tornar-se grave, com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 doente em cada 100).
- Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS, como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 doente em cada 1.000).
- Podem observar-se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 doente em cada 10.000). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)”).

### **Efeitos secundários graves em homens e em mulheres**

- As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro.

Se detetar quaisquer dos efeitos secundários acima mencionados deve contactar imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar de utilizar Bemfola.

### **Outros efeitos secundários em mulheres**

#### Muito frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 10):

- Sacos de fluido nos ovários (quistos dos ovários)
- Dores de cabeça
- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódos negros, inchaço e/ou irritação

#### Frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10):

- Dor abdominal
- Enjoos, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e libertação de gases com mais frequência

#### Muito raros (podem afetar até 1 doente em cada 10.000):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção na pele, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

### **Outros efeitos secundários em homens**

#### Muito frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 10):

- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódos negros, inchaço e/ou irritação

#### Frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10):

- Inchaço das veias acima e por trás dos testículos (varicocele).
- Desenvolvimento dos seios, acne ou aumento de peso.

#### Muito raros (podem afetar até 1 doente em cada 10.000):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção na pele, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Bemfola

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior da caneta, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, a caneta pode ser conservada fechada a uma temperatura igual ou inferior a 25°C durante um máximo de 3 meses, sem voltar a ser colocada no frigorífico, e deve ser eliminada caso não tenha sido utilizada após 3 meses.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

O medicamento deve ser administrado imediatamente após a abertura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Bemfola

- A substância ativa é folitropina alfa.
- Bemfola 75 UI/0,125 ml: Cada cartucho contém 75 UI (equivalente a 5,5 microgramas) de folitropina alfa numa solução de 0,125 ml.
- Bemfola 150 UI/0,25 ml: Cada cartucho contém 150 UI (equivalente a 11 microgramas) de folitropina alfa numa solução de 0,25 ml.
- Bemfola 225 UI/0,375 ml: Cada cartucho contém 225 UI (equivalente a 16,5 microgramas) de folitropina alfa numa solução de 0,375 ml.
- Bemfola 300 UI/0,50 ml: Cada cartucho contém 300 UI (equivalente a 22 microgramas) de folitropina alfa numa solução de 0,50 ml.
- Bemfola 450 UI/0,75 ml: Cada cartucho contém 450 UI (equivalente a 33 microgramas) de folitropina alfa numa solução de 0,75 ml.
- Cada ml da solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa.
- Os outros componentes são poloxamero 188, sacarose, metionina, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Bemfola e conteúdo da embalagem

- Bemfola é apresentado sob a forma de um líquido límpido incolor para injeção em caneta pré-cheia (injetável).

- Bemfola é fornecido em embalagens com 1, 5 ou 10 canetas pré-cheias, 1, 5 ou 10 agulhas descartável e 1, 5 ou 10 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**Bemfola 75 UI/0,125 ml caneta pré-cheia**  
**Bemfola 150 UI/0,25 ml caneta pré-cheia**  
**Bemfola 225 UI/0,375 ml caneta pré-cheia**  
**Bemfola 300 UI/0,50 ml caneta pré-cheia**  
**Bemfola 450 UI/0,75 ml caneta pré-cheia**

## Instruções de utilização

### CONTEÚDO

- 1. Como utilizar a caneta pré-cheia de Bemfola**
- 2. Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-cheia**
- 3. Preparação da sua caneta pré-cheia para a injeção**
- 4. Preparação da dose**
- 5. Injeção da dose**
- 6. Após a injeção**

#### **1. Como utilizar a caneta pré-cheia de Bemfola**

- Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-cheia, leia primeiro estas instruções e o folheto informativo na íntegra.
- Utilize esta caneta só para si - não deixe que mais ninguém a utilize.
- Os números no visor da dose indicam as medições em Unidades Internacionais ou UI. **O seu médico deverá ter-lhe dito quantas UI tem de injetar diariamente.**
- **O seu médico/farmacêutico dir-lhe-á quantas canetas de Bemfola necessita de utilizar para o seu ciclo completo de tratamento.**
- Autoadministre a injeção aproximadamente à mesma hora todos os dias.

#### **2. Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-cheia**

##### **2.1. Lave as mãos**

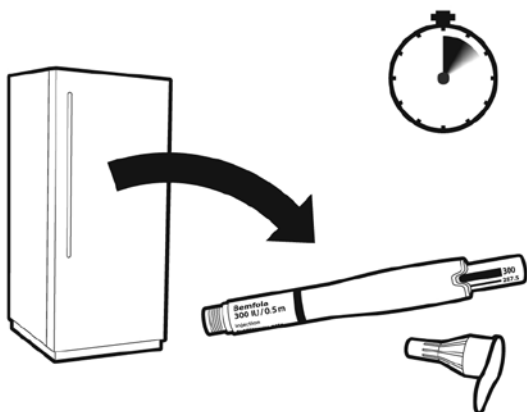
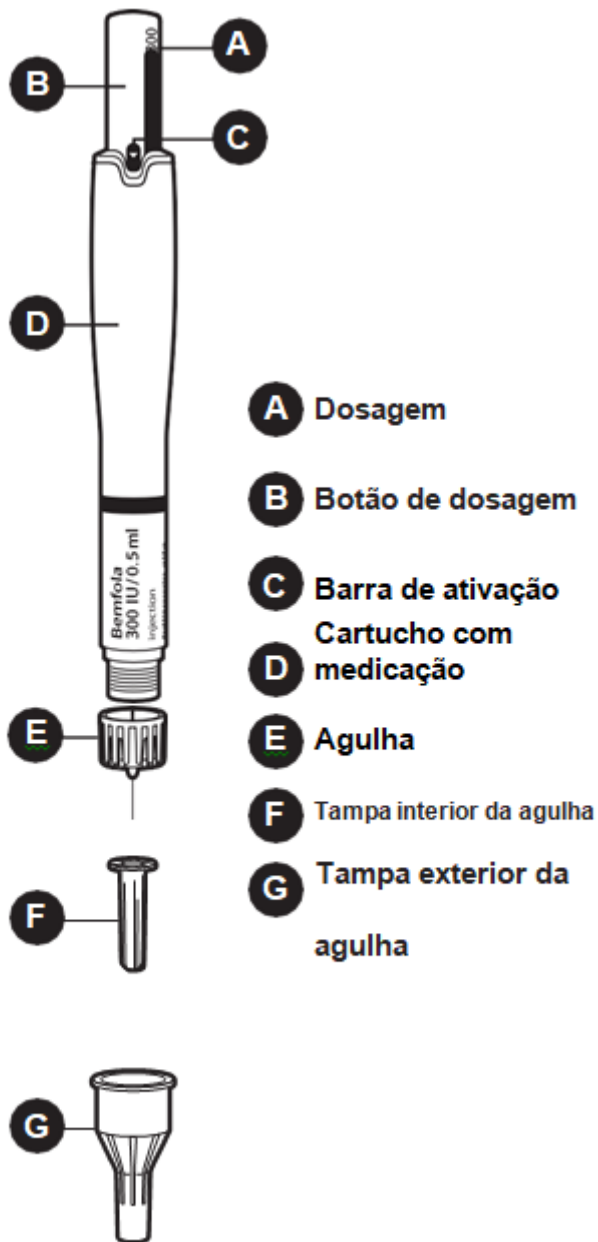
- É importante que as suas mãos e os utensílios que vai utilizar estejam tão limpos quanto possível.

##### **2.1. Procure uma área limpa**

- Um bom local é uma mesa ou superfície que estejam limpas.

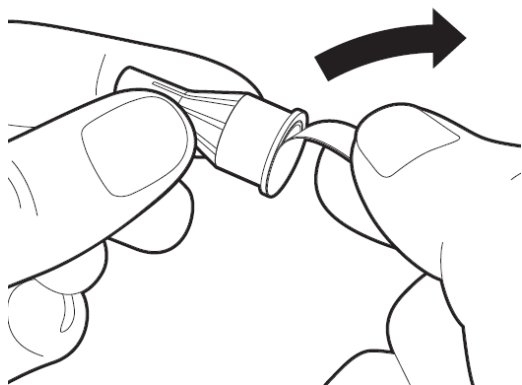
#### **3. Preparação da sua caneta pré-cheia para a injeção**

##### **As diferentes partes da sua caneta**

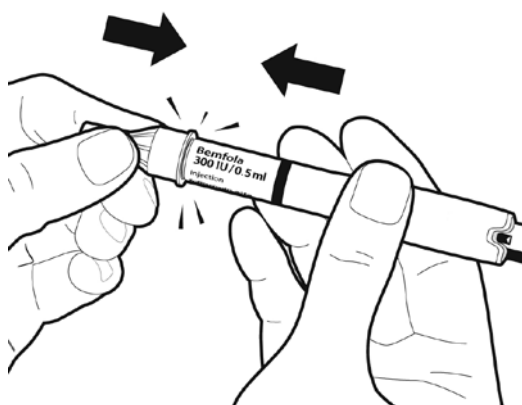


Realize a injeção todos os dias aproximadamente à mesma hora. Retire a caneta do frigorífico 5 a 10 minutos antes de utilizá-la. Nota: Verifique que o medicamento não está congelado.





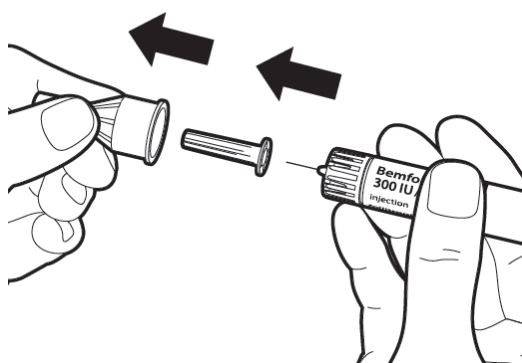
Retire o selo destacável da agulha de injeção.



Segure a caneta pelos lados e insira a agulha até que esta esteja no lugar. Não a rode. Irá ouvir um clique quando esta estiver bem fixa.

Cuidado:

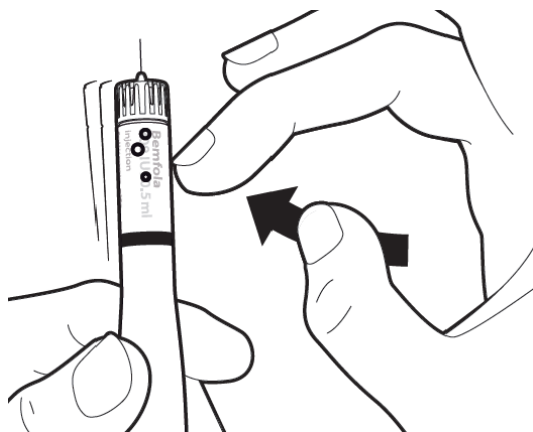
Não pressione o botão de dosagem enquanto estiver a inserir a agulha.



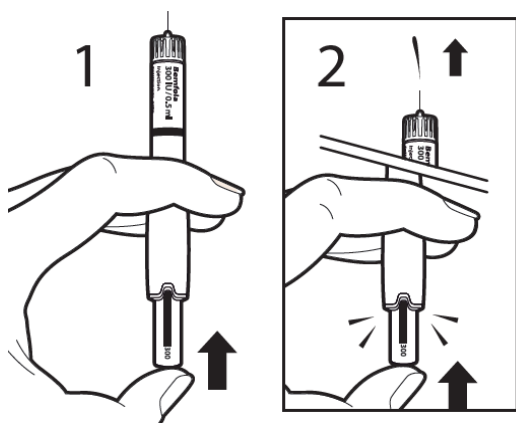
Retire a tampa de proteção exterior da agulha. **Guarde-a para mais tarde. Irá precisar dela depois da injeção.**

Retire a tampa de proteção interior da agulha.

#### 4. Preparação da dose

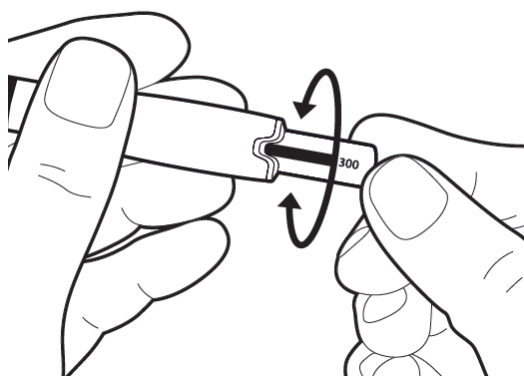


Segure a caneta de modo a que a agulha esteja a apontar para cima. Bata suavemente na caneta para fazer subir quaisquer bolhas de ar grandes para o topo.



Continuando a segurar a caneta na vertical, pressione o botão de dosagem até que a barra de ativação com a seta pequena desapareça. Também deverá ouvir um clique e algum líquido irá esguichar (isto é normal). A caneta está agora pronta para definir a dose.

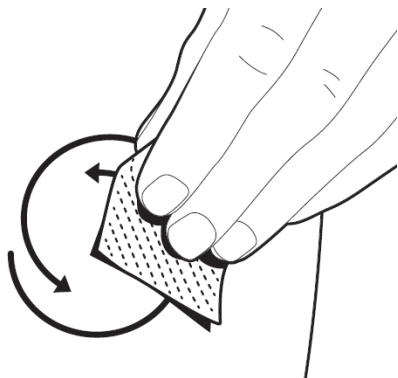
Caso não esguiche para fora nenhum líquido, a caneta não deve ser utilizada.



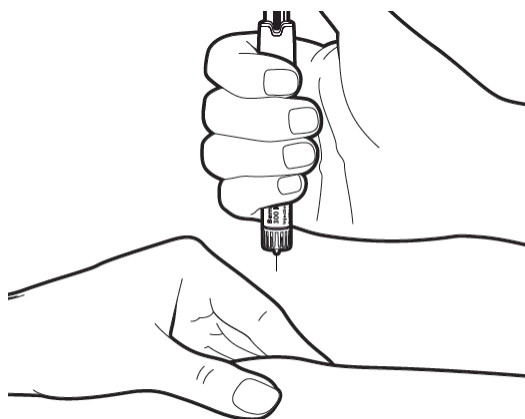
Gire o botão de dosagem até a sua dose prescrita estar em linha com a janela do visor. Nota: A caneta está agora pronta para a injeção. Cuidado: Neste momento, não pressione o botão de dosagem para além disso.

## 5. Injeção da dose

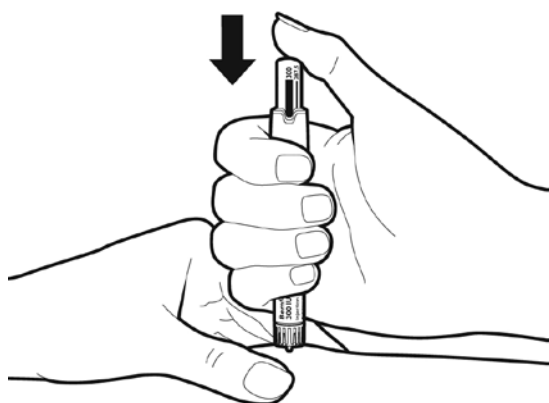
Está agora pronto para administrar a si próprio a injeção: o seu médico ou enfermeiro já lhe indicaram qual a zona onde dar a injeção (por exemplo, barriga, parte da frente da coxa). Para reduzir ao mínimo a irritação da pele selecione uma zona diferente todos os dias.



Limpe o local da injeção com a compressa embebida em álcool utilizando um movimento circular.



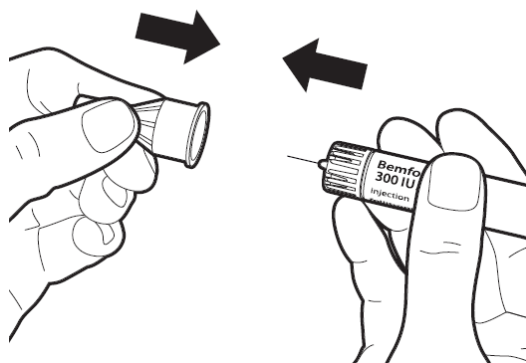
Aperte ligeiramente a pele da zona da injeção. Segure a caneta aproximadamente num ângulo reto e insira a agulha completamente com um movimento contínuo. Cuidado: Não pressione o botão de dosagem enquanto insere a agulha de injeção.



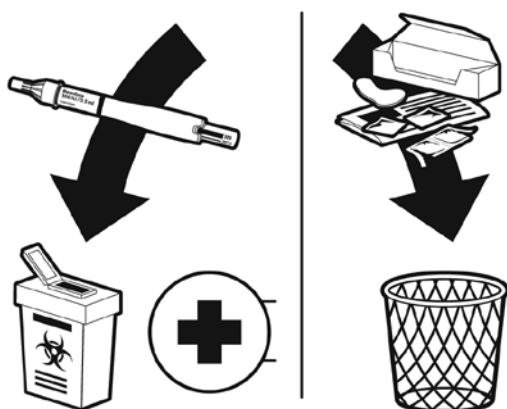
Pressione o botão de dosagem de forma lenta e contínua até que este pare e a barra da dose tenha desaparecido. Não retire a agulha imediatamente, aguarde **5 segundos** antes de a puxar para fora.

Após a remoção da agulha: limpe a zona da injeção com uma compressa embebida em álcool, usando um movimento circular.

## 6. Após a injeção



Coloque com cuidado a tampa exterior da agulha na agulha.



Deite fora a caixa de embalagem, a tampa interior da agulha, o selo destacável, a compressa com álcool e as instruções de utilização no lixo doméstico normal. Não deite fora quaisquer medicamentos no lavatório, na sanita ou no seu lixo doméstico. A caneta utilizada deve ser eliminada num recipiente para objetos cortantes e este devolvido à farmácia para uma eliminação correta. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza.