

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bemfola 75 IU/0,125 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU θυλακιοτροπίνης άλφα * (ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια). Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απελευθερώνει 75 IU (ισοδύναμα με 5,5 μικρογραμμάρια) σε 0,125 ml.

* ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θυλακιοτρόπος ορμόνη (r-hFSH) που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Το pH του διαλύματος είναι 6,7 - 7,3.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στις ενήλικες γυναίκες

- Ανωορρηξία (που περιλαμβάνει το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών) σε γυναίκες που δεν αποκρίθηκαν σε αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη.
- Πρόκληση πολυωοθυλακικής ανάπτυξης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υπερωορρηξία με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) όπως εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), ενδοσαλπινγική μεταφορά γαμετών και ενδοσαλπινγική μεταφορά ζυγώτου.
- Η θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με ιδιοσκεύασμα που περιέχει ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) συνιστώνται για τη διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων σε γυναίκες με βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH. Σε κλινικές μελέτες, αυτές οι ασθενείς προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l.

Στους ενήλικους άνδρες

- Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται, για τη διέγερση της σπερματογένεσης στους άνδρες που έχουν συγγενή ή επίκτητο υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό σε συνδυασμό με θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η εισαγωγή σε θεραπεία θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία διαταραχών γονιμότητας.

Οι ασθενείς πρέπει να εφοδιαστούν με το σωστό αριθμό συσκευών τύπου πένας για τον κύκλο της θεραπείας τους και να εκπαιδευτούν στη χρήση των σωστών τεχνικών ένεσης.

Δοσολογία

Τα δοσολογικά σχήματα που συστήνονται για τη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι εκείνα που χρησιμοποιούνται για την FSH που προέρχεται από ούρα. Κλινική αξιολόγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα αποδεικνύει ότι οι ημερήσιες δόσεις, τα σχήματα χορηγήσεως και οι μέθοδοι παρακολούθησης της θεραπείας δεν θα πρέπει να διαφέρουν από εκείνες που χρησιμοποιούνται προς το παρόν για τα φαρμακευτικά προϊόντα ούρων που περιέχουν FSH. Συνιστάται η συμμόρφωση στις συνιστώμενες δόσεις ενάρξεως που περιγράφονται παρακάτω.

Συγκριτικές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο μέσος ασθενής απαιτεί χαμηλότερη αθροιστική δόση και μικρότερης διάρκειας θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα σε σύγκριση με FSH προερχόμενη από ούρα. Επομένως, θεωρείται αναγκαίο να δοθεί μία χαμηλότερη συνολική δόση θυλακιοτροπίνης άλφα από αυτή που γενικά χρησιμοποιείται με την FSH προερχόμενη από ούρα, όχι μόνο για τη βελτιστοποίηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων αλλά και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητης υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Βλ. παράγραφο 5.1.

Γυναίκες με ανωορρηξία (που περιλαμβάνει και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)

Η θυλακιοτροπίνη άλφα μπορεί να χορηγηθεί ως μία σειρά από καθημερινές ενέσεις. Σε γυναίκες με έμμηνη ρύση η θεραπεία πρέπει να αρχίσει εντός των πρώτων 7 ημερών του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Μια αγωγή που χρησιμοποιείται συνήθως αρχίζει με 75-150 IU FSH ημερησίως και αυξάνεται κατά προτίμηση κατά 37,5 ή 75 IU με μεσοδιαστήματα 7 ή κατά προτίμηση 14 ημερών ανάλογα με τις ανάγκες για την επίτευξη επαρκούς αλλά όχι υπερβολικής απόκρισης. Η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί στην εξατομικευμένη απόκριση της κάθε ασθενούς όπως αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους του θυλακίου με υπερήχους ή/και της έκκρισης οιστρογόνων. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν υπερβαίνει συνήθως τα 225 IU FSH. Εάν μια ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ο κύκλος πρέπει να εγκαταλειφθεί και η ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω αξιολόγηση, μετά από την οποία μπορεί να ξαναρχίσει θεραπεία με μεγαλύτερη αρχική δόση απ' ό,τι στον εγκαταλειφθέντα κύκλο.

Όταν επιτευχθεί βέλτιστη αντίδραση, μια εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων ανασυνδυασμένης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης άλφα ορμόνης (r-hCG) ή 5.000 IU μέχρι 10.000 IU hCG πρέπει να χορηγηθεί 24-48 ώρες μετά από την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα. Συνιστάται στην ασθενή να έλθει σε συνουσία κατά την ημέρα της χορήγησης hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει σπερματέγχυση (IUI).

Εάν επιτευχθεί υπερβολική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να μη χορηγηθεί hCG (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει στον επόμενο κύκλο σε δόση χαμηλότερη από εκείνη του προηγούμενου κύκλου.

Γυναίκες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών για ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων πριν από την *in vitro* γονιμοποίηση ή άλλες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η συνήθης δοσολογία για υπερωορρηξία περιλαμβάνει τη χορήγηση 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα ημερησίως, ξεκινώντας την ημέρα 2 ή 3 του κύκλου. Η αγωγή συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανάπτυξη του ωοθυλακίου (όπως εκτιμάται με τον έλεγχο της συγκέντρωσης οιστρογόνων στον ορό ή/και με υπερηχογράφημα) και η δοσολογία προσαρμόζεται ανάλογα με την απόκριση της ασθενούς, συνήθως μέχρι 450 IU/ημέρα το μέγιστο. Γενικά ικανοποιητική ανάπτυξη του ωοθυλακίου επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο τη 10^η ημέρα της αγωγής του κύκλου (εύρος 5-20 ημέρες).

24-48 ώρες μετά την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα χορηγείται εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG για την πρόκληση της ρήξης του ωοθυλακίου.

Η προς τα κάτω ρύθμιση με εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) αγωνιστές ή ανταγωνιστές χρησιμοποιείται συνήθως με στόχο την καταστολή της ενδογενούς LH και τον έλεγχο των τονικών επιπέδων της LH. Σε ένα συνηθισμένο πρωτόκολλο, η θυλακιοτροπίνη άλφα ξεκινά περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με αγωνιστές και συνεχίζονται και τα δύο μέχρι να

επιτευχθεί επαρκής ωοθυλακική ανάπτυξη. Για παράδειγμα, μετά την αγωγή 2 εβδομάδων με έναν αγωνιστή, χορηγούνται 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα για τις 7 πρώτες ημέρες. Η δοσολογία στη συνέχεια προσαρμόζεται ανάλογα με την ωοθηκική απόκριση.

Η συνολική εμπειρία στην IVF δείχνει ότι γενικά το ποσοστό επιτυχίας της αγωγής παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 προσπαθειών και μειώνεται βαθμηδόν στις επόμενες.

Γυναίκες με ανωορρηξία από βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH.

Σε γυναίκες με ανεπάρκεια LH και FSH (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός), ο στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με lutropin alfa είναι η ανάπτυξη ενός ωρίμου Γραφιανού ωοθυλακίου από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωοκύτταρο, κατόπιν χορήγησης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Η θυλακιοτροπίνη άλφα πρέπει να χορηγείται σε κύκλο καθημερινών ενέσεων ταυτόχρονα με lutropin alfa. Εφόσον αυτές οι ασθενείς είναι αμνηρορρικές και εμφανίζουν χαμηλή ενδογενή έκκριση οιστρογόνων, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ανά πάσα χρονική στιγμή.

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα αρχίζει με 75 IU lutropin alfa την ημέρα, σε συνδυασμό με 75-150 IU FSH. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της ανταπόκρισης κάθε ασθενούς, η οποία αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μέσω υπερηχογραφήματος και της οιστρογονικής ανταπόκρισης.

Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση μετά από διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU. Ενδεχομένως να είναι αποδεκτή η παράταση της διάρκειας διεγέρσεως σε όποιο μεμονωμένο κύκλο έως και 5 εβδομάδες.

Όταν λαμβάνεται η βέλτιστη ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμάρων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG 24-48 ώρες μετά τις τελευταίες ενέσεις θυλακιοτροπίνης άλφα και lutropin alfa. Συνιστάται η ασθενής να έρθει σε σεξουαλική επαφή την ίδια ημέρα και την επομένη της χορήγησης hCG.

Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει IUI.

Η υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως μπορεί να ληφθεί υπόψη καθότι η απουσία ουσιών με ωχρινοτρόπο δραστηριότητα (LH/hCG) μετά την ωορρηξία μπορεί να προκαλέσει πρόωμη ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου.

Εάν παρατηρηθεί υπερβολική ανταπόκριση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ανασταλεί η χορήγηση hCG. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει πάλι τον επόμενο κύκλο με δόση FSH χαμηλότερη από εκείνη στον προηγούμενο κύκλο.

Άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό

Η θυλακιοτροπίνη άλφα θα πρέπει να χορηγείται σε μία δόση των 150 IU τρεις φορές την εβδομάδα, ταυτόχρονα με hCG, για ένα διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών. Εάν δεν υπάρχει απόκριση του ασθενούς μετά το πέρας αυτής της περιόδου, η συνδυασμένη θεραπεία θα μπορούσε να συνεχισθεί. Η τρέχουσα κλινική εμπειρία δείχνει ότι θεραπεία τουλάχιστον 18 μηνών είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί σπερματογένεση.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Bemfola προορίζεται για υποδόρια χρήση. Η πρώτη ένεση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη. Η αυτοχορήγηση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ενήμερους και πρόθυμους ασθενείς, επαρκώς εκπαιδευμένους και με άμεση πρόσβαση σε συμβουλευτική υποστήριξη ειδικού.

Καθώς το Bemfola σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με φυσίγγιο μίας δόσης προορίζεται για μία μόνο ένεση, πρέπει να δίνονται σαφείς οδηγίες στους ασθενείς με σκοπό να αποφευχθεί εσφαλμένη χρήση της συσκευασίας μίας δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- όγκοι στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση
- σε διόγκωση ωοθηκών ή ωοθηκική κύστη μη οφειλόμενη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- σε γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας
- σε καρκίνωμα ωοθήκης, μήτρας ή μαστού.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα αντενδείκνυται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί επιτυχής απόκριση όπως:

- πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια
- δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων ασύμβατες με κύηση
- ινομώματα της μήτρας ασύμβατα με εγκυμοσύνη.
- πρωτοπαθής ανεπάρκεια όρχεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα είναι μια ισχυρή γοναδοτρόπος ουσία που είναι ικανή να προκαλέσει μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που είναι πλήρως εξοικειωμένοι με τα προβλήματα και το χειρισμό της υπογονιμότητας.

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη απαιτεί μια συγκεκριμένη χρονική ενασχόληση από τους ιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό υγείας όπως και την ύπαρξη των καταλλήλων οργάνων παρακολούθησης. Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στις γυναίκες απαιτεί την παρακολούθηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης μόνο με υπερήχους, ή κατά προτίμηση σε συνδυασμό με την τακτική μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης του ορού. Μπορεί να υπάρξει κάποιου βαθμού μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών σε σχέση με την ανταπόκριση στη χορήγηση FSH, με ανεπαρκή ανταπόκριση στην FSH σε ορισμένες ασθενείς και υπερβολική ανταπόκριση σε άλλες. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε σχέση με το σκοπό της θεραπείας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Πορφυρία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα, οι ασθενείς με πορφυρία ή με οικογενειακό ιστορικό πορφυρίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδεχομένως να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας σε επιδείνωση ή πρώτη εκδήλωση αυτής της κατάστασης.

Θεραπεία στις γυναίκες

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο λόγος για την υπογονιμότητα του ζεύγους θα πρέπει να έχει ερευνηθεί διεξοδικά και να έχουν εκτιμηθεί οι πιθανές αντενδείξεις για κύηση. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν για υποθυρεοειδισμό, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερπρολακτιναιμία και να λάβουν κατάλληλη αγωγή.

Ασθενείς που υφίστανται διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων είτε ως θεραπεία υπογονιμότητας οφειλόμενη σε ανωορρηξία είτε ως θεραπείες ART, μπορεί να παρουσιάσουν υπερδιόγκωση ωοθηκών ή ανάπτυξη υπερδιέγερσης. Η τήρηση της προτεινόμενης δόσης και του προτεινόμενου τρόπου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα καθώς επίσης και η στενή παρακολούθηση της θεραπείας θα ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση τέτοιων συμβάντων. Για την ακριβή κατανόηση των δεικτών της ανάπτυξης και ωρίμανσης των θυλακίων, ο ιατρός θα πρέπει να είναι έμπειρος στην ερμηνεία των σχετικών εξετάσεων.

Σε κλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα αυξάνει την ευαισθησία των ωοθηκών όταν χορηγείται με lutropin alfa. Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση σε διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU.

Δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση της θυλακιοτροπίνης άλφα/LH έναντι της ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG). Η αναδρομική σύγκριση με παλαιότερα στοιχεία υποδεικνύει ότι το ποσοστό ωορρηξιών που παρατηρείται με θυλακιοτροπίνη άλφα/LH είναι παρεμφερές με αυτό που λαμβάνεται με hMG.

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS)

Κάποια διόγκωση των ωοθηκών είναι μια προβλεπόμενη επίδραση της ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης. Παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και συνήθως υποχωρεί χωρίς θεραπεία.

Διαφορετικά από την απλή διόγκωση των ωοθηκών, το OHSS είναι μια κατάσταση που μπορεί να εμφανισθεί με διαφορετικούς βαθμούς βαρύτητας. Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερες διογκωμένες ωοθήκες, υψηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου στον ορό και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση υγρών στο περιτόναιο, στον πλευριτικό χώρο και σπανίως στις περικαρδιακές κοιλότητες.

Η ακόλουθη συμπτωματολογία μπορεί να παρατηρηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις OHSS: κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διόγκωση, υπερβολική διόγκωση των ωοθηκών, αύξηση του σωματικού βάρους, δύσπνοια, ολιγουρία και γαστρεντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η κλινική εξέταση μπορεί να δείξει υποογκοαιμία, αιμοσυμπύκνωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασκίτη, αιμοπεριτόναιο, πλευριτικές διηθήσεις, υδροθώρακα ή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Πολύ σπάνια, το OHSS σοβαρού βαθμού μπορεί να περιπλεχθεί από συστροφή ωοθηκών ή θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του OHSS συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υψηλά απόλυτα ή ταχέως αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης ορού (π.χ. > 900 pg/ml ή > 3.300 pmol/l στην ανωορρηξία, > 3.000 pg/ml ή > 11.000 pmol/l στις ART), μεγάλο αριθμό αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στις ωοθήκες (π.χ. > 3 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 14 mm στην ανωορρηξία, \geq 20 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 12 mm στις ART).

Η τήρηση της συνιστώμενης δόσης και του πρωτοκόλλου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα μπορεί να περιορίσει στο ελάχιστο τον κίνδυνο υπερδιέγερσης των ωθηκών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση των κύκλων διέγερσης μέσω υπερηχογραφήματος, όπως επίσης μετρήσεις της οιστραδιόλης για την πρόωμη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να προτείνουν πως η hCG παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο να προκαλέσει OHSS και ότι το σύνδρομο μπορεί να είναι πιο σοβαρό και παρατεταμένο εάν συμβεί κύηση. Επομένως, όταν εμφανίζονται σημεία ωθηκικής υπερδιέγερσης όπως επίπεδο οιστραδιόλης ορού > 5.500 pg/ml ή > 20.200 pmol/l ή/και ≥ 40 ωθθυλάκια συνολικά, προτείνεται να μη χορηγείται hCG και να συνιστάται στην ασθενή η αποφυγή συνουσίας ή η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων φραγμού για 4 τουλάχιστον ημέρες. Το OHSS μπορεί να επιδεινωθεί ταχέως (εντός 24 ωρών) ή κατά τη διάρκεια μερικών ημερών σε βαρεία ιατρική κατάσταση. Αυτό εμφανίζεται συχνότερα μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας και φθάνει στη μέγιστη σοβαρότητα σε περίπου επτά έως δέκα ημέρες μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση hCG.

Στην ART η αναρρόφηση των ωθυλακίων πριν την ωορρηξία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της υπερδιέγερσης.

Το OSHH ήπιου ή μέτριου βαθμού συνήθως υφίεται αυτόματα. Εάν συμβεί OHSS σοβαρού βαθμού, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με γοναδοτροπίνες εφόσον συνεχίζεται και η ασθενής να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Πολύδυμη κύηση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαγωγή ωορρηξίας, η συχνότητα πολύδυμης κύησης είναι αυξημένη σε σύγκριση με τη φυσιολογική σύλληψη. Η πλειοψηφία των πολυδύμων συλλήψεων είναι δίδυμες. Η πολύδυμη κύηση, ιδιαίτερα εκείνη υψηλής κατάταξης, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τόσο κατά τη μητρική όσο και στην περιγεννητική περίοδο.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πολυδύμου κήσεως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωθηκών.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες ART, ο κίνδυνος μιας πολύδυμης κήσεως σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό και την ποιότητα των αντικαθιστώμενων εμβρύων καθώς και την ηλικία της ασθενούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο πολυδύμων τοκετών πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Απώλεια κύησης

Η συχνότητα της απώλειας κύησης με αποβολή ή αυτόματη έκτρωση είναι υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διέγερση ωοθυλακικής ανάπτυξης για επαγωγή της ωορρηξίας ή ART απ' ό,τι μετά από φυσιολογική σύλληψη.

Έκτοπη κύηση

Οι γυναίκες με ιστορικό νόσου των σαλπίγγων βρίσκονται σε κίνδυνο έκτοπης κήσεως είτε εάν η κύηση έχει επιτευχθεί με αυτόματη σύλληψη ή κατόπιν θεραπείας υπογονιμότητας. Έχει αναφερθεί πως ο επιπολασμός της έκτοπης κήσης μετά από ART είναι υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

Νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος

Υπάρχουν ανακοινώσεις για νεοπλασίες των ωθηκών και άλλες νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος, καλοήθεις και μη, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί εάν οι γοναδοτροπίνες αυξάνουν ή όχι τον κίνδυνο των όγκων αυτών σε γυναίκες με υπογονιμότητα.

Συγγενείς δυσμορφίες

Ο επιπολασμός των συγγενών δυσμορφιών μετά από ART μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος απ' ό,τι στη φυσιολογική σύλληψη. Αυτό πιστεύεται πως οφείλεται σε διαφορές στα χαρακτηριστικά των γονέων (π.χ. ηλικία μητέρας, χαρακτηριστικά σπέρματος) και τις πολύδυμες κήσεις.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε γυναίκες με πρόσφατη ή τρέχουσα θρομβοεμβολική νόσο ή γυναίκες όπου γενικά αναγνωρίζονται παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως το προσωπικό τους ή το οικογενειακό τους ιστορικό, η θεραπεία με γοναδοτροπίνες μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο επιδείνωσης ή εμφάνισης τέτοιου είδους επεισοδίων. Στις γυναίκες αυτές, τα οφέλη της χορήγησης γοναδοτροπινών πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων. Σημειώνεται πως η ίδια η κύηση όπως και το OSHH επίσης φέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Θεραπεία στους άνδρες

Αυξημένα επίπεδα ενδογενούς FSH είναι ενδεικτικά πρωτοπαθούς ανεπάρκειας όρχεων. Αυτοί οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα/hCG. Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν δεν είναι δυνατό να ληφθεί αποτελεσματική ανταπόκριση.

Συνιστάται ανάλυση του σπέρματος 4 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ως μέρος της εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας (π.χ. hCG, κιτρική κλομιφαίνη) μπορεί να ενδυναμώσει την απόκριση του ωοθυλακίου, ενώ η ταυτόχρονη χρήση των GnRH αγωνιστών ή ανταγωνιστών που οδηγούν στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης μπορεί να αυξήσει τη δόση της θυλακιοτροπίνης άλφα που χρειάζεται για να δημιουργήσει επαρκή ωοθηκική απόκριση. Καμία άλλη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αναφερθεί για τη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εκθέσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό από τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα.

Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα κλινικά στοιχεία δεν επαρκούν για να αποκλειστεί η επίδραση τερατογένεσης της θυλακιοτροπίνης άλφα σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται για χρήση στην υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.1).

4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Αναμένεται ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι κεφαλαλγία, κύστεις ωοθηκών και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης).

Αναφέρθηκε συχνά ήπιοι έως μέτριου βαθμού σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και πρέπει να θεωρηθεί εγγενής κίνδυνος της διαδικασίας διέγερσης. Σοβαρού βαθμού OHSS είναι όχι συχνό (βλ. παράγραφο 4.4).

Πολύ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί θρομβοεμβολισμός (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται υπό επικεφαλίδες συχνότητας, με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Θεραπεία στις γυναίκες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Θρομβοεμβολισμός (τόσο σε συσχέτιση με όσο και ξεχωριστά από το OHSS)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακό πρήξιμο, κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, έμετος, διάρροια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: Κύστεις ωοθηκών

Συχνές: Ήπιοι έως μέτριου βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας)

Όχι συχνές: Σοβαρού βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας) (βλ. παράγραφο 4.4)

Σπάνιες: Επιπλοκή σοβαρού βαθμού OHSS

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Θεραπεία στους άνδρες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Ακμή

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: Γυναικομαστία, Κισκοκήλη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: Αύξηση βάρους

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα αποτελέσματα της υπερδοσολογίας της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι άγνωστα, παρόλο που είναι ενδεχόμενο να εμφανιστεί OHSS (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, γοναδοτροπίνες, κωδικός ATC: G03GA05.

Το Bemfola είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερέστερα πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις γυναίκες η πιο σημαντική επίδραση που προέρχεται από την παρεντερική χορήγηση της FSH είναι η ανάπτυξη ωρίμων ωοθυλακίων Graaf. Στις γυναίκες με ανωορρηξία, στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα είναι η ανάπτυξη ενός ώριμου θυλακίου Graaf από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωάριο μετά τη χορήγηση hCG.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις γυναίκες

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με βαρεία ανεπάρκεια σε FSH και LH, προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l όπως αυτή μετρήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχει μεταβλητότητα στις μετρήσεις LH που γίνονται σε διαφορετικά εργαστήρια.

Σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες έγινε σύγκριση μεταξύ της r-hFSH (θυλακιοτροπίνη άλφα) και FSH προερχόμενης από ούρα σε ART (βλ. πίνακα 1 παρακάτω) και σε επαγωγή ωορρηξίας, η θυλακιοτροπίνη άλφα ήταν πιο ισχυρή από την FSH προερχόμενη από ούρα αναφορικά με τη χαμηλότερη συνολική δόση και τη μικρότερη περίοδο θεραπείας που χρειάστηκε για την πρόκληση της ωρίμανσης του ωοθυλακίου.

Σε ART, η θυλακιοτροπίνη άλφα σε μία χαμηλότερη συνολική δόση και για μικρότερη περίοδο θεραπείας από την FSH προερχόμενη από ούρα, είχε σαν αποτέλεσμα την λήψη μεγαλύτερου αριθμού ωοκυττάρων σε σχέση με την FSH προερχόμενη από ούρα.

Πίνακας: Αποτελέσματα της μελέτης GF 8407 (τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θυλακιοτροπίνης άλφα με την FSH των ούρων σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)

	θυλακιοτροπίνη άλφα (n = 130)	FSH των ούρων (n = 116)
Αριθμός ληφθέντων ωοκυττάρων	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Απαιτούμενες ημέρες για τη διέγερση με FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Συνολική απαιτούμενη δόση της FSH (αριθμός φυσίγγων FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Ανάγκη αύξησης της δόσης (%)	56,2	85,3

Οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$) για όλα τα κριτήρια που παρατίθενται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στους άνδρες

Η θυλακιοτροπίνη άλφα χορηγούμενη ταυτόχρονα με hCG για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών προκαλεί σπερματογένεση σε άνδρες με ανεπάρκεια σε FSH.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα κατανέμεται στο υγρό του εξωκυττάρου χώρου με έναν αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες και απομακρύνεται από το σώμα με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 ημέρα. Ο σταθερός όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση είναι 10 l και 0,6 l/ώρα αντίστοιχα. Το 1/8 της χορηγούμενης δόσης θυλακιοτροπίνης άλφα αποβάλλεται από τα ούρα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα τριπλασιάζεται αθροιστικά φτάνοντας σε σταθερό ρυθμό μέσα σε 3-4 μέρες. Σε γυναίκες που η ενδογενής έκκριση γοναδοτροπινών είναι περιορισμένη, η θυλακιοτροπίνη άλφα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την στεροειδογένεση, παρά τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της LH.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας, επιπρόσθετα σε ό,τι έχει ήδη αναφερθεί σε άλλα τμήματα αυτής της ΠΧΠ.

Αναφέρθηκε μειωμένη γονιμότητα σε επίμυες που έλαβαν φαρμακευτικές δόσεις θυλακιοτροπίνης άλφα (≥ 40 IU/Kg/ημέρα) για μεγάλες περιόδους, λόγω μειωμένης ικανότητας σύλληψης.

Σε υψηλές δόσεις (≥ 5 IU/kg/ημέρα) η θυλακιοτροπίνη άλφα προκάλεσε μείωση στον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων χωρίς να υπάρξει τερατογένεση και δυστοκία παρόμοια με αυτή που παρατηρείται

με την Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη (hMG) των ούρων. Ωστόσο, αφού η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται στην κύηση, τα στοιχεία αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολοξαμερές 188
Σακχαρόζη
Μεθειονίνη
Διυδρικό φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο διυδρικό
Φωσφορικό οξύ
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Μετά το άνοιγμα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εγχύεται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Πριν από το άνοιγμα και εντός της διάρκειας ζωής του, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου, χωρίς να ψυχθεί ξανά, για έως 3 μήνες και σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορριφθεί εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί μετά τους 3 μήνες.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φυσίγγιο των 1,5 ml (γυαλί τύπου I), με επιστόμιο εμβόλου (αλοβουτυλικό ελαστικό) και ένα πτυσσόμενο πάμα από αλουμίνιο με ελαστικό στόμιο, συναρμολογημένο σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 0,125 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 5 ή 10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα, συμπεριλαμβανομένης μιας αναλώσιμης βελόνας και ενός τολυπίου με οινόπνευμα ανά συσκευή τύπου πένα. 1 βελόνας και 1 τολυπίου με οινόπνευμα για να χρησιμοποιηθούν για χορήγηση με την πένα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται εάν περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.

Το Bemfola 75 IU/0,125 ml (5,5 μικρογραμμάρια/0,125 ml) δεν είναι σχεδιασμένο να επιτρέπει στο φυσίγγιο να αποσπάται.

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη πένα και τη βελόνα αμέσως μετά την ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27/03/2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bemfola 150 IU/0,25 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU θυλακιοτροπίνης άλφα* (ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια). Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απελευθερώνει 150 IU (ισοδύναμα με 11 μικρογραμμάρια) σε 0,25 ml.

* ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θυλακιοτρόπος ορμόνη (r-hFSH) που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Το pH του διαλύματος είναι 6,7 - 7,3.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στις ενήλικες γυναίκες

- Ανωορρηξία (που περιλαμβάνει το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών) σε γυναίκες που δεν αποκρίθηκαν σε αγωγή με κιτρική κλομφαίνη.
- Πρόκληση πολυωοθυλακικής ανάπτυξης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υπερωορρηξία με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) όπως εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών και ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτου.
- Η θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με ιδιοσκεύασμα που περιέχει ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) συνιστώνται για τη διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων σε γυναίκες με βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH. Σε κλινικές μελέτες, αυτές οι ασθενείς προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l.

Στους ενήλικους άνδρες

- Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται, για τη διέγερση της σπερματογένεσης στους άνδρες που έχουν συγγενή ή επίκτητο υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό σε συνδυασμό με θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η εισαγωγή σε θεραπεία θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία διαταραχών γονιμότητας.

Οι ασθενείς πρέπει να εφοδιαστούν με το σωστό αριθμό συσκευών τύπου πένας για τον κύκλο της θεραπείας τους και να εκπαιδευτούν στη χρήση των σωστών τεχνικών ένεσης.

Δοσολογία

Τα δοσολογικά σχήματα που συστήνονται για τη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι εκείνα που χρησιμοποιούνται για την FSH που προέρχεται από ούρα. Κλινική αξιολόγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα αποδεικνύει ότι οι ημερήσιες δόσεις, τα σχήματα χορηγήσεως και οι μέθοδοι παρακολούθησης της θεραπείας δεν θα πρέπει να διαφέρουν από εκείνες που χρησιμοποιούνται προς το παρόν για τα φαρμακευτικά προϊόντα ούρων που περιέχουν FSH. Συνιστάται η συμμόρφωση στις συνιστώμενες δόσεις ενάρξεως που περιγράφονται παρακάτω.

Συγκριτικές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο μέσος ασθενής απαιτεί χαμηλότερη αθροιστική δόση και μικρότερη διάρκεια θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα σε σύγκριση με FSH προερχόμενη από ούρα. Επομένως, θεωρείται αναγκαίο να δοθεί μία χαμηλότερη συνολική δόση θυλακιοτροπίνης άλφα από αυτή που γενικά χρησιμοποιείται με την FSH προερχόμενη από ούρα, όχι μόνο για τη βελτιστοποίηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων αλλά και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητης υπερδιέγερσης των ωοθηκών. (Βλ. παράγραφο 5.1.)

Γυναίκες με ανωορρηξία (που περιλαμβάνει και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)

Η θυλακιοτροπίνη άλφα μπορεί να χορηγηθεί ως μία σειρά από καθημερινές ενέσεις. Σε γυναίκες με έμμηνη ρύση η θεραπεία πρέπει να αρχίσει εντός των πρώτων 7 ημερών του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Μια αγωγή που χρησιμοποιείται συνήθως αρχίζει με 75-150 IU FSH ημερησίως και αυξάνεται κατά προτίμηση κατά 37,5 ή 75 IU με μεσοδιαστήματα 7 ή κατά προτίμηση 14 ημερών ανάλογα με τις ανάγκες για την επίτευξη επαρκούς αλλά όχι υπερβολικής απόκρισης. Η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί στην εξατομικευμένη απόκριση της κάθε ασθενούς όπως αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους του θυλακίου με υπερήχους ή/και της έκκρισης οιστρογόνων. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν υπερβαίνει συνήθως τα 225 IU FSH. Εάν μια ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ο κύκλος πρέπει να εγκαταλειφθεί και η ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω αξιολόγηση, μετά από την οποία μπορεί να ξαναρχίσει θεραπεία με μεγαλύτερη αρχική δόση απ' ό,τι στον εγκαταλειφθέντα κύκλο.

Όταν επιτευχθεί βέλτιστη αντίδραση, μια εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων ανασυνδυασμένης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης άλφα ορμόνης (r-hCG) ή 5.000 IU μέχρι 10.000 IU hCG πρέπει να χορηγηθεί 24-48 ώρες μετά από την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα. Συνιστάται στην ασθενή να έλθει σε συνουσία κατά την ημέρα της χορήγησης hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει σπερματέγχυση (IUI).

Εάν επιτευχθεί υπερβολική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να μη χορηγηθεί hCG (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει στον επόμενο κύκλο σε δόση χαμηλότερη από εκείνη του προηγούμενου κύκλου.

Γυναίκες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών για ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων πριν από την *in vitro* γονιμοποίηση ή άλλες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Η συνήθης δοσολογία για υπερωορρηξία περιλαμβάνει τη χορήγηση 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα ημερησίως, ξεκινώντας την ημέρα 2 ή 3 του κύκλου. Η αγωγή συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανάπτυξη του ωοθυλακίου (όπως εκτιμάται με τον έλεγχο της συγκέντρωσης οιστρογόνων στον ορό ή/και με υπερηχογράφημα) και η δοσολογία προσαρμόζεται ανάλογα με την απόκριση της ασθενούς, συνήθως μέχρι 450 IU/ημέρα το μέγιστο. Γενικά ικανοποιητική ανάπτυξη του ωοθυλακίου επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο τη 10^η ημέρα της αγωγής του κύκλου (εύρος 5-20 ημέρες).

24-48 ώρες μετά την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα χορηγείται εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG για την πρόκληση της ρήξης του ωοθυλακίου.

Η προς τα κάτω ρύθμιση με εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) αγωνιστές ή ανταγωνιστές χρησιμοποιείται συνήθως με στόχο την καταστολή της ενδογενούς LH και τον έλεγχο των τονικών επιπέδων της LH. Σε ένα συνηθισμένο πρωτόκολλο, η θυλακιοτροπίνη άλφα ξεκινά περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με αγωνιστές και συνεχίζονται και τα δύο μέχρι να

επιτευχθεί επαρκής ωοθυλακική ανάπτυξη. Για παράδειγμα, μετά την αγωγή 2 εβδομάδων με έναν αγωνιστή, χορηγούνται 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα για τις 7 πρώτες ημέρες. Η δοσολογία στη συνέχεια προσαρμόζεται ανάλογα με την ωοθηκική απόκριση.

Η συνολική εμπειρία στην IVF δείχνει ότι γενικά το ποσοστό επιτυχίας της αγωγής παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 προσπαθειών και μειώνεται βαθμηδόν στις επόμενες.

Γυναίκες με ανωορρηξία από βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH

Σε γυναίκες με ανεπάρκεια LH και FSH (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός), ο στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με lutropin alfa είναι η ανάπτυξη ενός ωρίμου Γραφιανού ωοθυλακίου από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωοκύτταρο, κατόπιν χορήγησης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Η θυλακιοτροπίνη άλφα πρέπει να χορηγείται σε κύκλο καθημερινών ενέσεων ταυτόχρονα με lutropin alfa. Εφόσον αυτές οι ασθενείς είναι αμνηρορρικές και εμφανίζουν χαμηλή ενδογενή έκκριση οιστρογόνων, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ανά πάσα χρονική στιγμή.

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα αρχίζει με 75 IU lutropin alfa την ημέρα, σε συνδυασμό με 75-150 IU FSH. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της ανταπόκρισης κάθε ασθενούς, η οποία αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μέσω υπερηχογραφήματος και της οιστρογονικής ανταπόκρισης.

Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση μετά από διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU. Ενδεχομένως να είναι αποδεκτή η παράταση της διάρκειας διεγέρσεως σε όποιο μεμονωμένο κύκλο έως και 5 εβδομάδες.

Όταν λαμβάνεται η βέλτιστη ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG 24-48 ώρες μετά τις τελευταίες ενέσεις θυλακιοτροπίνης άλφα και lutropin alfa. Συνιστάται η ασθενής να έρθει σε σεξουαλική επαφή την ίδια ημέρα και την επομένη της χορήγησης hCG.

Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει IUI.

Η υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως μπορεί να ληφθεί υπόψη καθότι η απουσία ουσιών με ωχρινοτρόπο δραστηριότητα (LH/hCG) μετά την ωορρηξία μπορεί να προκαλέσει πρόιμη ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου.

Εάν παρατηρηθεί υπερβολική ανταπόκριση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ανασταλεί η χορήγηση hCG. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει πάλι τον επόμενο κύκλο με δόση FSH χαμηλότερη από εκείνη στον προηγούμενο κύκλο.

Άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό

Η θυλακιοτροπίνη άλφα θα πρέπει να χορηγείται σε μία δόση των 150 IU τρεις φορές την εβδομάδα, ταυτόχρονα με hCG, για ένα διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών. Εάν δεν υπάρχει απόκριση του ασθενούς μετά το πέρας αυτής της περιόδου, η συνδυασμένη θεραπεία θα μπορούσε να συνεχισθεί. Η τρέχουσα δε κλινική εμπειρία δείχνει ότι θεραπεία τουλάχιστον 18 μηνών είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί σπερματογένεση.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Bemfola προορίζεται για υποδόρια χρήση. Η πρώτη ένεση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη. Η αυτοχορήγηση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ενήμερους και πρόθυμους ασθενείς, επαρκώς εκπαιδευμένους και με άμεση πρόσβαση σε συμβουλευτική υποστήριξη ειδικού.

Καθώς το Bemfola σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με φυσίγγιο μίας δόσης προορίζεται για μία μόνο ένεση, πρέπει να δίνονται σαφείς οδηγίες στους ασθενείς με σκοπό να αποφευχθεί εσφαλμένη χρήση της συσκευασίας μίας δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- όγκοι στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση
- σε διόγκωση ωοθηκών ή ωοθηκική κύστη μη οφειλόμενη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- σε γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας
- σε καρκίνωμα ωοθήκης, μήτρας ή μαστού.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα αντενδείκνυται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί επιτυχήs απόκριση, όπως στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια
- δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων ασύμβατες με κύηση
- ινομώματα της μήτρας ασύμβατα με εγκυμοσύνη
- πρωτοπαθής ανεπάρκεια όρχεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα είναι μια ισχυρή γοναδοτρόπος ουσία που είναι ικανή να προκαλέσει μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που είναι πλήρως εξοικειωμένοι με τα προβλήματα και το χειρισμό της υπογονιμότητας.

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη απαιτεί μια συγκεκριμένη χρονική ενασχόληση από τους ιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό υγείας όπως και την ύπαρξη των καταλλήλων οργάνων παρακολούθησης. Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στις γυναίκες απαιτεί την παρακολούθηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης μόνο με υπερήχους, ή κατά προτίμηση σε συνδυασμό με την τακτική μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης του ορού. Μπορεί να υπάρξει κάποιου βαθμού μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών σε σχέση με την ανταπόκριση στη χορήγηση FSH, με ανεπαρκή ανταπόκριση στην FSH σε ορισμένες ασθενείς και υπερβολική ανταπόκριση σε άλλες. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε σχέση με το σκοπό της θεραπείας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Πορφυρία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα, οι ασθενείς με πορφυρία ή με οικογενειακό ιστορικό πορφυρίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδεχομένως να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας σε επιδείνωση ή πρώτη εκδήλωση αυτής της κατάστασης.

Θεραπεία στις γυναίκες

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο λόγος για την υπογονιμότητα του ζεύγους θα πρέπει να έχει ερευνηθεί διεξοδικά και να έχουν εκτιμηθεί οι πιθανές αντενδείξεις για κύηση. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν για υποθυρεοειδισμό, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερπρολακτιναιμία και να λάβουν κατάλληλη αγωγή.

Ασθενείς που υφίστανται διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων είτε ως θεραπεία υπογονιμότητας οφειλόμενης σε ανωορρηξία είτε ως θεραπείες ART, μπορεί να παρουσιάσουν υπερδιόγκωση ωοθηκών ή ανάπτυξη υπερδιέγερσης. Η τήρηση της προτεινόμενης δόσης και του προτεινόμενου τρόπου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα καθώς επίσης και η στενή παρακολούθηση της θεραπείας θα ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση τέτοιων συμβάντων. Για την ακριβή κατανόηση των δεικτών της ανάπτυξης και ωρίμανσης των θυλακίων, ο ιατρός θα πρέπει να είναι έμπειρος στην ερμηνεία των σχετικών εξετάσεων.

Σε κλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα αυξάνει την ευαισθησία των ωοθηκών όταν χορηγείται με lutropin alfa. Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση σε διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU.

Δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση της θυλακιοτροπίνης άλφα/LH έναντι της ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG). Η αναδρομική σύγκριση με παλαιότερα στοιχεία υποδεικνύει ότι το ποσοστό ωορρηξιών που παρατηρείται με θυλακιοτροπίνη άλφα/LH είναι παρεμφερές με αυτό που λαμβάνεται με hMG.

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS)

Κάποια διόγκωση των ωοθηκών είναι μια προβλεπόμενη επίδραση της ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης. Παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και συνήθως υποχωρεί χωρίς θεραπεία.

Διαφορετικά από την απλή διόγκωση των ωοθηκών, το OHSS είναι μια κατάσταση που μπορεί να εμφανισθεί με διαφορετικούς βαθμούς βαρύτητας. Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερως διογκωμένες ωοθήκες, υψηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου στον ορό και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση υγρών στο περιτόναιο, στον πλευριτικό χώρο και σπανίως στις περικαρδιακές κοιλότητες.

Η ακόλουθη συμπτωματολογία μπορεί να παρατηρηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις OHSS: κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διόγκωση, υπερβολική διόγκωση των ωοθηκών, αύξηση του σωματικού βάρους, δύσπνοια, ολιγουρία και γαστρεντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η κλινική εξέταση μπορεί να δείξει υποογκοαιμία, αιμοσυμπύκνωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασκίτη, αιμοπεριτόναιο, πλευριτικές διηθήσεις, υδροθώρακα ή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Πολύ σπάνια, το OHSS σοβαρού βαθμού μπορεί να περιπλεχθεί από συστροφή ωοθηκών ή θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του OHSS συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υψηλά απόλυτα ή ταχέως αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης ορού (π.χ. > 900 pg/ml ή > 3.300 pmol/l στην ανωορρηξία, > 3.000 pg/ml ή > 11.000 pmol/l στις ART), μεγάλο αριθμό αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στις ωοθήκες (π.χ. > 3 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 14 mm στην ανωορρηξία, \geq 20 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 12 mm στις ART).

Η τήρηση της συνιστώμενης δόσης και του πρωτοκόλλου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα μπορεί να περιορίσει στο ελάχιστο τον κίνδυνο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση των κύκλων διέγερσης μέσω υπερηχογραφήματος, όπως

επίσης μετρήσεις της οιστραδιόλης για την πρόωμη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να προτείνουν πως η hCG παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο να προκαλέσει OHSS και ότι το σύνδρομο μπορεί να είναι πιο σοβαρό και παρατεταμένο εάν συμβεί κύηση. Επομένως, όταν εμφανίζονται σημεία ωθηκικής υπερδιέγερσης όπως επίπεδο οιστραδιόλης ορού $> 5.500 \text{ pg/ml}$ ή $> 20.200 \text{ pmol/l}$ ή/και ≥ 40 ωοθυλάκια συνολικά, προτείνεται να μη χορηγείται hCG και να συνιστάται στην ασθενή η αποφυγή συνουσίας ή η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων φραγμού για 4 τουλάχιστον ημέρες. Το OHSS μπορεί να επιδεινωθεί ταχέως (εντός 24 ωρών) ή κατά τη διάρκεια μερικών ημερών σε βαρεία ιατρική κατάσταση. Αυτό εμφανίζεται συχνότερα μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας και φθάνει στη μέγιστη σοβαρότητα σε περίπου επτά έως δέκα ημέρες μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση hCG.

Στην ART η αναρρόφηση των ωοθυλακίων πριν την ωορρηξία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της υπερδιέγερσης.

Το OSHH ήπιου ή μέτριου βαθμού συνήθως υφίεται αυτόματα. Εάν συμβεί OHSS σοβαρού βαθμού, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με γοναδοτροπίνες εφόσον συνεχίζεται και η ασθενής να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Πολύδυμη κύηση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαγωγή ωορρηξίας, η συχνότητα πολύδυμης κύησης είναι αυξημένη σε σύγκριση με τη φυσιολογική σύλληψη. Η πλειοψηφία των πολυδύμων συλλήψεων είναι δίδυμες. Η πολύδυμη κύηση, ιδιαίτερα εκείνη υψηλής κατάταξης, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τόσο κατά τη μητρική όσο και στην περιγεννητική περίοδο.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πολυδύμου κήσεως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωοθηκών.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες ART, ο κίνδυνος μιας πολύδυμης κήσεως σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό και την ποιότητα των αντικαθιστώμενων εμβρύων καθώς και την ηλικία της ασθενούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο πολυδύμου τοκετού πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Απώλεια κύησης

Η συχνότητα της απώλειας κύησης με αποβολή ή αυτόματη έκτρωση είναι υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διέγερση ωοθυλακικής ανάπτυξης για επαγωγή της ωορρηξίας ή ART απ' ό,τι μετά από φυσιολογική σύλληψη.

Έκτοπη κύηση

Οι γυναίκες με ιστορικό νόσου των σαλπίνγων βρίσκονται σε κίνδυνο έκτοπης κήσεως είτε εάν η κύηση έχει επιτευχθεί με αυτόματη σύλληψη ή κατόπιν θεραπείας υπογονιμότητας. Έχει αναφερθεί πως ο επιπολασμός της έκτοπης κήσης μετά από ART είναι υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

Νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος

Υπάρχουν ανακοινώσεις για νεοπλασίες των ωοθηκών και άλλες νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος, καλοήθεις και μη, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί εάν οι γοναδοτροπίνες αυξάνουν ή όχι τον κίνδυνο των όγκων αυτών σε γυναίκες με υπογονιμότητα.

Συγγενείς δυσμορφίες

Ο επιπολασμός των συγγενών δυσμορφιών μετά από ART μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος απ' ό,τι στη φυσιολογική σύλληψη. Αυτό πιστεύεται πως οφείλεται σε διαφορές στα χαρακτηριστικά των γονέων (π.χ. ηλικία μητέρας, χαρακτηριστικά σπέρματος) και τις πολύδυμες κύσεις.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε γυναίκες με πρόσφατη ή τρέχουσα θρομβοεμβολική νόσο ή γυναίκες όπου γενικά αναγνωρίζονται παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως το προσωπικό τους ή το οικογενειακό τους ιστορικό, η θεραπεία με γοναδοτροπίνες μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο επιδείνωσης ή εμφάνισης τέτοιου είδους επεισοδίων. Στις γυναίκες αυτές, τα οφέλη της χορήγησης γοναδοτροπινών πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων. Σημειώνεται πως η ίδια η κύηση όπως και το OSHH επίσης φέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Θεραπεία στους άνδρες

Αυξημένα επίπεδα ενδογενούς FSH είναι ενδεικτικά πρωτοπαθούς ανεπάρκειας όρχεων. Αυτοί οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα/hCG. Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν δεν είναι δυνατό να ληφθεί αποτελεσματική ανταπόκριση.

Συνιστάται ανάλυση του σπέρματος 4 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ως μέρος της εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας (π.χ. hCG, κιτρική κλομιφαίνη) μπορεί να ενδυναμώσει την απόκριση του ωοθυλακίου, ενώ η ταυτόχρονη χρήση των GnRH αγωνιστών ή ανταγωνιστών που οδηγούν στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης μπορεί να αυξήσει τη δόση της θυλακιοτροπίνης άλφα που χρειάζεται για να δημιουργήσει επαρκή ωοθηκική απόκριση. Καμία άλλη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αναφερθεί για τη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εκθέσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό από τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα.

Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα κλινικά στοιχεία δεν επαρκούν για να αποκλειστεί η επίδραση τερατογένεσης της θυλακιοτροπίνης άλφα σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται για χρήση στην υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αναμένεται ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι κεφαλαλγία, κύστεις ωοθηκών και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης).

Αναφέρθηκε συχνά ήπιου έως μέτριου βαθμού σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και πρέπει να θεωρηθεί εγγενής κίνδυνος της διαδικασίας διέγερσης. Σοβαρού βαθμού OHSS είναι όχι συχνό (βλ. παράγραφο 4.4).

Πολύ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί θρομβοεμβολισμός (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται υπό επικεφαλίδες συχνότητας, με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Θεραπεία στις γυναίκες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Θρομβοεμβολισμός (τόσο σε συσχέτιση με όσο και ξεχωριστά από το OHSS)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακό πρήξιμο, κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, έμετος, διάρροια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: Κύστεις ωοθηκών

Συχνές: Ήπιου έως μέτριου βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας)

Όχι συχνές: Σοβαρού βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας) (βλ. παράγραφο 4.4)

Σπάνιες: Επιπλοκή σοβαρού βαθμού OHSS

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Θεραπεία στους άνδρες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Ακμή

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: Γυναικομαστία, Κιρσοκήλη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: Αύξηση βάρους

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα αποτελέσματα της υπερδοσολογίας της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι άγνωστα, παρόλο που είναι ενδεχόμενο να εμφανιστεί OHSS (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, γοναδοτροπίνες, κωδικός ATC: G03GA05.

Το Bemfola είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερέστερα πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις γυναίκες η πιο σημαντική επίδραση που προέρχεται από την παρεντερική χορήγηση της FSH είναι η ανάπτυξη ωρίμων ωοθυλακίων Graaf. Στις γυναίκες με ανωορρηξία, στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα είναι η ανάπτυξη ενός ώριμου θυλακίου Graaf από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωάριο μετά τη χορήγηση hCG.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις γυναίκες

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με βαρεία ανεπάρκεια σε FSH και LH, προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l όπως αυτή μετρήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχει μεταβλητότητα στις μετρήσεις LH που γίνονται σε διαφορετικά εργαστήρια.

Σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες έγινε σύγκριση μεταξύ της r-hFSH (θυλακιοτροπίνη άλφα) και FSH προερχόμενης από ούρα σε ART (βλ. πίνακα 1 παρακάτω) και σε επαγωγή ωορρηξίας, η θυλακιοτροπίνη άλφα ήταν πιο ισχυρή από την FSH προερχόμενη από ούρα αναφορικά με τη χαμηλότερη συνολική δόση και τη μικρότερη περίοδο θεραπείας που χρειάστηκε για την πρόκληση της ωρίμανσης του ωοθυλακίου.

Σε ART, η θυλακιοτροπίνη άλφα σε μία χαμηλότερη συνολική δόση και για μικρότερη περίοδο θεραπείας από την FSH προερχόμενη από ούρα, είχε σαν αποτέλεσμα την λήψη μεγαλύτερου αριθμού ωοκυττάρων σε σχέση με την FSH προερχόμενη από ούρα.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα της μελέτης GF 8407 (τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θυλακιοτροπίνης άλφα με την FSH των ούρων σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)

	θυλακιοτροπίνη άλφα (n = 130)	FSH των ούρων (n = 116)
Αριθμός ληφθέντων ωοκυττάρων	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Απαιτούμενες ημέρες για τη διέγερση με FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Συνολική απαιτούμενη δόση της FSH (αριθμός φυσίγγων FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Ανάγκη αύξησης της δόσης (%)	56,2	85,3
	θυλακιοτροπίνη άλφα (n = 130)	FSH των ούρων (n = 116)

Οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$) για όλα τα κριτήρια που παρατίθενται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στους άνδρες

Η θυλακιοτροπίνη άλφα χορηγούμενη ταυτόχρονα με hCG για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών προκαλεί σπερματογένεση σε άνδρες με ανεπάρκεια σε FSH.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα κατανέμεται στο υγρό του εξωκυττάρου χώρου με έναν αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες και απομακρύνεται από το σώμα με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 ημέρα. Ο σταθερός όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση είναι 10 l και 0,6 l/ώρα αντίστοιχα. Το 1/8 της χορηγούμενης δόσης θυλακιοτροπίνης άλφα αποβάλλεται από τα ούρα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα τριπλασιάζεται αθροιστικά φτάνοντας σε σταθερό ρυθμό μέσα σε 3-4 μέρες. Σε γυναίκες που η ενδογενής έκκριση γοναδοτροπινών είναι περιορισμένη, η θυλακιοτροπίνη άλφα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τη στεροειδογένεση, παρά τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της LH.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας, επιπρόσθετα σε ό,τι έχει ήδη αναφερθεί σε άλλα τμήματα αυτής της ΠΧΠ.

Αναφέρθηκε μειωμένη γονιμότητα σε επίμυες που έλαβαν φαρμακευτικές δόσεις θυλακιοτροπίνης άλφα (≥ 40 IU/Kg/ημέρα) για μεγάλες περιόδους, λόγω μειωμένης ικανότητας σύλληψης.

Σε υψηλές δόσεις (≥ 5 IU/kg/ημέρα) η θυλακιοτροπίνη άλφα προκάλεσε μείωση στον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων χωρίς να υπάρξει τερατογένεση και δυστοκία παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη (hMG) των ούρων. Ωστόσο, αφού η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται στην κύηση, τα στοιχεία αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολοξαμερές 188
Σακχαρόζη
Μεθειονίνη
Διυδρικό φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόζινο διυδρικό
Φωσφορικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Μετά το άνοιγμα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εγχύεται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Πριν από το άνοιγμα και εντός της διάρκειας ζωής του, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου, χωρίς να ψυχθεί ξανά, για έως 3 μήνες και σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορριφθεί εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί μετά τους 3 μήνες.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φυσίγγιο των 1,5 ml (γυαλί τύπου I), με επιστόμιο εμβόλου (αλοβουτυλικό ελαστικό) και ένα πτυσσόμενο πώμα από αλουμίνιο με ελαστικό στόμιο, συναρμολογημένο σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 0,125 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 5 ή 10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα, συμπεριλαμβανομένης μιας αναλώσιμης βελόνας και ενός τολυπίου με οινόπνευμα ανά συσκευή τύπου πένα. 1 βελόνας και 1 τολυπίου με οινόπνευμα για να χρησιμοποιηθούν για χορήγηση με την πένα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται εάν περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.

Το Bemfola 150 IU/0,25 ml (11 μικρογραμμάρια/0,25 ml) δεν είναι σχεδιασμένο να επιτρέπει στο φυσίγγιο να αποσπάται.

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη πένα και τη βελόνα αμέσως μετά την ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27/03/2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bemfola 225 IU/0,375 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU θυλακιοτροπίνης άλφα * (ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια). Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απελευθερώνει 225 IU (ισοδύναμα με 16,5 μικρογραμμάρια) σε 0,375 ml.

* ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θυλακιοτρόπος ορμόνη (r-hFSH) που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Το pH του διαλύματος είναι 6,7 - 7,3.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στις ενήλικες γυναίκες

- Ανωορρηξία (που περιλαμβάνει το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών) σε γυναίκες που δεν αποκρίθηκαν σε αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη.
- Πρόκληση πολυωοθυλακικής ανάπτυξης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υπερωορρηξία με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) όπως εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών και ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτου.
- Η θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με ιδιοσκεύασμα που περιέχει ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) συνιστώνται για τη διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων σε γυναίκες με βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH. Σε κλινικές μελέτες, αυτές οι ασθενείς προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l.

Στους ενήλικους άνδρες

- Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται, για τη διέγερση της σπερματογένεσης στους άνδρες που έχουν συγγενή ή επίκτητο υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό σε συνδυασμό με θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η εισαγωγή σε θεραπεία θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία διαταραχών γονιμότητας.

Οι ασθενείς πρέπει να εφοδιαστούν με το σωστό αριθμό συσκευών τύπου πένας για τον κύκλο της θεραπείας τους και να εκπαιδευτούν στη χρήση των σωστών τεχνικών ένεσης.

Δοσολογία

Τα δοσολογικά σχήματα που συστήνονται για τη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι εκείνα που χρησιμοποιούνται για την FSH που προέρχεται από ούρα. Κλινική αξιολόγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα αποδεικνύει ότι οι ημερήσιες δόσεις, τα σχήματα χορηγήσεως και οι μέθοδοι παρακολούθησης της θεραπείας δεν θα πρέπει να διαφέρουν από εκείνες που χρησιμοποιούνται προς το παρόν για τα φαρμακευτικά προϊόντα ούρων που περιέχουν FSH. Συνιστάται η συμμόρφωση στις συνιστώμενες δόσεις ενάρξεως που περιγράφονται παρακάτω.

Συγκριτικές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο μέσος ασθενής απαιτεί χαμηλότερη αθροιστική δόση και μικρότερη διάρκεια θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα σε σύγκριση με FSH προερχόμενη από ούρα. Επομένως, θεωρείται αναγκαίο να δοθεί μία χαμηλότερη συνολική δόση θυλακιοτροπίνης άλφα από αυτή που γενικά χρησιμοποιείται με την FSH προερχόμενη από ούρα, όχι μόνο για τη βελτιστοποίηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων αλλά και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητης υπερδιέγερσης των ωοθηκών. (Βλ. παράγραφο 5.1.)

Γυναίκες με ανωορρηξία (που περιλαμβάνει και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)

Η θυλακιοτροπίνη άλφα μπορεί να χορηγηθεί ως μία σειρά από καθημερινές ενέσεις. Σε γυναίκες με έμμηνη ρύση η θεραπεία πρέπει να αρχίσει εντός των πρώτων 7 ημερών του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Μια αγωγή που χρησιμοποιείται συνήθως αρχίζει με 75-150 IU FSH ημερησίως και αυξάνεται κατά προτίμηση κατά 37,5 ή 75 IU με μεσοδιαστήματα 7 ή κατά προτίμηση 14 ημερών ανάλογα με τις ανάγκες για την επίτευξη επαρκούς αλλά όχι υπερβολικής απόκρισης. Η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί στην εξατομικευμένη απόκριση της κάθε ασθενούς όπως αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους του θυλακίου με υπερήχους ή/και της έκκρισης οιστρογόνων. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν υπερβαίνει συνήθως τα 225 IU FSH. Εάν μια ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ο κύκλος πρέπει να εγκαταλειφθεί και η ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω αξιολόγηση, μετά από την οποία μπορεί να ξαναρχίσει θεραπεία με μεγαλύτερη αρχική δόση απ' ό,τι στον εγκαταλειφθέντα κύκλο.

Όταν επιτευχθεί βέλτιστη αντίδραση, μια εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων ανασυνδυασμένης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης άλφα ορμόνης (r-hCG) ή 5.000 IU μέχρι 10.000 IU hCG πρέπει να χορηγηθεί 24-48 ώρες μετά από την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα. Συνιστάται στην ασθενή να έλθει σε συνουσία κατά την ημέρα της χορήγησης hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει σπερματέγχυση (IUI).

Εάν επιτευχθεί υπερβολική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να μη χορηγηθεί hCG (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει στον επόμενο κύκλο σε δόση χαμηλότερη από εκείνη του προηγούμενου κύκλου.

Γυναίκες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών για ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων πριν από την in vitro γονιμοποίηση ή άλλες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Η συνήθης δοσολογία για υπερωορρηξία περιλαμβάνει τη χορήγηση 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα ημερησίως, ξεκινώντας την ημέρα 2 ή 3 του κύκλου. Η αγωγή συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανάπτυξη του ωοθυλακίου (όπως εκτιμάται με τον έλεγχο της συγκέντρωσης οιστρογόνων στον ορό ή/και με υπερηχογράφημα) και η δοσολογία προσαρμόζεται ανάλογα με την απόκριση της ασθενούς, συνήθως μέχρι 450 IU/ημέρα το μέγιστο. Γενικά ικανοποιητική ανάπτυξη του ωοθυλακίου επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο τη 10^η ημέρα της αγωγής του κύκλου (εύρος 5-20 ημέρες).

24-48 ώρες μετά την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα χορηγείται εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG για την πρόκληση της ρήξης του ωοθυλακίου.

Η προς τα κάτω ρύθμιση με εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) αγωνιστές ή ανταγωνιστές χρησιμοποιείται συνήθως με στόχο την καταστολή της ενδογενούς LH και τον έλεγχο των τονικών επιπέδων της LH. Σε ένα συνηθισμένο πρωτόκολλο, η θυλακιοτροπίνη άλφα ξεκινά περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με αγωνιστές και συνεχίζονται και τα δύο μέχρι να

επιτευχθεί επαρκής ωοθυλακική ανάπτυξη. Για παράδειγμα, μετά την αγωγή 2 εβδομάδων με έναν αγωνιστή, χορηγούνται 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα για τις 7 πρώτες ημέρες. Η δοσολογία στη συνέχεια προσαρμόζεται ανάλογα με την ωοθηκική απόκριση.

Η συνολική εμπειρία στην IVF δείχνει ότι γενικά το ποσοστό επιτυχίας της αγωγής παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 προσπαθειών και μειώνεται βαθμιδών στις επόμενες.

Γυναίκες με ανωορρηξία από βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH

Σε γυναίκες με ανεπάρκεια LH και FSH (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός), ο στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με lutropin alfa είναι η ανάπτυξη ενός ωρίμου Γραφιανού ωοθυλακίου από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωοκύτταρο, κατόπιν χορήγησης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Η θυλακιοτροπίνη άλφα πρέπει να χορηγείται σε κύκλο καθημερινών ενέσεων ταυτόχρονα με lutropin alfa. Εφόσον αυτές οι ασθενείς είναι αμνηρορρικές και εμφανίζουν χαμηλή ενδογενή έκκριση οιστρογόνων, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ανά πάσα χρονική στιγμή.

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα αρχίζει με 75 IU lutropin alfa την ημέρα, σε συνδυασμό με 75-150 IU FSH. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της ανταπόκρισης κάθε ασθενούς, η οποία αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μέσω υπερηχογραφήματος και της οιστρογονικής ανταπόκρισης.

Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση μετά από διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU. Ενδεχομένως να είναι αποδεκτή η παράταση της διάρκειας διεγέρσεως σε όποιο μεμονωμένο κύκλο έως και 5 εβδομάδες.

Όταν λαμβάνεται η βέλτιστη ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG 24-48 ώρες μετά τις τελευταίες ενέσεις θυλακιοτροπίνης άλφα και lutropin alfa. Συνιστάται η ασθενής να έρθει σε σεξουαλική επαφή την ίδια ημέρα και την επομένη της χορήγησης hCG.

Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει IUI.

Η υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως μπορεί να ληφθεί υπόψη καθότι η απουσία ουσιών με ωχρινοτρόπο δραστηριότητα (LH/hCG) μετά την ωορρηξία μπορεί να προκαλέσει πρόιμη ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου.

Εάν παρατηρηθεί υπερβολική ανταπόκριση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ανασταλεί η χορήγηση hCG. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει πάλι τον επόμενο κύκλο με δόση FSH χαμηλότερη από εκείνη στον προηγούμενο κύκλο.

Άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό

Η θυλακιοτροπίνη άλφα θα πρέπει να χορηγείται σε μία δόση των 150 IU τρεις φορές την εβδομάδα, ταυτόχρονα με hCG, για ένα διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών. Εάν δεν υπάρχει απόκριση του ασθενούς μετά το πέρας αυτής της περιόδου, η συνδυασμένη θεραπεία θα μπορούσε να συνεχισθεί. Η τρέχουσα δε κλινική εμπειρία δείχνει ότι θεραπεία τουλάχιστον 18 μηνών είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί σπερματογένεση.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Bemfola προορίζεται για υποδόρια χρήση. Η πρώτη ένεση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη. Η αυτοχορήγηση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ενήμερους και πρόθυμους ασθενείς, επαρκώς εκπαιδευμένους και με άμεση πρόσβαση σε συμβουλευτική υποστήριξη ειδικού.

Καθώς το Bemfola σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με φυσίγγιο μίας δόσης προορίζεται για μία μόνο ένεση, πρέπει να δίνονται σαφείς οδηγίες στους ασθενείς με σκοπό να αποφευχθεί εσφαλμένη χρήση της συσκευασίας μίας δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- όγκοι στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση
- σε διόγκωση ωοθηκών ή ωοθηκική κύστη μη οφειλόμενη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- σε γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας
- σε καρκίνωμα ωοθήκης, μήτρας ή μαστού.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα αντενδείκνυται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί επιτυχήs απόκριση, όπως στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια
- δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων ασύμβατες με κύηση
- ινομώματα της μήτρας ασύμβατα με εγκυμοσύνη
- πρωτοπαθής ανεπάρκεια όρχεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα είναι μια ισχυρή γοναδοτρόπος ουσία που είναι ικανή να προκαλέσει μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που είναι πλήρως εξοικειωμένοι με τα προβλήματα και το χειρισμό της υπογονιμότητας.

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη απαιτεί μια συγκεκριμένη χρονική ενασχόληση από τους ιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό υγείας όπως και την ύπαρξη των καταλλήλων οργάνων παρακολούθησης. Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στις γυναίκες απαιτεί την παρακολούθηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης μόνο με υπερήχους, ή κατά προτίμηση σε συνδυασμό με την τακτική μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης του ορού. Μπορεί να υπάρξει κάποιου βαθμού μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών σε σχέση με την ανταπόκριση στη χορήγηση FSH, με ανεπαρκή ανταπόκριση στην FSH σε ορισμένες ασθενείς και υπερβολική ανταπόκριση σε άλλες. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε σχέση με το σκοπό της θεραπείας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Πορφυρία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα, οι ασθενείς με πορφυρία ή με οικογενειακό ιστορικό πορφυρίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδεχομένως να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας σε επιδείνωση ή πρώτη εκδήλωση αυτής της κατάστασης.

Θεραπεία στις γυναίκες

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο λόγος για την υπογονιμότητα του ζεύγους θα πρέπει να έχει ερευνηθεί διεξοδικά και να έχουν εκτιμηθεί οι πιθανές αντενδείξεις για κύηση. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν για υποθυρεοειδισμό, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερπρολακτιναιμία και να λάβουν κατάλληλη αγωγή.

Ασθενείς που υφίστανται διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων είτε ως θεραπεία υπογονιμότητας οφειλόμενης σε ανωορρηξία είτε ως θεραπείες ART, μπορεί να παρουσιάσουν υπερδιόγκωση ωοθηκών ή ανάπτυξη υπερδιέγερσης. Η τήρηση της προτεινόμενης δόσης και του προτεινόμενου τρόπου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα καθώς επίσης και η στενή παρακολούθηση της θεραπείας θα ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση τέτοιων συμβάντων. Για την ακριβή κατανόηση των δεικτών της ανάπτυξης και ωρίμανσης των θυλακίων, ο ιατρός θα πρέπει να είναι έμπειρος στην ερμηνεία των σχετικών εξετάσεων.

Σε κλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα αυξάνει την ευαισθησία των ωοθηκών όταν χορηγείται με lutropin alfa. Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση σε διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU.

Δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση της θυλακιοτροπίνης άλφα/LH έναντι της ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG). Η αναδρομική σύγκριση με παλαιότερα στοιχεία υποδεικνύει ότι το ποσοστό ωορρηξιών που παρατηρείται με θυλακιοτροπίνη άλφα/LH είναι παρεμφερές με αυτό που λαμβάνεται με hMG.

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS)

Κάποια διόγκωση των ωοθηκών είναι μια προβλεπόμενη επίδραση της ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης. Παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και συνήθως υποχωρεί χωρίς θεραπεία.

Διαφορετικά από την απλή διόγκωση των ωοθηκών, το OHSS είναι μια κατάσταση που μπορεί να εμφανισθεί με διαφορετικούς βαθμούς βαρύτητας. Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερως διογκωμένες ωοθήκες, υψηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου στον ορό και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση υγρών στο περιτόναιο, στον πλευριτικό χώρο και σπανίως στις περικαρδιακές κοιλότητες.

Η ακόλουθη συμπτωματολογία μπορεί να παρατηρηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις OHSS: κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διόγκωση, υπερβολική διόγκωση των ωοθηκών, αύξηση του σωματικού βάρους, δύσπνοια, ολιγουρία και γαστρεντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η κλινική εξέταση μπορεί να δείξει υποογκοαιμία, αιμοσυμπύκνωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασκίτη, αιμοπεριτόναιο, πλευριτικές διηθήσεις, υδροθώρακα ή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Πολύ σπάνια, το OHSS σοβαρού βαθμού μπορεί να περιπλεχθεί από συστροφή ωοθηκών ή θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του OHSS συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υψηλά απόλυτα ή ταχέως αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης ορού (π.χ. > 900 pg/ml ή > 3.300 pmol/l στην ανωορρηξία, > 3.000 pg/ml ή > 11.000 pmol/l στις ART), μεγάλο αριθμό αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στις ωοθήκες (π.χ. > 3 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 14 mm στην ανωορρηξία, \geq 20 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 12 mm στις ART).

Η τήρηση της συνιστώμενης δόσης και του πρωτοκόλλου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα μπορεί να περιορίσει στο ελάχιστο τον κίνδυνο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση των κύκλων διέγερσης μέσω υπερηχογραφήματος, όπως

επίσης μετρήσεις της οιστραδιόλης για την πρόωμη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να προτείνουν πως η hCG παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο να προκαλέσει OHSS και ότι το σύνδρομο μπορεί να είναι πιο σοβαρό και παρατεταμένο εάν συμβεί κύηση. Επομένως, όταν εμφανίζονται σημεία ωθηκικής υπερδιέγερσης όπως επίπεδο οιστραδιόλης ορού $> 5.500 \text{ pg/ml}$ ή $> 20.200 \text{ pmol/l}$ ή/και ≥ 40 ωοθυλάκια συνολικά, προτείνεται να μη χορηγείται hCG και να συνιστάται στην ασθενή η αποφυγή συνουσίας ή η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων φραγμού για 4 τουλάχιστον ημέρες. Το OHSS μπορεί να επιδεινωθεί ταχέως (εντός 24 ωρών) ή κατά τη διάρκεια μερικών ημερών σε βαρεία ιατρική κατάσταση. Αυτό εμφανίζεται συχνότερα μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας και φθάνει στη μέγιστη σοβαρότητα σε περίπου επτά έως δέκα ημέρες μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση hCG.

Στην ART η αναρρόφηση των ωοθυλακίων πριν την ωορρηξία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της υπερδιέγερσης.

Το OSHH ήπιου ή μέτριου βαθμού συνήθως υφίεται αυτόματα. Εάν συμβεί OHSS σοβαρού βαθμού, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με γοναδοτροπίνες εφόσον συνεχίζεται και η ασθενής να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Πολύδυμη κύηση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαγωγή ωορρηξίας, η συχνότητα πολύδυμης κύησης είναι αυξημένη σε σύγκριση με τη φυσιολογική σύλληψη. Η πλειοψηφία των πολυδύμων συλλήψεων είναι δίδυμες. Η πολύδυμη κύηση, ιδιαίτερα εκείνη υψηλής κατάταξης, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τόσο κατά τη μητρική όσο και στην περιγεννητική περίοδο.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πολυδύμου κήσεως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωοθηκών.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες ART, ο κίνδυνος μιας πολύδυμης κήσεως σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό και την ποιότητα των αντικαθιστώμενων εμβρύων καθώς και την ηλικία της ασθενούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο πολυδύμου τοκετού πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Απώλεια κύησης

Η συχνότητα της απώλειας κύησης με αποβολή ή αυτόματη έκτρωση είναι υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διέγερση ωοθυλακικής ανάπτυξης για επαγωγή της ωορρηξίας ή ART απ' ό,τι μετά από φυσιολογική σύλληψη.

Έκτοπη κύηση

Οι γυναίκες με ιστορικό νόσου των σαλπίνγων βρίσκονται σε κίνδυνο έκτοπης κήσεως είτε εάν η κύηση έχει επιτευχθεί με αυτόματη σύλληψη ή κατόπιν θεραπείας υπογονιμότητας. Έχει αναφερθεί πως ο επιπολασμός της έκτοπης κύησης μετά από ART είναι υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

Νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος

Υπάρχουν ανακοινώσεις για νεοπλασίες των ωοθηκών και άλλες νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος, καλοήθεις και μη, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί εάν οι γοναδοτροπίνες αυξάνουν ή όχι τον κίνδυνο των όγκων αυτών σε γυναίκες με υπογονιμότητα.

Συγγενείς δυσμορφίες

Ο επιπολασμός των συγγενών δυσμορφιών μετά από ART μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος απ' ό,τι στη φυσιολογική σύλληψη. Αυτό πιστεύεται πως οφείλεται σε διαφορές στα χαρακτηριστικά των γονέων (π.χ. ηλικία μητέρας, χαρακτηριστικά σπέρματος) και τις πολύδυμες κύσεις.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε γυναίκες με πρόσφατη ή τρέχουσα θρομβοεμβολική νόσο ή γυναίκες όπου γενικά αναγνωρίζονται παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως το προσωπικό τους ή το οικογενειακό τους ιστορικό, η θεραπεία με γοναδοτροπίνες μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο επιδείνωσης ή εμφάνισης τέτοιου είδους επεισοδίων. Στις γυναίκες αυτές, τα οφέλη της χορήγησης γοναδοτροπινών πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων. Σημειώνεται πως η ίδια η κύηση όπως και το OSHH επίσης φέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Θεραπεία στους άνδρες

Αυξημένα επίπεδα ενδογενούς FSH είναι ενδεικτικά πρωτοπαθούς ανεπάρκειας όρχεων. Αυτοί οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα/hCG. Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν δεν είναι δυνατό να ληφθεί αποτελεσματική ανταπόκριση.

Συνιστάται ανάλυση του σπέρματος 4 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ως μέρος της εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας (π.χ. hCG, κιτρική κλομιφαίνη) μπορεί να ενδυναμώσει την απόκριση του ωοθυλακίου, ενώ η ταυτόχρονη χρήση των GnRH αγωνιστών ή ανταγωνιστών που οδηγούν στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης μπορεί να αυξήσει τη δόση της θυλακιοτροπίνης άλφα που χρειάζεται για να δημιουργήσει επαρκή ωοθηκική απόκριση. Καμία άλλη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αναφερθεί για τη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εκθέσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό από τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα.

Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα κλινικά στοιχεία δεν επαρκούν για να αποκλειστεί η επίδραση τερατογένεσης της θυλακιοτροπίνης άλφα σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται για χρήση στην υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.1).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αναμένεται ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι κεφαλαλγία, κύστεις ωοθηκών και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης).

Αναφέρθηκε συχνά ήπιοι έως μέτριου βαθμού σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και πρέπει να θεωρηθεί εγγενής κίνδυνος της διαδικασίας διέγερσης. Σοβαρού βαθμού OHSS είναι όχι συχνό (βλ. παράγραφο 4.4).

Πολύ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί θρομβοεμβολισμός (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται υπό επικεφαλίδες συχνότητας, με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Θεραπεία στις γυναίκες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Θρομβοεμβολισμός (τόσο σε συσχέτιση με όσο και ξεχωριστά από το OHSS)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακό πρήξιμο, κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, έμετος, διάρροια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: Κύστεις ωοθηκών

Συχνές: Ήπιοι έως μέτριου βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας)

Όχι συχνές: Σοβαρού βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας) (βλ. παράγραφο 4.4)

Σπάνιες: Επιπλοκή σοβαρού βαθμού OHSS

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Θεραπεία στους άνδρες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Ακμή

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: Γυναικομαστία, Κιρσοκήλη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: Αύξηση βάρους

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα αποτελέσματα της υπερδοσολογίας της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι άγνωστα, παρόλο που είναι ενδεχόμενο να εμφανιστεί OHSS (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, γοναδοτροπίνες, κωδικός ATC: G03GA05.

Το Bemfola είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερέστερα πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις γυναίκες η πιο σημαντική επίδραση που προέρχεται από την παρεντερική χορήγηση της FSH είναι η ανάπτυξη ωρίμων ωοθυλακίων Graaf. Στις γυναίκες με ανωορρηξία, στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα είναι η ανάπτυξη ενός ώριμου θυλακίου Graaf από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωάριο μετά τη χορήγηση hCG.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις γυναίκες

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με βαρεία ανεπάρκεια σε FSH και LH, προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l όπως αυτή μετρήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχει μεταβλητότητα στις μετρήσεις LH που γίνονται σε διαφορετικά εργαστήρια.

Σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες έγινε σύγκριση μεταξύ της r-hFSH (θυλακιοτροπίνη άλφα) και FSH προερχόμενης από ούρα σε ART (βλ. πίνακα 1 παρακάτω) και σε επαγωγή ωορρηξίας, η θυλακιοτροπίνη άλφα ήταν πιο ισχυρή από την FSH προερχόμενη από ούρα αναφορικά με τη χαμηλότερη συνολική δόση και τη μικρότερη περίοδο θεραπείας που χρειάστηκε για την πρόκληση της ωρίμανσης του ωοθυλακίου.

Σε ART, η θυλακιοτροπίνη άλφα σε μία χαμηλότερη συνολική δόση και για μικρότερη περίοδο θεραπείας από την FSH προερχόμενη από ούρα, είχε σαν αποτέλεσμα την λήψη μεγαλύτερου αριθμού ωοκυττάρων σε σχέση με την FSH προερχόμενη από ούρα.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα της μελέτης GF 8407 (τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θυλακιοτροπίνης άλφα με την FSH των ούρων σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)

	θυλακιοτροπίνη άλφα (n = 130)	FSH των ούρων (n = 116)
Αριθμός ληφθέντων ωοκυττάρων	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Απαιτούμενες ημέρες για τη διέγερση με FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Συνολική απαιτούμενη δόση της FSH (αριθμός φυσίγγων FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Ανάγκη αύξησης της δόσης (%)	56,2	85,3

Οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές (p < 0,05) για όλα τα κριτήρια που παρατίθενται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στους άνδρες

Η θυλακιοτροπίνη άλφα χορηγούμενη ταυτόχρονα με hCG για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών προκαλεί σπερματογένεση σε άνδρες με ανεπάρκεια σε FSH.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα κατανέμεται στο υγρό του εξωκυττάρου χώρου με έναν αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες και απομακρύνεται από το σώμα με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 ημέρα. Ο σταθερός όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση είναι 10 l και 0,6 l/ώρα αντίστοιχα. Το 1/8 της χορηγούμενης δόσης θυλακιοτροπίνης άλφα αποβάλλεται από τα ούρα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα τριπλασιάζεται αθροιστικά φτάνοντας σε σταθερό ρυθμό μέσα σε 3-4 μέρες. Σε γυναίκες που η ενδογενής έκκριση γοναδοτροπινών είναι περιορισμένη, η θυλακιοτροπίνη άλφα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τη στεροειδογένεση, παρά τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της LH.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας, επιπρόσθετα σε ό,τι έχει ήδη αναφερθεί σε άλλα τμήματα αυτής της ΠΧΠ.

Αναφέρθηκε μειωμένη γονιμότητα σε επίμυες που έλαβαν φαρμακευτικές δόσεις θυλακιοτροπίνης άλφα (≥ 40 IU/Kg/ημέρα) για μεγάλες περιόδους, λόγω μειωμένης ικανότητας σύλληψης.

Σε υψηλές δόσεις (≥ 5 IU/kg/ημέρα) η θυλακιοτροπίνη άλφα προκάλεσε μείωση στον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων χωρίς να υπάρξει τερατογένεση και δυστοκία παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη (hMG) των ούρων. Ωστόσο, αφού η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται στην κύηση, τα στοιχεία αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολοξαμερές 188
Σακχαρόζη
Μεθειονίνη
Διυδρικό φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο διυδρικό
Φωσφορικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Μετά το άνοιγμα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εγχύεται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Πριν από το άνοιγμα και εντός της διάρκειας ζωής του, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου, χωρίς να ψυχθεί ξανά, για έως 3 μήνες και σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορριφθεί εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί μετά τους 3 μήνες.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φυσίγγιο των 1,5 ml (γυαλί τύπου I), με επιστόμιο εμβόλου (αλοβουτυλικό ελαστικό) και ένα πτυσσόμενο πώμα από αλουμίνιο με ελαστικό στόμιο, συναρμολογημένο σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 0,125 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 5 ή 10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα, συμπεριλαμβανομένης μιας αναλώσιμης βελόνας και ενός τολυπίου με οινόπνευμα ανά συσκευή τύπου πένα. 1 βελόνας και 1 τολυπίου με οινόπνευμα για να χρησιμοποιηθούν για χορήγηση με την πένα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται εάν περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.

Το Bemfola 225 IU/0,375 ml (16,5 μικρογραμμάρια/0,375 ml) δεν είναι σχεδιασμένο να επιτρέπει στο φυσίγγιο να αποσπάται.

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη πένα και τη βελόνα αμέσως μετά την ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27/03/2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bemfola 300 IU/0,50 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU θυλακιοτροπίνης άλφα * (ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια). Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απελευθερώνει 300 IU (ισοδύναμα με 22 μικρογραμμάρια) σε 0,5 ml.

* ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θυλακιοτρόπος ορμόνη (r-hFSH) που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Το pH του διαλύματος είναι 6,7 - 7,3.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στις ενήλικες γυναίκες

- Ανωορρηξία (που περιλαμβάνει το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών) σε γυναίκες που δεν αποκρίθηκαν σε αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη.
- Πρόκληση πολυωοθυλακικής ανάπτυξης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υπερωορρηξία με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) όπως εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών και ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτου.
- Η θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με ιδιοσκεύασμα που περιέχει ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) συνιστώνται για τη διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων σε γυναίκες με βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH. Σε κλινικές μελέτες, αυτές οι ασθενείς προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l.

Στους ενήλικους άνδρες

- Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται για τη διέγερση της σπερματογένεσης στους άνδρες που έχουν συγγενή ή επίκτητο υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό σε συνδυασμό με θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η εισαγωγή σε θεραπεία με τη θυλακιοτροπίνη άλφα θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία διαταραχών γονιμότητας.

Οι ασθενείς πρέπει να εφοδιαστούν με το σωστό αριθμό συσκευών τύπου πένας για τον κύκλο της θεραπείας τους και να εκπαιδευτούν στη χρήση των σωστών τεχνικών ένεσης.

Δοσολογία

Τα δοσολογικά σχήματα που συστήνονται για τη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι εκείνα που χρησιμοποιούνται για την FSH που προέρχεται από ούρα. Κλινική αξιολόγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα αποδεικνύει ότι οι ημερήσιες δόσεις, τα σχήματα χορηγήσεως και οι μέθοδοι παρακολούθησης της θεραπείας δεν θα πρέπει να διαφέρουν από εκείνες που χρησιμοποιούνται προς το παρόν για τα φαρμακευτικά προϊόντα ούρων που περιέχουν FSH. Συνιστάται η συμμόρφωση στις συνιστώμενες δόσεις ενάρξεως που περιγράφονται παρακάτω.

Συγκριτικές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο μέσος ασθενής απαιτεί χαμηλότερη αθροιστική δόση και μικρότερη διάρκεια θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα σε σύγκριση με FSH προερχόμενη από ούρα. Επομένως, θεωρείται αναγκαίο να δοθεί μία χαμηλότερη συνολική δόση θυλακιοτροπίνης άλφα από αυτή που γενικά χρησιμοποιείται με την FSH προερχόμενη από ούρα, όχι μόνο για τη βελτιστοποίηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων αλλά και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητης υπερδιέγερσης των ωοθηκών. (Βλ. παράγραφο 5.1.)

Γυναίκες με ανωορρηξία (που περιλαμβάνει και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)

Η θυλακιοτροπίνη άλφα μπορεί να χορηγηθεί ως μία σειρά από καθημερινές ενέσεις. Σε γυναίκες με έμμηνη ρύση η θεραπεία πρέπει να αρχίσει εντός των πρώτων 7 ημερών του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Μια αγωγή που χρησιμοποιείται συνήθως αρχίζει με 75-150 IU FSH ημερησίως και αυξάνεται κατά προτίμηση κατά 37,5 ή 75 IU με μεσοδιαστήματα 7 ή κατά προτίμηση 14 ημερών ανάλογα με τις ανάγκες για την επίτευξη επαρκούς αλλά όχι υπερβολικής απόκρισης. Η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί στην εξατομικευμένη απόκριση της κάθε ασθενούς όπως αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους του θυλακίου με υπερήχους ή/και της έκκρισης οιστρογόνων. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν υπερβαίνει συνήθως τα 225 IU FSH. Εάν μια ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ο κύκλος πρέπει να εγκαταλειφθεί και η ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω αξιολόγηση, μετά από την οποία μπορεί να ξαναρχίσει θεραπεία με μεγαλύτερη αρχική δόση απ' ό,τι στον εγκαταλειφθέντα κύκλο.

Όταν επιτευχθεί βέλτιστη αντίδραση, μια εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων ανασυνδυασμένης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης άλφα ορμόνης (r-hCG) ή 5.000 IU μέχρι 10.000 IU hCG πρέπει να χορηγηθεί 24-48 ώρες μετά από την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα. Συνιστάται στην ασθενή να έλθει σε συνουσία κατά την ημέρα της χορήγησης hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει σπερματέγχυση (IUI).

Εάν επιτευχθεί υπερβολική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να μη χορηγηθεί hCG (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει στον επόμενο κύκλο σε δόση χαμηλότερη από εκείνη του προηγούμενου κύκλου.

Γυναίκες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών για ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων πριν από την *in vitro* γονιμοποίηση ή άλλες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Η συνήθης δοσολογία για υπερωορρηξία περιλαμβάνει τη χορήγηση 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα ημερησίως, ξεκινώντας την ημέρα 2 ή 3 του κύκλου. Η αγωγή συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανάπτυξη του ωοθυλακίου (όπως εκτιμάται με τον έλεγχο της συγκέντρωσης οιστρογόνων στον ορό ή/και με υπερηχογράφημα) και η δοσολογία προσαρμόζεται ανάλογα με την απόκριση της ασθενούς, συνήθως μέχρι 450 IU/ημέρα το μέγιστο. Γενικά ικανοποιητική ανάπτυξη του ωοθυλακίου επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο τη 10^η ημέρα της αγωγής του κύκλου (εύρος 5-20 ημέρες).

24-48 ώρες μετά την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα χορηγείται εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG για την πρόκληση της ρήξης του ωοθυλακίου.

Η προς τα κάτω ρύθμιση με εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) αγωνιστές ή ανταγωνιστές χρησιμοποιείται συνήθως με στόχο την καταστολή της ενδογενούς LH και τον έλεγχο των τονικών επιπέδων της LH. Σε ένα συνηθισμένο πρωτόκολλο, η θυλακιοτροπίνη άλφα ξεκινά περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με αγωνιστές και συνεχίζονται και τα δύο μέχρι να

επιτευχθεί επαρκής ωοθυλακική ανάπτυξη. Για παράδειγμα, μετά την αγωγή 2 εβδομάδων με έναν αγωνιστή, χορηγούνται 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα για τις 7 πρώτες ημέρες. Η δοσολογία στη συνέχεια προσαρμόζεται ανάλογα με την ωοθηκική απόκριση.

Η συνολική εμπειρία στην IVF δείχνει ότι γενικά το ποσοστό επιτυχίας της αγωγής παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 προσπαθειών και μειώνεται βαθμιδών στις επόμενες.

Γυναίκες με ανωορρηξία από βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH

Σε γυναίκες με ανεπάρκεια LH και FSH (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός), ο στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με lutropin alfa είναι η ανάπτυξη ενός ωρίμου Γραφιανού ωοθυλακίου από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωοκύτταρο, κατόπιν χορήγησης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Η θυλακιοτροπίνη άλφα πρέπει να χορηγείται σε κύκλο καθημερινών ενέσεων ταυτόχρονα με lutropin alfa. Εφόσον αυτές οι ασθενείς είναι αμνηρορρικές και εμφανίζουν χαμηλή ενδογενή έκκριση οιστρογόνων, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ανά πάσα χρονική στιγμή.

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα αρχίζει με 75 IU lutropin alfa την ημέρα, σε συνδυασμό με 75-150 IU FSH. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της ανταπόκρισης κάθε ασθενούς, η οποία αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μέσω υπερηχογραφήματος και της οιστρογονικής ανταπόκρισης.

Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση μετά από διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU. Ενδεχομένως να είναι αποδεκτή η παράταση της διάρκειας διεγέρσεως σε όποιο μεμονωμένο κύκλο έως και 5 εβδομάδες.

Όταν λαμβάνεται η βέλτιστη ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG 24-48 ώρες μετά τις τελευταίες ενέσεις θυλακιοτροπίνης άλφα και lutropin alfa. Συνιστάται η ασθενής να έρθει σε σεξουαλική επαφή την ίδια ημέρα και την επομένη της χορήγησης hCG.

Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει IUI.

Η υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως μπορεί να ληφθεί υπόψη καθότι η απουσία ουσιών με ωχρινοτρόπο δραστηριότητα (LH/hCG) μετά την ωορρηξία μπορεί να προκαλέσει πρόιμη ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου.

Εάν παρατηρηθεί υπερβολική ανταπόκριση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ανασταλεί η χορήγηση hCG. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει πάλι τον επόμενο κύκλο με δόση FSH χαμηλότερη από εκείνη στον προηγούμενο κύκλο.

Άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό

Η θυλακιοτροπίνη άλφα θα πρέπει να χορηγείται σε μία δόση των 150 IU τρεις φορές την εβδομάδα, ταυτόχρονα με hCG, για ένα διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών. Εάν δεν υπάρχει απόκριση του ασθενούς μετά το πέρας αυτής της περιόδου, η συνδυασμένη θεραπεία θα μπορούσε να συνεχισθεί. Η τρέχουσα δε κλινική εμπειρία δείχνει ότι θεραπεία τουλάχιστον 18 μηνών είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί σπερματογένεση.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Bemfola προορίζεται για υποδόρια χρήση. Η πρώτη ένεση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη. Η αυτοχορήγηση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ενήμερους και πρόθυμους ασθενείς, επαρκώς εκπαιδευμένους και με άμεση πρόσβαση σε συμβουλευτική υποστήριξη ειδικού.

Καθώς το Bemfola σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με φυσίγγιο μίας δόσης προορίζεται για μία μόνο ένεση, πρέπει να δίνονται σαφείς οδηγίες στους ασθενείς με σκοπό να αποφευχθεί εσφαλμένη χρήση της συσκευασίας μίας δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- όγκοι στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση
- σε διόγκωση ωοθηκών ή ωοθηκική κύστη μη οφειλόμενη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- σε γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας
- σε καρκίνωμα ωοθήκης, μήτρας ή μαστού.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα αντενδείκνυται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί επιτυχή απόκριση, όπως στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια
- δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων ασύμβατες με κύηση
- ινομώματα της μήτρας ασύμβατα με εγκυμοσύνη
- πρωτοπαθής ανεπάρκεια όρχεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα είναι μια ισχυρή γοναδοτρόπος ουσία που είναι ικανή να προκαλέσει μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που είναι πλήρως εξοικειωμένοι με τα προβλήματα και το χειρισμό της υπογονιμότητας.

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη απαιτεί μια συγκεκριμένη χρονική ενασχόληση από τους ιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό υγείας όπως και την ύπαρξη των καταλλήλων οργάνων παρακολούθησης. Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στις γυναίκες απαιτεί την παρακολούθηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης μόνο με υπερήχους, ή κατά προτίμηση σε συνδυασμό με την τακτική μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης του ορού. Μπορεί να υπάρξει κάποιου βαθμού μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών σε σχέση με την ανταπόκριση στη χορήγηση FSH, με ανεπαρκή ανταπόκριση στην FSH σε ορισμένες ασθενείς και υπερβολική ανταπόκριση σε άλλες. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε σχέση με το σκοπό της θεραπείας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Πορφυρία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα, οι ασθενείς με πορφυρία ή με οικογενειακό ιστορικό πορφυρίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδεχομένως να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας σε επιδείνωση ή πρώτη εκδήλωση αυτής της κατάστασης.

Θεραπεία στις γυναίκες

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο λόγος για την υπογονιμότητα του ζεύγους θα πρέπει να έχει ερευνηθεί διεξοδικά και να έχουν εκτιμηθεί οι πιθανές αντενδείξεις για κύηση. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν για υποθυρεοειδισμό, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερπρολακτιναιμία και να λάβουν κατάλληλη αγωγή.

Ασθενείς που υφίστανται διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων είτε ως θεραπεία υπογονιμότητας οφειλόμενης σε ανωορρηξία είτε ως θεραπείες ART, μπορεί να παρουσιάσουν υπερδιόγκωση ωοθηκών ή ανάπτυξη υπερδιέγερσης. Η τήρηση της προτεινόμενης δόσης και του προτεινόμενου τρόπου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα καθώς επίσης και η στενή παρακολούθηση της θεραπείας θα ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση τέτοιων συμβάντων. Για την ακριβή κατανόηση των δεικτών της ανάπτυξης και ωρίμανσης των θυλακίων, ο ιατρός θα πρέπει να είναι έμπειρος στην ερμηνεία των σχετικών εξετάσεων.

Σε κλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα αυξάνει την ευαισθησία των ωοθηκών όταν χορηγείται με lutropin alfa. Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση σε διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU.

Δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση της θυλακιοτροπίνης άλφα/LH έναντι της ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG). Η αναδρομική σύγκριση με παλαιότερα στοιχεία υποδεικνύει ότι το ποσοστό ωορρηξιών που παρατηρείται με θυλακιοτροπίνη άλφα/LH είναι παρεμφερές με αυτό που λαμβάνεται με hMG.

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS)

Κάποια διόγκωση των ωοθηκών είναι μια προβλεπόμενη επίδραση της ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης. Παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και συνήθως υποχωρεί χωρίς θεραπεία.

Διαφορετικά από την απλή διόγκωση των ωοθηκών, το OHSS είναι μια κατάσταση που μπορεί να εμφανισθεί με διαφορετικούς βαθμούς βαρύτητας. Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερως διογκωμένες ωοθήκες, υψηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου στον ορό και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση υγρών στο περιτόναιο, στον πλευριτικό χώρο και σπανίως στις περικαρδιακές κοιλότητες.

Η ακόλουθη συμπτωματολογία μπορεί να παρατηρηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις OHSS: κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διόγκωση, υπερβολική διόγκωση των ωοθηκών, αύξηση του σωματικού βάρους, δύσπνοια, ολιγουρία και γαστρεντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η κλινική εξέταση μπορεί να δείξει υποογκοαιμία, αιμοσυμπύκνωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασκίτη, αιμοπεριτόναιο, πλευριτικές διηθήσεις, υδροθώρακα ή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Πολύ σπάνια, το OHSS σοβαρού βαθμού μπορεί να περιπλεχθεί από συστροφή ωοθηκών ή θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του OHSS συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υψηλά απόλυτα ή ταχέως αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης ορού (π.χ. > 900 pg/ml ή > 3.300 pmol/l στην ανωορρηξία, > 3.000 pg/ml ή > 11.000 pmol/l στις ART), μεγάλο αριθμό αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στις ωοθήκες (π.χ. > 3 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 14 mm στην ανωορρηξία, \geq 20 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 12 mm στις ART).

Η τήρηση της συνιστώμενης δόσης και του πρωτοκόλλου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα μπορεί να περιορίσει στο ελάχιστο τον κίνδυνο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση των κύκλων διέγερσης μέσω υπερηχογραφήματος, όπως

επίσης μετρήσεις της οιστραδιόλης για την πρόωμη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να προτείνουν πως η hCG παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο να προκαλέσει OHSS και ότι το σύνδρομο μπορεί να είναι πιο σοβαρό και παρατεταμένο εάν συμβεί κύηση. Επομένως, όταν εμφανίζονται σημεία ωθηκικής υπερδιέγερσης όπως επίπεδο οιστραδιόλης ορού $> 5.500 \text{ pg/ml}$ ή $> 20.200 \text{ pmol/l}$ ή/και ≥ 40 ωοθυλάκια συνολικά, προτείνεται να μη χορηγείται hCG και να συνιστάται στην ασθενή η αποφυγή συνουσίας ή η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων φραγμού για 4 τουλάχιστον ημέρες. Το OHSS μπορεί να επιδεινωθεί ταχέως (εντός 24 ωρών) ή κατά τη διάρκεια μερικών ημερών σε βαρεία ιατρική κατάσταση. Αυτό εμφανίζεται συχνότερα μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας και φθάνει στη μέγιστη σοβαρότητα σε περίπου επτά έως δέκα ημέρες μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση hCG.

Στην ART η αναρρόφηση των ωοθυλακίων πριν την ωορρηξία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της υπερδιέγερσης.

Το OSHH ήπιου ή μέτριου βαθμού συνήθως υφίεται αυτόματα. Εάν συμβεί OHSS σοβαρού βαθμού, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με γοναδοτροπίνες εφόσον συνεχίζεται και η ασθενής να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Πολύδυμη κύηση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαγωγή ωορρηξίας, η συχνότητα πολύδυμης κύησης είναι αυξημένη σε σύγκριση με τη φυσιολογική σύλληψη. Η πλειοψηφία των πολυδύμων συλλήψεων είναι δίδυμες. Η πολύδυμη κύηση, ιδιαίτερα εκείνη υψηλής κατάταξης, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τόσο κατά τη μητρική όσο και στην περιγεννητική περίοδο.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πολυδύμου κήσεως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωοθηκών.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες ART, ο κίνδυνος μιας πολύδυμης κήσεως σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό και την ποιότητα των αντικαθιστώμενων εμβρύων καθώς και την ηλικία της ασθενούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο πολυδύμου τοκετού πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Απώλεια κύησης

Η συχνότητα της απώλειας κύησης με αποβολή ή αυτόματη έκτρωση είναι υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διέγερση ωοθυλακικής ανάπτυξης για επαγωγή της ωορρηξίας ή ART απ' ό,τι μετά από φυσιολογική σύλληψη.

Έκτοπη κύηση

Οι γυναίκες με ιστορικό νόσου των σαλπίνγων βρίσκονται σε κίνδυνο έκτοπης κήσεως είτε εάν η κύηση έχει επιτευχθεί με αυτόματη σύλληψη ή κατόπιν θεραπείας υπογονιμότητας. Έχει αναφερθεί πως ο επιπολασμός της έκτοπης κήσης μετά από ART είναι υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

Νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος

Υπάρχουν ανακοινώσεις για νεοπλασίες των ωοθηκών και άλλες νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος, καλοήθεις και μη, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί εάν οι γοναδοτροπίνες αυξάνουν ή όχι τον κίνδυνο των όγκων αυτών σε γυναίκες με υπογονιμότητα.

Συγγενείς δυσμορφίες

Ο επιπολασμός των συγγενών δυσμορφιών μετά από ART μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος απ' ό,τι στη φυσιολογική σύλληψη. Αυτό πιστεύεται πως οφείλεται σε διαφορές στα χαρακτηριστικά των γονέων (π.χ. ηλικία μητέρας, χαρακτηριστικά σπέρματος) και τις πολύδυμες κύσεις.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε γυναίκες με πρόσφατη ή τρέχουσα θρομβοεμβολική νόσο ή γυναίκες όπου γενικά αναγνωρίζονται παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως το προσωπικό τους ή το οικογενειακό τους ιστορικό, η θεραπεία με γοναδοτροπίνες μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο επιδείνωσης ή εμφάνισης τέτοιου είδους επεισοδίων. Στις γυναίκες αυτές, τα οφέλη της χορήγησης γοναδοτροπινών πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων. Σημειώνεται πως η ίδια η κύηση όπως και το OSHH επίσης φέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Θεραπεία στους άνδρες

Αυξημένα επίπεδα ενδογενούς FSH είναι ενδεικτικά πρωτοπαθούς ανεπάρκειας όρχεων. Αυτοί οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα/hCG. Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν δεν είναι δυνατό να ληφθεί αποτελεσματική ανταπόκριση.

Συνιστάται ανάλυση του σπέρματος 4 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ως μέρος της εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας (π.χ. hCG, κιτρική κλομιφαίνη) μπορεί να ενδυναμώσει την απόκριση του ωοθυλακίου, ενώ η ταυτόχρονη χρήση των GnRH αγωνιστών ή ανταγωνιστών που οδηγούν στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης μπορεί να αυξήσει τη δόση της θυλακιοτροπίνης άλφα που χρειάζεται για να δημιουργήσει επαρκή ωοθηκική απόκριση. Καμία άλλη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αναφερθεί για τη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.. Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εκθέσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό από τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα.

Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα κλινικά στοιχεία δεν επαρκούν για να αποκλειστεί η επίδραση τερατογένεσης της θυλακιοτροπίνης άλφα σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται για χρήση στην υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.1).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αναμένεται ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι κεφαλαλγία, κύστεις ωοθηκών και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης).

Αναφέρθηκε συχνά ήπιου έως μέτριου βαθμού σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και πρέπει να θεωρηθεί εγγενής κίνδυνος της διαδικασίας διέγερσης. Σοβαρού βαθμού OHSS είναι όχι συχνό (βλ. παράγραφο 4.4).

Πολύ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί θρομβοεμβολισμός (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται υπό επικεφαλίδες συχνότητας, με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Θεραπεία στις γυναίκες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Θρομβοεμβολισμός (τόσο σε συσχέτιση με όσο και ξεχωριστά από το OHSS)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακό πρήξιμο, κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, έμετος, διάρροια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: Κύστεις ωοθηκών

Συχνές: Ήπιου έως μέτριου βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας)

Όχι συχνές: Σοβαρού βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας) (βλ. παράγραφο 4.4)

Σπάνιες: Επιπλοκή σοβαρού βαθμού OHSS

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Θεραπεία στους άνδρες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Ακμή

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: Γυναικομαστία, Κιρσοκήλη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: Αύξηση βάρους

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα αποτελέσματα της υπερδοσολογίας της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι άγνωστα, παρόλο που είναι ενδεχόμενο να εμφανιστεί OHSS (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, γοναδοτροπίνες, κωδικός ATC: G03GA05.

Το Bemfola είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερέστερα πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις γυναίκες η πιο σημαντική επίδραση που προέρχεται από την παρεντερική χορήγηση της FSH είναι η ανάπτυξη ωρίμων ωοθυλακίων Graaf. Στις γυναίκες με ανωορρηξία, στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα είναι η ανάπτυξη ενός ώριμου θυλακίου Graaf από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωάριο μετά τη χορήγηση hCG.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις γυναίκες

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με βαρεία ανεπάρκεια σε FSH και LH, προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l όπως αυτή μετρήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχει μεταβλητότητα στις μετρήσεις LH που γίνονται σε διαφορετικά εργαστήρια.

Σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες έγινε σύγκριση μεταξύ της r-hFSH (θυλακιοτροπίνη άλφα) και FSH προερχόμενης από ούρα σε ART (βλ. πίνακα 1 παρακάτω) και σε επαγωγή ωορρηξίας, η θυλακιοτροπίνη άλφα ήταν πιο ισχυρή από την FSH προερχόμενη από ούρα αναφορικά με τη χαμηλότερη συνολική δόση και τη μικρότερη περίοδο θεραπείας που χρειάστηκε για την πρόκληση της ωρίμανσης του ωοθυλακίου.

Σε ART, η θυλακιοτροπίνη άλφα σε μία χαμηλότερη συνολική δόση και για μικρότερη περίοδο θεραπείας από την FSH προερχόμενη από ούρα, είχε σαν αποτέλεσμα την λήψη μεγαλύτερου αριθμού ωοκυττάρων σε σχέση με την FSH προερχόμενη από ούρα.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα της μελέτης GF 8407 (τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θυλακιοτροπίνης άλφα με την FSH των ούρων σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)

	θυλακιοτροπίνη άλφα (n = 130)	FSH των ούρων (n = 116)
Αριθμός ληφθέντων ωοκυττάρων	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Απαιτούμενες ημέρες για τη διέγερση με FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Συνολική απαιτούμενη δόση της FSH (αριθμός φυσίγγων FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Ανάγκη αύξησης της δόσης (%)	56,2	85,3

Οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές (p < 0,05) για όλα τα κριτήρια που παρατίθενται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στους άνδρες

Η θυλακιοτροπίνη άλφα χορηγούμενη ταυτόχρονα με hCG για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών προκαλεί σπερματογένεση σε άνδρες με ανεπάρκεια σε FSH.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα κατανέμεται στο υγρό του εξωκυττάρου χώρου με έναν αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες και απομακρύνεται από το σώμα με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 ημέρα. Ο σταθερός όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση είναι 10 l και 0,6 l/ώρα αντίστοιχα. Το 1/8 της χορηγούμενης δόσης θυλακιοτροπίνης άλφα αποβάλλεται από τα ούρα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα τριπλασιάζεται αθροιστικά φτάνοντας σε σταθερό ρυθμό μέσα σε 3-4 μέρες. Σε γυναίκες που η ενδογενής έκκριση γοναδοτροπινών είναι περιορισμένη, η θυλακιοτροπίνη άλφα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τη στεροειδογένεση, παρά τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της LH.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας, επιπρόσθετα σε ό,τι έχει ήδη αναφερθεί σε άλλα τμήματα αυτής της ΠΧΠ.

Αναφέρθηκε μειωμένη γονιμότητα σε επίμυες που έλαβαν φαρμακευτικές δόσεις θυλακιοτροπίνης άλφα (≥ 40 IU/Kg/ημέρα) για μεγάλες περιόδους, λόγω μειωμένης ικανότητας σύλληψης.

Σε υψηλές δόσεις (≥ 5 IU/kg/ημέρα) η θυλακιοτροπίνη άλφα προκάλεσε μείωση στον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων χωρίς να υπάρξει τερατογένεση και δυστοκία παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη (hMG) των ούρων. Ωστόσο, αφού η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται στην κύηση, τα στοιχεία αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολοξαμερές 188
Σακχαρόζη
Μεθειονίνη
Διυδρικό φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο διυδρικό
Φωσφορικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Μετά το άνοιγμα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εγχύεται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Πριν από το άνοιγμα και εντός της διάρκειας ζωής του, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου, χωρίς να ψυχθεί ξανά, για έως 3 μήνες και σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορριφθεί εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί μετά τους 3 μήνες.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φυσίγγιο των 1,5 ml (γυαλί τύπου I), με επιστόμιο εμβόλου (αλοβουτυλικό ελαστικό) και ένα πτυσσόμενο πώμα από αλουμίνιο με ελαστικό στόμιο, συναρμολογημένο σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 0,125 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 5 ή 10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα συμπεριλαμβανομένης μιας αναλώσιμης βελόνας και ενός τολυπίου με οινόπνευμα ανά συσκευή τύπου πένα. 1 βελόνας και 1 τολυπίου με οινόπνευμα για να χρησιμοποιηθούν για χορήγηση με την πένα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται εάν περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.

Το Bemfola 300 IU/0,50 ml (22 μικρογραμμάρια/0,5 ml) δεν είναι σχεδιασμένο να επιτρέπει στο φυσίγγιο να αποσπάται.

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη πένα και τη βελόνα αμέσως μετά την ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27/03/2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bemfola 450 IU/0,75 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU θυλακιοτροπίνης άλφα * (ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια). Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απελευθερώνει 450 IU (ισοδύναμα με 33 μικρογραμμάρια) σε 0,75 ml.

* ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θυλακιοτρόπος ορμόνη (r-hFSH) που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Το pH του διαλύματος είναι 6,7 - 7,3.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στις ενήλικες γυναίκες

- Ανωορρηξία (που περιλαμβάνει το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών) σε γυναίκες που δεν αποκρίθηκαν σε αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη.
- Πρόκληση πολυωοθυλακικής ανάπτυξης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υπερωορρηξία με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) όπως εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών και ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτου.
- Η θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με ιδιοσκεύασμα που περιέχει ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) συνιστώνται για τη διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων σε γυναίκες με βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH. Σε κλινικές μελέτες, αυτές οι ασθενείς προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l.

Στους ενήλικους άνδρες

- Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται, για τη διέγερση της σπερματογένεσης στους άνδρες που έχουν συγγενή ή επίκτητο υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό σε συνδυασμό με θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η εισαγωγή σε θεραπεία με τη θυλακιοτροπίνη άλφα θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία διαταραχών γονιμότητας.

Οι ασθενείς πρέπει να εφοδιαστούν με το σωστό αριθμό συσκευών τύπου πένας για τον κύκλο της θεραπείας τους και να εκπαιδευτούν στη χρήση των σωστών τεχνικών ένεσης.

Δοσολογία

Τα δοσολογικά σχήματα που συστήνονται για τη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι εκείνα που χρησιμοποιούνται για την FSH που προέρχεται από ούρα. Κλινική αξιολόγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα αποδεικνύει ότι οι ημερήσιες δόσεις, τα σχήματα χορηγήσεως και οι μέθοδοι παρακολούθησης της θεραπείας δεν θα πρέπει να διαφέρουν από εκείνες που χρησιμοποιούνται προς το παρόν για τα φαρμακευτικά προϊόντα ούρων που περιέχουν FSH. Συνιστάται η συμμόρφωση στις συνιστώμενες δόσεις ενάρξεως που περιγράφονται παρακάτω.

Συγκριτικές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο μέσος ασθενής απαιτεί χαμηλότερη αθροιστική δόση και μικρότερη διάρκεια θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα σε σύγκριση με FSH προερχόμενη από ούρα. Επομένως, θεωρείται αναγκαίο να δοθεί μία χαμηλότερη συνολική δόση θυλακιοτροπίνης άλφα από αυτή που γενικά χρησιμοποιείται με την FSH προερχόμενη από ούρα, όχι μόνο για τη βελτιστοποίηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων αλλά και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητης υπερδιέγερσης των ωοθηκών. (Βλ. παράγραφο 5.1.)

Γυναίκες με ανωορρηξία (που περιλαμβάνει και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)

Η θυλακιοτροπίνη άλφα μπορεί να χορηγηθεί ως μία σειρά από καθημερινές ενέσεις. Σε γυναίκες με έμμηνη ρύση η θεραπεία πρέπει να αρχίσει εντός των πρώτων 7 ημερών του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Μια αγωγή που χρησιμοποιείται συνήθως αρχίζει με 75-150 IU FSH ημερησίως και αυξάνεται κατά προτίμηση κατά 37,5 ή 75 IU με μεσοδιαστήματα 7 ή κατά προτίμηση 14 ημερών ανάλογα με τις ανάγκες για την επίτευξη επαρκούς αλλά όχι υπερβολικής απόκρισης. Η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί στην εξατομικευμένη απόκριση της κάθε ασθενούς όπως αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους του θυλακίου με υπερήχους ή/και της έκκρισης οιστρογόνων. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν υπερβαίνει συνήθως τα 225 IU FSH. Εάν μια ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ο κύκλος πρέπει να εγκαταλειφθεί και η ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω αξιολόγηση, μετά από την οποία μπορεί να ξαναρχίσει θεραπεία με μεγαλύτερη αρχική δόση απ' ό,τι στον εγκαταλειφθέντα κύκλο.

Όταν επιτευχθεί βέλτιστη αντίδραση, μια εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων ανασυνδυασμένης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης άλφα ορμόνης (r-hCG) ή 5.000 IU μέχρι 10.000 IU hCG πρέπει να χορηγηθεί 24-48 ώρες μετά από την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα. Συνιστάται στην ασθενή να έλθει σε συνουσία κατά την ημέρα της χορήγησης hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει σπερματέγχυση (IUI).

Εάν επιτευχθεί υπερβολική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να μη χορηγηθεί hCG (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει στον επόμενο κύκλο σε δόση χαμηλότερη από εκείνη του προηγούμενου κύκλου.

Γυναίκες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών για ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων πριν από την *in vitro* γονιμοποίηση ή άλλες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Η συνήθης δοσολογία για υπερωορρηξία περιλαμβάνει τη χορήγηση 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα ημερησίως, ξεκινώντας την ημέρα 2 ή 3 του κύκλου. Η αγωγή συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανάπτυξη του ωοθυλακίου (όπως εκτιμάται με τον έλεγχο της συγκέντρωσης οιστρογόνων στον ορό ή/και με υπερηχογράφημα) και η δοσολογία προσαρμόζεται ανάλογα με την απόκριση της ασθενούς, συνήθως μέχρι 450 IU/ημέρα το μέγιστο. Γενικά ικανοποιητική ανάπτυξη του ωοθυλακίου επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο τη 10^η ημέρα της αγωγής του κύκλου (εύρος 5-20 ημέρες).

24-48 ώρες μετά την τελευταία ένεση θυλακιοτροπίνης άλφα χορηγείται εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG για την πρόκληση της ρήξης του ωοθυλακίου.

Η προς τα κάτω ρύθμιση με εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) αγωνιστές ή ανταγωνιστές χρησιμοποιείται συνήθως με στόχο την καταστολή της ενδογενούς LH και τον έλεγχο των τονικών επιπέδων της LH. Σε ένα συνηθισμένο πρωτόκολλο, η θυλακιοτροπίνη άλφα ξεκινά περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με αγωνιστές και συνεχίζονται και τα δύο μέχρι να

επιτευχθεί επαρκής ωοθυλακική ανάπτυξη. Για παράδειγμα, μετά την αγωγή 2 εβδομάδων με έναν αγωνιστή, χορηγούνται 150-225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα για τις 7 πρώτες ημέρες. Η δοσολογία στη συνέχεια προσαρμόζεται ανάλογα με την ωοθηκική απόκριση.

Η συνολική εμπειρία στην IVF δείχνει ότι γενικά το ποσοστό επιτυχίας της αγωγής παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 προσπαθειών και μειώνεται βαθμηδόν στις επόμενες.

Γυναίκες με ανωορρηξία από βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH

Σε γυναίκες με ανεπάρκεια LH και FSH (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός), ο στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα σε συνδυασμό με lutropin alfa είναι η ανάπτυξη ενός ωρίμου Γραφιανού ωοθυλακίου από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωοκύτταρο, κατόπιν χορήγησης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Η θυλακιοτροπίνη άλφα πρέπει να χορηγείται σε κύκλο καθημερινών ενέσεων ταυτόχρονα με lutropin alfa. Εφόσον αυτές οι ασθενείς είναι αμνηρορρικές και εμφανίζουν χαμηλή ενδογενή έκκριση οιστρογόνων, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ανά πάσα χρονική στιγμή.

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα αρχίζει με 75 IU lutropin alfa την ημέρα, σε συνδυασμό με 75-150 IU FSH. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της ανταπόκρισης κάθε ασθενούς, η οποία αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μέσω υπερηχογραφήματος και της οιστρογονικής ανταπόκρισης.

Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση μετά από διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU. Ενδεχομένως να είναι αποδεκτή η παράταση της διάρκειας διεγέρσεως σε όποιο μεμονωμένο κύκλο έως και 5 εβδομάδες.

Όταν λαμβάνεται η βέλτιστη ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG 24-48 ώρες μετά τις τελευταίες ενέσεις θυλακιοτροπίνης άλφα και lutropin alfa. Συνιστάται η ασθενής να έρθει σε σεξουαλική επαφή την ίδια ημέρα και την επομένη της χορήγησης hCG.

Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει IUI.

Η υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως μπορεί να ληφθεί υπόψη καθότι η απουσία ουσιών με ωχρινοτρόπο δραστηριότητα (LH/hCG) μετά την ωορρηξία μπορεί να προκαλέσει πρόιμη ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου.

Εάν παρατηρηθεί υπερβολική ανταπόκριση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ανασταλεί η χορήγηση hCG. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει πάλι τον επόμενο κύκλο με δόση FSH χαμηλότερη από εκείνη στον προηγούμενο κύκλο.

Άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό

Η θυλακιοτροπίνη άλφα θα πρέπει να χορηγείται σε μία δόση των 150 IU τρεις φορές την εβδομάδα, ταυτόχρονα με hCG, για ένα διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών. Εάν δεν υπάρχει απόκριση του ασθενούς μετά το πέρας αυτής της περιόδου, η συνδυασμένη θεραπεία θα μπορούσε να συνεχισθεί. Η τρέχουσα δε κλινική εμπειρία δείχνει ότι θεραπεία τουλάχιστον 18 μηνών είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί σπερματογένεση.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Bemfola προορίζεται για υποδόρια χρήση. Η πρώτη ένεση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη. Η αυτοχορήγηση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ενήμερους και πρόθυμους ασθενείς, επαρκώς εκπαιδευμένους και με άμεση πρόσβαση σε συμβουλευτική υποστήριξη ειδικού.

Καθώς το Bemfola σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με φυσίγγιο μίας δόσης προορίζεται για μία μόνο ένεση, πρέπει να δίνονται σαφείς οδηγίες στους ασθενείς με σκοπό να αποφευχθεί εσφαλμένη χρήση της συσκευασίας μίας δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- όγκοι στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση
- σε διόγκωση ωοθηκών ή ωοθηκική κύστη μη οφειλόμενη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- σε γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας
- σε καρκίνωμα ωοθήκης, μήτρας ή μαστού.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα αντενδείκνυται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί επιτυχή απόκριση, όπως στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια
- δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων ασύμβατες με κύηση
- ινομώματα της μήτρας ασύμβατα με εγκυμοσύνη
- πρωτοπαθής ανεπάρκεια όρχεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα είναι μια ισχυρή γοναδοτρόπος ουσία που είναι ικανή να προκαλέσει μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που είναι πλήρως εξοικειωμένοι με τα προβλήματα και το χειρισμό της υπογονιμότητας.

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη απαιτεί μια συγκεκριμένη χρονική ενασχόληση από τους ιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό υγείας όπως και την ύπαρξη των καταλλήλων οργάνων παρακολούθησης. Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα στις γυναίκες απαιτεί την παρακολούθηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης μόνο με υπερήχους, ή κατά προτίμηση σε συνδυασμό με την τακτική μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης του ορού. Μπορεί να υπάρξει κάποιου βαθμού μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών σε σχέση με την ανταπόκριση στη χορήγηση FSH, με ανεπαρκή ανταπόκριση στην FSH σε ορισμένες ασθενείς και υπερβολική ανταπόκριση σε άλλες. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε σχέση με το σκοπό της θεραπείας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Πορφυρία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα, οι ασθενείς με πορφυρία ή με οικογενειακό ιστορικό πορφυρίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδεχομένως να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας σε επιδείνωση ή πρώτη εκδήλωση αυτής της κατάστασης.

Θεραπεία στις γυναίκες

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο λόγος για την υπογονιμότητα του ζεύγους θα πρέπει να έχει ερευνηθεί διεξοδικά και να έχουν εκτιμηθεί οι πιθανές αντενδείξεις για κύηση. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν για υποθυρεοειδισμό, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερπρολακτιναιμία και να λάβουν κατάλληλη αγωγή.

Ασθενείς που υφίστανται διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων είτε ως θεραπεία υπογονιμότητας οφειλόμενης σε ανωορρηξία είτε ως θεραπείες ART, μπορεί να παρουσιάσουν υπερδιόγκωση ωοθηκών ή ανάπτυξη υπερδιέγερσης. Η τήρηση της προτεινόμενης δόσης και του προτεινόμενου τρόπου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα καθώς επίσης και η στενή παρακολούθηση της θεραπείας θα ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση τέτοιων συμβάντων. Για την ακριβή κατανόηση των δεικτών της ανάπτυξης και ωρίμανσης των θυλακίων, ο ιατρός θα πρέπει να είναι έμπειρος στην ερμηνεία των σχετικών εξετάσεων.

Σε κλινικές δοκιμές, αποδείχθηκε ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα αυξάνει την ευαισθησία των ωοθηκών όταν χορηγείται με lutropin alfa. Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση σε διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU.

Δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση της θυλακιοτροπίνης άλφα/LH έναντι της ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG). Η αναδρομική σύγκριση με παλαιότερα στοιχεία υποδεικνύει ότι το ποσοστό ωορρηξιών που παρατηρείται με θυλακιοτροπίνη άλφα/LH είναι παρεμφερές με αυτό που λαμβάνεται με hMG.

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS)

Κάποια διόγκωση των ωοθηκών είναι μια προβλεπόμενη επίδραση της ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης. Παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και συνήθως υποχωρεί χωρίς θεραπεία.

Διαφορετικά από την απλή διόγκωση των ωοθηκών, το OHSS είναι μια κατάσταση που μπορεί να εμφανισθεί με διαφορετικούς βαθμούς βαρύτητας. Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερως διογκωμένες ωοθήκες, υψηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου στον ορό και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση υγρών στο περιτόναιο, στον πλευριτικό χώρο και σπανίως στις περικαρδιακές κοιλότητες.

Η ακόλουθη συμπτωματολογία μπορεί να παρατηρηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις OHSS: κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διόγκωση, υπερβολική διόγκωση των ωοθηκών, αύξηση του σωματικού βάρους, δύσπνοια, ολιγουρία και γαστρεντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η κλινική εξέταση μπορεί να δείξει υποογκοαιμία, αιμοσυμπύκνωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασκίτη, αιμοπεριτόναιο, πλευριτικές διηθήσεις, υδροθώρακα ή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Πολύ σπάνια, το OHSS σοβαρού βαθμού μπορεί να περιπλεχθεί από συστροφή ωοθηκών ή θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του OHSS συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υψηλά απόλυτα ή ταχέως αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης ορού (π.χ. > 900 pg/ml ή > 3.300 pmol/l στην ανωορρηξία, > 3.000 pg/ml ή > 11.000 pmol/l στις ART), μεγάλο αριθμό αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στις ωοθήκες (π.χ. > 3 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 14 mm στην ανωορρηξία, \geq 20 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 12 mm στις ART).

Η τήρηση της συνιστώμενης δόσης και του πρωτοκόλλου χορήγησης της θυλακιοτροπίνης άλφα μπορεί να περιορίσει στο ελάχιστο τον κίνδυνο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση των κύκλων διέγερσης μέσω υπερηχογραφήματος, όπως

επίσης μετρήσεις της οιστραδιόλης για την πρόωμη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να προτείνουν πως η hCG παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο να προκαλέσει OHSS και ότι το σύνδρομο μπορεί να είναι πιο σοβαρό και παρατεταμένο εάν συμβεί κύηση. Επομένως, όταν εμφανίζονται σημεία ωθηκικής υπερδιέγερσης όπως επίπεδο οιστραδιόλης ορού $> 5.500 \text{ pg/ml}$ ή $> 20.200 \text{ pmol/l}$ ή/και ≥ 40 ωοθυλάκια συνολικά, προτείνεται να μη χορηγείται hCG και να συνιστάται στην ασθενή η αποφυγή συνουσίας ή η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων φραγμού για 4 τουλάχιστον ημέρες. Το OHSS μπορεί να επιδεινωθεί ταχέως (εντός 24 ωρών) ή κατά τη διάρκεια μερικών ημερών σε βαρεία ιατρική κατάσταση. Αυτό εμφανίζεται συχνότερα μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας και φθάνει στη μέγιστη σοβαρότητα σε περίπου επτά έως δέκα ημέρες μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση hCG.

Στην ART η αναρρόφηση των ωοθυλακίων πριν την ωορρηξία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της υπερδιέγερσης.

Το OSHH ήπιου ή μέτριου βαθμού συνήθως υφίεται αυτόματα. Εάν συμβεί OHSS σοβαρού βαθμού, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με γοναδοτροπίνες εφόσον συνεχίζεται και η ασθενής να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Πολύδυμη κύηση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαγωγή ωορρηξίας, η συχνότητα πολύδυμης κύησης είναι αυξημένη σε σύγκριση με τη φυσιολογική σύλληψη. Η πλειοψηφία των πολυδύμων συλλήψεων είναι δίδυμες. Η πολύδυμη κύηση, ιδιαίτερα εκείνη υψηλής κατάταξης, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τόσο κατά τη μητρική όσο και στην περιγεννητική περίοδο.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πολυδύμου κήσεως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωοθηκών.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες ART, ο κίνδυνος μιας πολύδυμης κήσεως σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό και την ποιότητα των αντικαθιστώμενων εμβρύων καθώς και την ηλικία της ασθενούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο πολυδύμου τοκετού πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Απώλεια κύησης

Η συχνότητα της απώλειας κύησης με αποβολή ή αυτόματη έκτρωση είναι υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διέγερση ωοθυλακικής ανάπτυξης για επαγωγή της ωορρηξίας ή ART απ' ό,τι μετά από φυσιολογική σύλληψη.

Έκτοπη κύηση

Οι γυναίκες με ιστορικό νόσου των σαλπίνγων βρίσκονται σε κίνδυνο έκτοπης κήσεως είτε εάν η κύηση έχει επιτευχθεί με αυτόματη σύλληψη ή κατόπιν θεραπείας υπογονιμότητας. Έχει αναφερθεί πως ο επιπολασμός της έκτοπης κύησης μετά από ART είναι υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

Νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος

Υπάρχουν ανακοινώσεις για νεοπλασίες των ωοθηκών και άλλες νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος, καλοήθεις και μη, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί εάν οι γοναδοτροπίνες αυξάνουν ή όχι τον κίνδυνο των όγκων αυτών σε γυναίκες με υπογονιμότητα.

Συγγενείς δυσμορφίες

Ο επιπολασμός των συγγενών δυσμορφιών μετά από ART μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος απ' ό,τι στη φυσιολογική σύλληψη. Αυτό πιστεύεται πως οφείλεται σε διαφορές στα χαρακτηριστικά των γονέων (π.χ. ηλικία μητέρας, χαρακτηριστικά σπέρματος) και τις πολύδυμες κύσεις.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε γυναίκες με πρόσφατη ή τρέχουσα θρομβοεμβολική νόσο ή γυναίκες όπου γενικά αναγνωρίζονται παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως το προσωπικό τους ή το οικογενειακό τους ιστορικό, η θεραπεία με γοναδοτροπίνες μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο επιδείνωσης ή εμφάνισης τέτοιου είδους επεισοδίων. Στις γυναίκες αυτές, τα οφέλη της χορήγησης γοναδοτροπινών πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων. Σημειώνεται πως η ίδια η κύηση όπως και το OSHH επίσης φέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Θεραπεία στους άνδρες

Αυξημένα επίπεδα ενδογενούς FSH είναι ενδεικτικά πρωτοπαθούς ανεπάρκειας όρχεων. Αυτοί οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα/hCG. Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν δεν είναι δυνατό να ληφθεί αποτελεσματική ανταπόκριση.

Συνιστάται ανάλυση του σπέρματος 4 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ως μέρος της εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας (π.χ. hCG, κιτρική κλομιφαίνη) μπορεί να ενδυναμώσει την απόκριση του ωοθυλακίου, ενώ η ταυτόχρονη χρήση των GnRH αγωνιστών ή ανταγωνιστών που οδηγούν στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης μπορεί να αυξήσει τη δόση της θυλακιοτροπίνης άλφα που χρειάζεται για να δημιουργήσει επαρκή ωοθηκική απόκριση. Καμία άλλη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αναφερθεί για τη θεραπεία με θυλακιοτροπίνη άλφα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εκθέσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό από τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα.

Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα κλινικά στοιχεία δεν επαρκούν για να αποκλειστεί η επίδραση τερατογένεσης της θυλακιοτροπίνης άλφα σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η θυλακιοτροπίνη άλφα ενδείκνυται για χρήση στην υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.1).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αναμένεται ότι η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι κεφαλαλγία, κύστεις ωοθηκών και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης).

Αναφέρθηκε συχνά ήπιοι έως μέτριου βαθμού σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και πρέπει να θεωρηθεί εγγενής κίνδυνος της διαδικασίας διέγερσης. Σοβαρού βαθμού OHSS είναι όχι συχνό (βλ. παράγραφο 4.4).

Πολύ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί θρομβοεμβολισμός (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται υπό επικεφαλίδες συχνότητας, με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Θεραπεία στις γυναίκες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Θρομβοεμβολισμός (τόσο σε συσχέτιση με όσο και ξεχωριστά από το OHSS)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακό πρήξιμο, κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, έμετος, διάρροια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: Κύστεις ωοθηκών

Συχνές: Ήπιοι έως μέτριου βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας)

Όχι συχνές: Σοβαρού βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας) (βλ. παράγραφο 4.4)

Σπάνιες: Επιπλοκή σοβαρού βαθμού OHSS

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Θεραπεία στους άνδρες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Ακμή

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: Γυναικομαστία, Κιρσοκήλη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: Αύξηση βάρους

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα αποτελέσματα της υπερδοσολογίας της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι άγνωστα, παρόλο που είναι ενδεχόμενο να εμφανιστεί OHSS (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, γοναδοτροπίνες, κωδικός ATC: G03GA05.

Το Bemfola είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερέστερα πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις γυναίκες η πιο σημαντική επίδραση που προέρχεται από την παρεντερική χορήγηση της FSH είναι η ανάπτυξη ωρίμων ωοθυλακίων Graaf. Στις γυναίκες με ανωορρηξία, στόχος της θεραπείας με θυλακιοτροπίνη άλφα είναι η ανάπτυξη ενός ώριμου θυλακίου Graaf από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωάριο μετά τη χορήγηση hCG.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις γυναίκες

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με βαρεία ανεπάρκεια σε FSH και LH, προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l όπως αυτή μετρήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχει μεταβλητότητα στις μετρήσεις LH που γίνονται σε διαφορετικά εργαστήρια.

Σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες έγινε σύγκριση μεταξύ της r-hFSH (θυλακιοτροπίνη άλφα) και FSH προερχόμενης από ούρα σε ART (βλ. πίνακα 1 παρακάτω) και σε επαγωγή ωορρηξίας, η θυλακιοτροπίνη άλφα ήταν πιο ισχυρή από την FSH προερχόμενη από ούρα αναφορικά με τη χαμηλότερη συνολική δόση και τη μικρότερη περίοδο θεραπείας που χρειάστηκε για την πρόκληση της ωρίμανσης του ωοθυλακίου.

Σε ART, η θυλακιοτροπίνη άλφα σε μία χαμηλότερη συνολική δόση και για μικρότερη περίοδο θεραπείας από την FSH προερχόμενη από ούρα, είχε σαν αποτέλεσμα την λήψη μεγαλύτερου αριθμού ωοκυττάρων σε σχέση με την FSH προερχόμενη από ούρα.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα της μελέτης GF 8407 (τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θυλακιοτροπίνης άλφα με την FSH των ούρων σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)

	θυλακιοτροπίνη άλφα (n = 130)	FSH των ούρων (n = 116)
Αριθμός ληφθέντων ωοκυττάρων	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Απαιτούμενες ημέρες για τη διέγερση με FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Συνολική απαιτούμενη δόση της FSH (αριθμός φυσίγγων FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Ανάγκη αύξησης της δόσης (%)	56,2	85,3

Οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές (p < 0,05) για όλα τα κριτήρια που παρατίθενται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στους άνδρες

Η θυλακιοτροπίνη άλφα χορηγούμενη ταυτόχρονα με hCG για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών προκαλεί σπερματογένεση σε άνδρες με ανεπάρκεια σε FSH.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα κατανέμεται στο υγρό του εξωκυττάρου χώρου με έναν αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες και απομακρύνεται από το σώμα με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 ημέρα. Ο σταθερός όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση είναι 10 l και 0,6 l/ώρα αντίστοιχα. Το 1/8 της χορηγούμενης δόσης θυλακιοτροπίνης άλφα αποβάλλεται από τα ούρα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα τριπλασιάζεται αθροιστικά φτάνοντας σε σταθερό ρυθμό μέσα σε 3-4 μέρες. Σε γυναίκες που η ενδογενής έκκριση γοναδοτροπινών είναι περιορισμένη, η θυλακιοτροπίνη άλφα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τη στεροειδογένεση, παρά τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της LH.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας, επιπρόσθετα σε ό,τι έχει ήδη αναφερθεί σε άλλα τμήματα αυτής της ΠΧΠ.

Αναφέρθηκε μειωμένη γονιμότητα σε επίμυες που έλαβαν φαρμακευτικές δόσεις θυλακιοτροπίνης άλφα (≥ 40 IU/Kg/ημέρα) για μεγάλες περιόδους, λόγω μειωμένης ικανότητας σύλληψης.

Σε υψηλές δόσεις (≥ 5 IU/kg/ημέρα) η θυλακιοτροπίνη άλφα προκάλεσε μείωση στον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων χωρίς να υπάρξει τερατογένεση και δυστοκία παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη (hMG) των ούρων. Ωστόσο, αφού η θυλακιοτροπίνη άλφα δεν ενδείκνυται στην κύηση, τα στοιχεία αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολοξαμερές 188
Σακχαρόζη
Μεθειονίνη
Διυδρικό φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο διυδρικό
Φωσφορικό οξύ
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Μετά το άνοιγμα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εγχύεται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Πριν από το άνοιγμα και εντός της διάρκειας ζωής του, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου, χωρίς να ψυχθεί ξανά, για έως 3 μήνες και σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορριφθεί εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί μετά τους 3 μήνες.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φυσίγγιο των 1,5 ml (γυαλί τύπου I), με επιστόμιο εμβόλου (αλοβουτυλικό ελαστικό) και ένα πτυσσόμενο πώμα από αλουμίνιο με ελαστικό στόμιο, συναρμολογημένο σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 0,125 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 5 ή 10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα, συμπεριλαμβανομένης μιας αναλώσιμης βελόνας και ενός τολυπίου με οινόπνευμα ανά συσκευή τύπου πένα. 1 βελόνας και 1 τολυπίου με οινόπνευμα για να χρησιμοποιηθούν για χορήγηση με την πένα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται εάν περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.

Το Bemfola 450 IU/0,75 ml (33 μικρογραμμάρια/0,75 ml) δεν είναι σχεδιασμένο να επιτρέπει στο φυσίγγιο να αποσπάται.

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη πένα και τη βελόνα αμέσως μετά την ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27/03/2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH
Donaustraße 99
Klosterneuburg 3400
Αυστρία

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ 1, 5 ή 10 συσκευές τύπου πένα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

bemfola 75 IU/0,125 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
θυλακιοτροπίνη άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα απελευθερώνει 75 IU θυλακιοτροπίνης άλφα, ισοδύναμα με 5,5 μικρογραμμάρια, ανά 0,125 ml. Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Πολοξαμερές 188, σακχαρόζη, μεθειονίνη, διυδρικό φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
1 βελόνα ένεσης
1 τολύπιο με οινόπνευμα

5 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα
5 βελόνες ένεσης
5 τολύπια με οινόπνευμα

10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα
10 βελόνες ένεσης
10 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της διάρκειας ζωής του, το μη ανοιγμένο προϊόν μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για διάστημα έως και 3 μήνες χωρίς να ψυχθεί ξανά και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί έπειτα από 3 μήνες.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Bemfola 75 IU/0,125 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

bemfola 75 IU/0,125 ml ένεση
θυλακιοτροπίνη άλφα
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,125 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ 1, 5 ή 10 συσκευές τύπου πένα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

bemfola 150 IU/0,25 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
θυλακιοτροπίνη άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα απελευθερώνει 150 IU θυλακιοτροπίνης άλφα, ισοδύναμα με 11 μικρογραμμάρια, ανά 0,25 ml. Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Πολοξαμερές 188, σακχαρόζη, μεθειονίνη, διυδρικό φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόζινο διυδρικό, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

1 βελόνα ένεσης

1 τολύπιο με οινόπνευμα

5 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

5 βελόνες ένεσης

5 τολύπια με οινόπνευμα

10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

10 βελόνες ένεσης

10 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της διάρκειας ζωής του, το μη ανοιγμένο προϊόν μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για διάστημα έως και 3 μήνες χωρίς να ψυχθεί ξανά και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί έπειτα από 3 μήνες.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bemfola 150 iu/0,25 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

bemfola 150 IU/0,25 ml ένεση
θυλακιοτροπίνη άλφα
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,25 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ 1, 5 ή 10 συσκευές τύπου πένα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

bemfola 225 IU/0,375 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
θυλακιοτροπίνη άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα απελευθερώνει 225 IU θυλακιοτροπίνης άλφα, ισοδύναμα με 16,5 μικρογραμμάρια, ανά 0,375 ml. Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Πολοξαμερές 188, σακχαρόζη, μεθειονίνη, διυδρικό φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόζινο διυδρικό, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

1 βελόνα ένεσης

1 τολύπιο με οινόπνευμα

5 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

5 βελόνες ένεσης

5 τολύπια με οινόπνευμα

10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

10 βελόνες ένεσης

10 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της διάρκειας ζωής του, το μη ανοιγμένο προϊόν μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για διάστημα έως και 3 μήνες χωρίς να ψυχθεί ξανά και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί έπειτα από 3 μήνες.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bemfola 225 iu/0,375 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

bemfola 225 IU/0,375 ml ένεση
θυλακιοτροπίνη άλφα
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,375 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ 1, 5 ή 10 συσκευές τύπου πένα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

bemfola 300 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
θυλακιοτροπίνη άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα απελευθερώνει 300 IU θυλακιοτροπίνης άλφα, ισοδύναμα με 22 μικρογραμμάρια, ανά 0,5 ml. Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Πολοξαμερές 188, σακχαρόζη, μεθειονίνη, διυδρικό φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόζινο διυδρικό, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

1 βελόνα ένεσης

1 τολύπιο με οινόπνευμα

5 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

5 βελόνες ένεσης

5 τολύπια με οινόπνευμα

10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

10 βελόνες ένεσης

10 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της διάρκειας ζωής του, το μη ανοιγμένο προϊόν μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για διάστημα έως και 3 μήνες χωρίς να ψυχθεί ξανά και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί έπειτα από 3 μήνες.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bemfola 300 iu/0,5 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

bemfola 300 IU/0,5 ml ένεση
θυλακιοτροπίνη άλφα
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ 1, 5 ή 10 συσκευές τύπου πένα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

bemfola 450 IU/0,75 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
θυλακιοτροπίνη άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα απελευθερώνει 450 IU θυλακιοτροπίνης άλφα, ισοδύναμα με 33 μικρογραμμάρια, ανά 0,75 ml. Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Πολοξαμερές 188, σακχαρόζη, μεθειονίνη, διυδρικό φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόζινο διυδρικό, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

1 βελόνα ένεσης

1 τολύπιο με οινόπνευμα

5 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

5 βελόνες ένεσης

5 τολύπια με οινόπνευμα

10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

10 βελόνες ένεσης

10 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της διάρκειας ζωής του, το μη ανοιγμένο προϊόν μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για διάστημα έως και 3 μήνες χωρίς να ψυχθεί ξανά και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί έπειτα από 3 μήνες.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bemfola 450 iu/0,75 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

bemfola 450 IU/0,75 ml ένεση
θυλακιοτροπίνη άλφα
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,75 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Bemfola 75 IU/0,125 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
Bemfola 150 IU/0,25 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
Bemfola 225 IU/0,375 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
Bemfola 300 IU/0,50 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
Bemfola 450 IU/0,75 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

θυλακιοτροπίνη άλφα

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bemfola και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bemfola
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bemfola
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Bemfola
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Bemfola και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Bemfola

Το φάρμακο αυτό περιέχει τη δραστική ουσία θυλακιοτροπίνη άλφα, μια ορμόνη σχεδόν πανομοιότυπη με τη φυσική ορμόνη που παράγει το σώμα σας και η οποία ονομάζεται «ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη» (FSH). Η FSH είναι γοναδοτροπίνη, δηλαδή ένα είδος ορμόνης που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη γονιμότητα και αναπαραγωγή. Στις γυναίκες, η FSH είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των σάκων (ωοθυλάκια) στις ωοθήκες που περιέχουν τα ωάρια. Στους άνδρες, η FSH είναι απαραίτητη για την παραγωγή σπέρματος.

Ποια είναι η χρήση του Bemfola

Στις ενήλικες γυναίκες, το Bemfola χορηγείται:

- για να βοηθήσει να ελευθερωθεί ένα ωοκύτταρο από την ωοθήκη (ωορρηξία) σε γυναίκες που δεν κάνουν ωορρηξία και που δεν έχουν ανταποκριθεί σε αγωγή με ένα φάρμακο που ονομάζεται «κιτρική κλομφαίνη».
- σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται «lutropin alfa» («Ωχρινοτρόπος Ορμόνη» ή LH) για να βοηθήσει να ελευθερωθεί ένα ωοκύτταρο από την ωοθήκη (ωορρηξία) σε γυναίκες που δεν έχουν ωορρηξία επειδή το σώμα τους παράγει πολύ λίγες γοναδοτροπίνες (FSH και LH).
- για να βοηθήσει να αναπτυχθούν πολλαπλά ωοθυλάκια (περιέχοντας ένα ωοκύτταρο το καθένα) σε γυναίκες που υφίστανται τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (διαδικασίες που μπορούν να σε βοηθήσουν να μείνεις έγκυος) όπως «εξωσωματική γονιμοποίηση», «ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών» ή «ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγωτών».

Στους ενήλικους άνδρες, το Bemfola χορηγείται:

- σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται «ανθρώπινη Χοριακή Γοναδοτροπίνη» (hCG) για να βοηθήσει την παραγωγή σπέρματος στους άνδρες, που δεν είναι γόνιμοι επειδή έχουν μερικές ορμόνες σε χαμηλά επίπεδα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bemfola

Πριν από την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να εκτιμηθεί η γονιμότητα του ζευγαριού από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία διαταραχών γονιμότητας.

Μην χρησιμοποιήσετε το Bemfola

- σε περίπτωση αλλεργίας στην Ωοθυλακιοτρόπο Ορμόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου (που αναφέρεται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε όγκο στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση (και τα δυο είναι μέρος του εγκεφάλου).
- εάν είστε **γυναίκα**:
 - με διογκωμένες ωοθήκες ή σάκους με υγρό στο εσωτερικό των ωοθηκών (κύστεις των ωοθηκών) άγνωστης αιτιολογίας.
 - με γυναικολογική αιμορραγία άγνωστης αιτιολογίας.
 - με καρκίνο στις ωοθήκες, μήτρα ή μαστούς.
 - με μια κατάσταση που καθιστά αδύνατη την κύηση, όπως ανεπάρκεια των ωοθηκών (πρώιμη εμμηνόπαυση) ή δυσπλασία των γεννητικών οργάνων
- εάν είστε **άνδρας**:
 - με βλάβη των όρχεων που δεν θεραπεύεται.

Μη χρησιμοποιήσετε το Bemfola εάν κάποιο από τα παραπάνω συμβαίνει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πορφυρία

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε τη θεραπεία, εάν εσείς ή οποιοδήποτε μέλος της οικογένειάς σας πάσχει από πορφυρία (μια αδυναμία διάσπασης των πορφυρινών, η οποία μπορεί να κληρονομείται από τους γονείς στα παιδιά).

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν:

- το δέρμα σας γίνεται ευπαθές και παρουσιάζει εύκολα φλύκταινες (φουσκάλες), κυρίως το δέρμα που εκτίθεται συχνότερα στον ήλιο, ή/και
- εμφανίσετε πόνο στο στομάχι ή στα άκρα.

Σε περίπτωση εμφάνισης των παραπάνω, ο γιατρός σας πιθανόν να σας συστήσει τη διακοπή της θεραπείας.

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS)

Εάν εσείς είστε γυναίκα, αυτό το φάρμακο αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης OHSS. Αυτό συμβαίνει όταν τα ωοθυλάκια αναπτύσσονται υπερβολικά και γίνονται μεγάλες κύστεις. Εάν εμφανίσετε πόνο στην κατώτερη κοιλιακή χώρα, γρήγορη αύξηση βάρους, ναυτία ή εμετό, ή δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, ο οποίος πιθανόν να σας συστήσει τη διακοπή της χρήσης αυτού του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4).

Σε περίπτωση που δεν κάνετε ωορρηξία και εφόσον τηρηθεί η συνιστώμενη δόση και το πρωτόκολλο χορήγησης, η εμφάνιση OHSS είναι λιγότερο πιθανή. Η αγωγή με Bemfola σπάνια προκαλεί σοβαρό OHSS εκτός εάν χορηγηθεί το σκεύασμα που περιέχει ανθρώπινη Χοριακή Γοναδοτροπίνη, hCG, που

χρησιμοποιείται για την τελική ωρίμανση του ωοθυλακίου. Εάν αναπτύξετε OHSS, ο γιατρός σας μπορεί να μην σας χορηγήσει hCG σε αυτόν τον κύκλο αγωγής και μπορεί να σας ζητηθεί να αποφύγετε τη σεξουαλική επαφή ή να χρησιμοποιήσετε μια αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού για τουλάχιστον τέσσερις ημέρες.

Πολύδυμη Κύηση

Με τη χρήση του Bemfola, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος να μείνετε έγκυος με περισσότερα από ένα βρέφη ταυτόχρονα («πολύδυμη κύηση», κυρίως δίδυμα), σε σύγκριση με τη φυσική σύλληψη. Η πολύδυμη κύηση μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές για σας και τα μωρά σας. Μπορείτε να μειώσετε τον κίνδυνο της πολύδυμης κύησης χρησιμοποιώντας τη σωστή δόση Bemfola στις κατάλληλες στιγμές. Όταν υποβάλλεστε σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης σχετίζεται με την ηλικία σας, την ποιότητα και τον αριθμό γονιμοποιημένων ωοκυττάρων ή εμβρύων που εμφυτεύονται μέσα σας.

Αποβολή

Όταν υποβάλλεστε σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή ωοθηκικής διέγερσης για να παράγετε ωοκύτταρα, είναι πιθανότερο να αποβάλλετε σε σχέση με τη μέση γυναίκα.

Προβλήματα με την πήξη του αίματος (θρομβοεμβολικά επεισόδια)

Εάν ποτέ έχετε εμφανίσει ή εμφανίσατε πρόσφατα θρόμβους αίματος στο πόδι ή στον πνεύμονα, ή καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή εάν αυτά έχουν συμβεί στην οικογένειά σας, μπορεί να υπάρξει μεγαλύτερος κίνδυνος αυτά να συμβούν ή να χειροτερέψουν με την αγωγή με Bemfola.

Άνδρες με υπερβολική FSH στο αίμα τους

Εάν εσείς είστε άνδρας, το να έχετε υπερβολική FSH στο αίμα σας μπορεί να είναι ένδειξη βλάβης των όρχεων. Το Bemfola συνήθως δεν λειτουργεί εάν έχετε αυτό το πρόβλημα. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει να δοκιμάσει την αγωγή με Bemfola, για να προσδιοριστεί η ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να σας ζητήσει δείγμα σπέρματος για ανάλυση 4 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Παιδιά

Το Bemfola δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Bemfola

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Εάν χρησιμοποιήσετε το Bemfola με άλλα σκευάσματα που βοηθούν την ωορρηξία (όπως hCG ή κιτρική κλομιφαίνη), αυτό μπορεί να αυξήσει την ανταπόκριση των ωοθυλακίων σας.
- Εάν χρησιμοποιήσετε το Bemfola ταυτόχρονα με έναν αγωνιστή ή ανταγωνιστή της «εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών» (GnRH) (αυτά τα σκευάσματα μειώνουν τα επίπεδα των σεξουαλικών ορμονών και σταματούν την ωορρηξία σας) μπορεί να χρειαστείτε μια υψηλότερη δόση του Bemfola για να παράγετε ωοθυλάκια.

Κύηση και θηλασμός

Μην χρησιμοποιήσετε το Bemfola εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν αναμένεται αυτό το φάρμακο να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Bemfola περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bemfola

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Χρήση αυτού του φαρμάκου

- Το Bemfola προορίζεται για χορήγηση με ένεση ακριβώς κάτω από το δέρμα (υποδόρια). Χρησιμοποιήστε την κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μόνο μία φορά. Κατόπιν, θα πρέπει να απορρίπτονται με ασφαλές τρόπο. Μη χορηγήσετε το διάλυμα εάν περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.
- Η πρώτη ένεση του Bemfola θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη του γιατρού σας.
- Ο γιατρός ή η νοσηλεύτριά σας θα σας δείξει πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας του Bemfola για να κάνετε την ένεση του φαρμάκου.
- Εάν χορηγήσετε το Bemfola στον εαυτό σας, παρακαλείστε να διαβάσετε προσεκτικά και να ακολουθήσετε τις «Οδηγίες Χρήσης». Οι οδηγίες αυτές βρίσκονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Ποια ποσότητα να χρησιμοποιήσετε

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο φάρμακο θα πάρετε και με ποια συχνότητα. Οι δόσεις που περιγράφονται παρακάτω αναφέρονται σε διεθνείς μονάδες (International Units - IU) και χιλιοστόλιτρα (ml).

Γυναίκες

Εάν δεν έχετε ωορρηξία και έχετε ακανόνιστη περίοδο ή καθόλου περίοδο.

- Το Bemfola χορηγείται συνήθως κάθε μέρα.
- Εάν έχετε ακανόνιστη περίοδο, αρχίστε τη χρήση του Bemfola εντός των πρώτων 7 ημερών του εμμηνορρυσιακού κύκλου σας. Εάν δεν έχετε καθόλου περίοδο, μπορείτε να αρχίσετε τη χρήση του φαρμάκου οποιαδήποτε μέρα θέλετε.
- Η συνήθης αρχική δόση του Bemfola είναι 75 έως 150 IU (0,12 έως 0,25 ml) κάθε μέρα.
- Η δόση σας του Bemfola μπορεί να αυξηθεί κάθε 7 ή κάθε 14 ημέρες κατά 37,5 έως 75 IU, μέχρι να επιτύχετε την επιθυμητή απόκριση ή ο γιατρός σας σας πει να σταματήσετε, δείτε παρακάτω.
- Η μέγιστη ημερήσια δόση του Bemfola συνήθως δεν είναι υψηλότερη των 225 IU (0,375 ml).
- Όταν επιτύχετε την επιθυμητή απόκριση, θα σας δοθεί μία μόνο ένεση 250 μικρογραμμαρίων «ανασυνδυασμένης hCG» (r-hCG, μια hCG που παρασκευάζεται σε ένα εργαστήριο με μια ειδική τεχνική DNA), ή 5.000 έως 10.000 IU hCG, 24 έως 48 ώρες μετά την τελευταία ένεση με Bemfola. Η καλύτερη ώρα να έχετε σεξουαλική επαφή είναι την ημέρα χορήγησης της ένεσης με hCG και την επόμενη ημέρα.

Εάν ο γιατρός σας δεν εντοπίσει μια επιθυμητή απόκριση μετά από 4 εβδομάδες, θα πρέπει να σταματήσει αυτόν το θεραπευτικό κύκλο με Bemfola. Για τον επόμενο θεραπευτικό κύκλο, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει μια υψηλότερη αρχική δόση Bemfola από πριν.

Εάν ο οργανισμός σας παρουσιάσει υπερβολική απόκριση, η θεραπεία σας θα διακοπεί και δεν θα σας χορηγηθεί hCG (βλ. παράγραφο 2, ΟΗSS). Για τον επόμενο κύκλο, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει χαμηλότερη δόση Bemfola από πριν.

Εάν δεν έχετε ωορρηξία, δεν έχετε καθόλου περίοδο και έχετε διαγνωστεί με πολύ χαμηλά επίπεδα ορμονών FSH και LH

- Η συνήθης αρχική δόση του Bemfola είναι 75 έως 150 IU (0,12 έως 0,25 ml) μαζί με 75 IU (0,12 ml) lutropin alfa.
- Θα χρησιμοποιήσετε αυτά τα δύο φάρμακα καθημερινά για μια χρονική περίοδο έως και πέντε εβδομάδων.
- Η δόση σας του Bemfola μπορεί να αυξηθεί κάθε 7 ή κάθε 14 ημέρες κατά 37,5 έως 75 IU, μέχρι να επιτύχετε την επιθυμητή απόκριση.
- Όταν επιτύχετε την επιθυμητή απόκριση, θα σας δοθεί μία μόνο ένεση 250 μικρογραμμαρίων «ανασυνδυσμένης hCG» (r-hCG, μια hCG που παρασκευάζεται σε ένα εργαστήριο με μια ειδική τεχνική DNA), ή 5.000 έως 10.000 IU hCG, 24 έως 48 ώρες μετά τις τελευταίες ενέσεις με Bemfola και lutropin alfa. Η καλύτερη ώρα να έχετε σεξουαλική επαφή είναι την ημέρα χορήγησης της ένεσης με hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει σπερματέγχυση με την τοποθέτηση σπέρματος στην μητρική κοιλότητα.

Εάν ο γιατρός σας δεν εντοπίσει απόκριση μετά από 5 εβδομάδες, θα πρέπει να σταματήσει αυτόν το θεραπευτικό κύκλο με Bemfola. Για τον επόμενο κύκλο, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει μια υψηλότερη αρχική δόση Bemfola από πριν.

Εάν ο οργανισμός σας παρουσιάσει υπερβολική απόκριση, η θεραπεία σας με Bemfola θα διακοπεί και δεν θα σας χορηγηθεί hCG (βλ. παράγραφο 2, OHSS). Για τον επόμενο κύκλο, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει χαμηλότερη δόση Bemfola από πριν.

Εάν χρειάζεστε να αναπτύξετε πολλαπλά ωοκύτταρα για συλλογή πριν από οποιαδήποτε τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

- Η συνήθης αρχική δόση του Bemfola είναι 150 έως 225 IU (0,25 έως 0,37 ml) καθημερινά, από τη 2^η ή 3^η μέρα του θεραπευτικού σας κύκλου.
- Το Bemfola μπορεί να αυξηθεί, ανάλογα με την απόκρισή σας. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 450 IU (0,75 ml).
- Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την ανάπτυξη των ωοκυττάρων σας στο επιθυμητό σημείο. Αυτό διαρκεί συνήθως 10 μέρες περίπου, αλλά μπορεί και να διαρκέσει από 5 έως 20 ημέρες. Ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις ή/και υπερηχογράφημα για να ελέγξει πότε θα συμβεί αυτό.
- Όταν τα ωοκύτταρα είναι έτοιμα, θα σας δοθεί μία μόνο ένεση 250 μικρογραμμαρίων «ανασυνδυσμένης hCG» (r-hCG, μια hCG που παρασκευάζεται σε ένα εργαστήριο με μια ειδική τεχνική ανασυνδυσμένου DNA), ή 5.000 έως 10.000 IU hCG, 24 έως 48 ώρες μετά την τελευταία ένεση με Bemfola. Αυτό θα ετοιμάσει τα ωοκύτταρά σας για συλλογή.

Σε άλλες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει πρώτα την ωορρηξία χρησιμοποιώντας έναν αγωνιστή ή ανταγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH). Στη συνέχεια, αρχίζετε το Bemfola περίπου δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με τον αγωνιστή. Το Bemfola και ο αγωνιστής της GnRH χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι την επιθυμητή ανάπτυξη των ωοθυλακίων σας. Για παράδειγμα, μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας με αγωνιστή της GnRH, χορηγούνται 150 έως 225 IU Bemfola για 7 ημέρες. Η δόση τότε ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση των ωοκυττάρων σας. Όταν χρησιμοποιείται ένας ανταγωνιστής της GnRH, χορηγείται από την 5^η ή 6^η ημέρα της θεραπείας με Bemfola και συνεχίζεται μέχρι την επαγωγή ωορρηξίας.

Ανδρες

- Η συνήθης δόση του Bemfola είναι 150 IU (0,25 ml) μαζί με hCG.
- Θα χρησιμοποιήσετε αυτά τα δύο φάρμακα τρεις φορές την εβδομάδα για μια χρονική περίοδο τουλάχιστον 4 μηνών.
- Εάν δεν έχετε ανταποκριθεί στη θεραπεία μετά από 4 μήνες, ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει να συνεχίσετε τη χρήση αυτών των δύο φαρμάκων για τουλάχιστον 18 μήνες.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Bemfola από την κανονική

Οι επιπτώσεις του να χρησιμοποιήσετε υπερβολικό Bemfola είναι άγνωστες. Ωστόσο θα μπορούσε κανείς να περιμένει την εκδήλωση του Συνδρόμου Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS), το οποίο περιγράφεται στην παράγραφο 4. Εντούτοις το OHSS θα συμβεί μόνο όταν γίνει επίσης χορήγηση hCG (βλέπε παράγραφο 2, στην ενότητα «OHSS»).

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Bemfola

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Bemfola, μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας μόλις συνειδητοποιήσετε ότι ξεχάσατε μια δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στις γυναίκες

- Πόνος στην κατώτερη κοιλιακή χώρα συνδυαζόμενος με ναυτία ή εμετό μπορούν να είναι τα συμπτώματα του Συνδρόμου Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS). Αυτό μπορεί να υποδηλώσει ότι οι ωοθήκες αντέδρασαν υπερβολικά στη θεραπεία και ότι αναπτύχθηκαν μεγάλες ωοθηκικές κύστεις (βλ. επίσης την παράγραφο 2 «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Bemfola»). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι συχνή (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα).
- Το OHSS μπορεί να γίνει σοβαρό με εμφανώς διογκωμένες ωοθήκες, μειωμένη παραγωγή ούρων, αύξηση βάρους, δύσπνοια ή/και πιθανή συγκέντρωση υγρού στο στομάχι ή στο θώρακά σας. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι όχι συχνή (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα).
- Περιπλοκές του OHSS, όπως συστροφή ωοθηκών ή πήξη του αίματος, μπορούν να συμβούν σπάνια (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα).
- Σοβαρές περιπλοκές της πήξης του αίματος (θρομβοεμβολικά επεισόδια), ορισμένες φορές ανεξαρτήτως του OHSS, μπορούν να εμφανιστούν πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα). Αυτό μπορεί να προκαλέσει θωρακικό πόνο, δυσκολία στην αναπνοή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή (βλ. επίσης την παράγραφο 2 στην ενότητα «Προβλήματα με την πήξη του αίματος»).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους άνδρες και στις γυναίκες

- Οι αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα, ερυθρότητα, κνίδωση, διόγκωση του προσώπου με δυσκολία στην αναπνοή, μπορεί μερικές φορές να είναι σοβαρές. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πολύ σπάνια.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται παραπάνω, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως, ο οποίος μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη χρήση του Bemfola.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στις γυναίκες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Σάκοι με υγρό στο εσωτερικό των ωοθηκών (κύστεις των ωοθηκών)
- Κεφαλαλγία

- Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως πόνος, ερυθρότητα, μώλωπας, πρήξιμο ή/και ερεθισμός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Πόνος στην κοιλιακή χώρα
- Ναυτία, εμετός, διάρροια, κοιλιακές επώδυνες μυϊκές συσπάσεις και πρήξιμο

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- Αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα, ερυθρότητα, κνίδωση, διόγκωση του προσώπου με δυσκολία στην αναπνοή, μπορούν να συμβούν. Αυτές οι αντιδράσεις μερικές φορές μπορούν να είναι σοβαρές.
- Το άσθμα σας μπορεί να χειροτερέψει

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στους άνδρες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως πόνος, ερυθρότητα, μώλωπας, πρήξιμο ή/και ερεθισμός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πρήξιμο των φλεβών πάνω και πίσω από τους όρχεις (κιρσοκήλη).
- Αύξηση του μεγέθους των μαστών, ακμή ή αύξηση βάρους.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- Αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα, ερυθρότητα, κνίδωση, διόγκωση του προσώπου με δυσκολία στην αναπνοή, μπορούν να συμβούν. Αυτές οι αντιδράσεις μερικές φορές μπορούν να είναι σοβαρές.
- Το άσθμα σας μπορεί να χειροτερέψει.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Bemfola

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της πένας ή στο κουτί με το «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της διάρκειας ζωής του, η μη ανοιγμένη πένα μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για διάστημα έως και 3 μήνες χωρίς να ψυχθεί ξανά και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί έπειτα από 3 μήνες.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ορατά σημεία φθοράς, εάν το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.

Μόλις ανοιχτεί, το φάρμακο πρέπει να εγχυθεί αμέσως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Bemfola

- Η δραστική ουσία είναι η θυλακιοτροπίνη άλφα.
- Bemfola 75 iu/0,125 ml Κάθε σύριγγα περιέχει 75 IU (ισοδύναμα με 5,5 micrograms) θυλακιοτροπίνης άλφα σε 0,125 ml διαλύματος.
- Bemfola 150 iu/0,25 ml Κάθε σύριγγα περιέχει 150 IU (ισοδύναμα με 11 micrograms) θυλακιοτροπίνης άλφα σε 0,25 ml διαλύματος.
- Bemfola 225 iu/0,375 ml Κάθε σύριγγα περιέχει 225 IU (ισοδύναμα με 16,5 micrograms) θυλακιοτροπίνης άλφα σε 0,375 ml διαλύματος.
- Bemfola 300 iu/0,50 ml Κάθε σύριγγα περιέχει 300 IU (ισοδύναμα με 22 micrograms) θυλακιοτροπίνης άλφα σε 0,50 ml διαλύματος.
- Bemfola 450 iu/0,75 ml Κάθε σύριγγα περιέχει 450 IU (ισοδύναμα με 33 micrograms) θυλακιοτροπίνης άλφα σε 0,75 ml διαλύματος.
- Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU θυλακιοτροπίνης άλφα, (ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια).
- Τα άλλα έκδοχα είναι: πολοξαμερές 188, σακχαρόζη, μεθειονίνη, διυδρικό φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόζινο διυδρικό, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Bemfola και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Το Bemfola διατίθεται ως διαυγές άχρωμο ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (ένεση).
- Bemfola διατίθεται σε συσκευασίες με 1, 5 ή 10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας, 1, 5 ή 10 βελόνες και 1, 5 ή 10 τολύπια με οινόπνευμα. Δεν είναι όλες οι συσκευασίες μπορούν να διατεθούν στο εμπόριο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

<Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Bemfola Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 75 IU/0,125 ml
Bemfola Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 150 IU/0,25 ml
Bemfola Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 225 IU/0,375 ml
Bemfola Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 300 IU/0,50 ml
Bemfola Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 450 IU/0,75 ml

Οδηγίες χρήσης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Bemfola
2. Πριν αρχίσετε τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής σας τύπου πέννας
3. Ετοιμάζοντας την προγεμισμένη συσκευή σας τύπου πέννας για έγχυση
4. Ρύθμιση της δόσης που έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας
5. Χορήγηση της δόσης
6. Μετά την ένεση

Προειδοποίηση: Διαβάστε και ακολουθήστε τις παρούσες Οδηγίες χρήσης της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Bemfola. Μην ακολουθείτε οδηγίες από άλλες πηγές εκτός από αυτές που παρέχονται στις παρούσες Οδηγίες χρήσης ή από τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί, καθώς ενδέχεται να τεθεί σε κίνδυνο η ορθή χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας και η θεραπεία σας.

1. Πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Bemfola

- Πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε τις προγεμισμένες συσκευές σας τύπου πέννας, παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά όλες τις Οδηγίες χρήσης και το φύλλο οδηγιών χρήσης.
- Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας είναι για εφάπαξ χρήση μόνο από εσάς – μην αφήσετε κανέναν άλλο να τη χρησιμοποιήσει.
- Οι αριθμοί στην οθόνη δόσης των προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας μετριοούνται σε Διεθνείς Μονάδες (International Units) ή IU. **Ο γιατρός σας θα σας έχει πει πόσες IU να χορηγήσετε κάθε μέρα.**
- **Ο γιατρός/φαρμακοποιός σας θα σας πει πόσες προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας Bemfola για εφάπαξ χρήση χρειάζεται να χρησιμοποιήσετε για να ολοκληρώσετε τον κύκλο θεραπείας.**
- Να χορηγείτε την ένεση περίπου την ίδια ώρα καθημερινά.

2. Πριν αρχίσετε τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής σας τύπου πέννας

2.1. Βγάλτε τη συσκευή τύπου πέννας από το ψυγείο

- Βγάλτε τη μία από τις συσκευές τύπου πέννας από το ψυγείο 5 έως 10 λεπτά πριν να τη χρησιμοποιήσετε.
- Εάν το φάρμακο είναι παγωμένο, τότε παρακαλείσθε να **μην** τη χρησιμοποιήσετε.

2.2. Πλύνετε τα χέρια σας

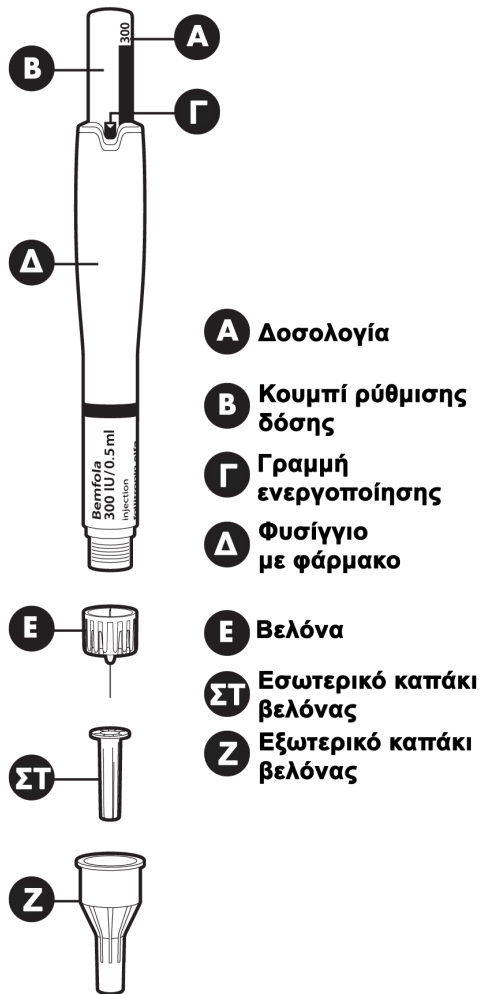
- Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και ζεστό νερό και στεγνώστε τα.
- Είναι σημαντικό τα χέρια και τα αντικείμενα που χρησιμοποιείτε για την προετοιμασία της συσκευής τύπου πέννας να είναι όσο το δυνατόν πιο καθαρά.

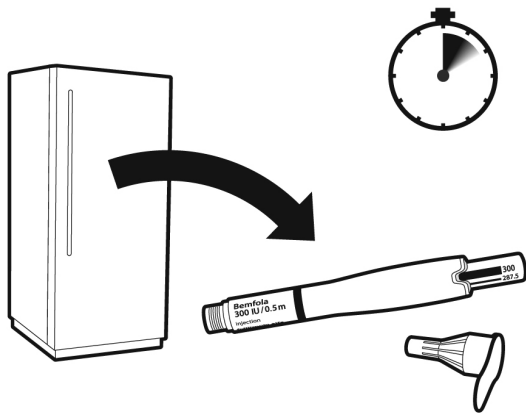
2.3. Βρείτε έναν καθαρό χώρο

- Ένα καλό μέρος είναι ένα καθαρό τραπέζι ή επιφάνεια.

3. Ετοιμάζοντας την προγεμισμένη συσκευή σας τύπου πέννας για έγχυση

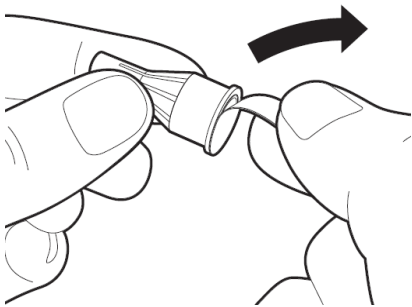
Τα διάφορα μέρη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα





Κάνετε την ένεση περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Βγάλτε τη συσκευή τύπου πένα από το ψυγείο 5 έως 10 λεπτά πριν να τη χρησιμοποιήσετε.

Σημείωση: Βεβαιωθείτε ότι το φάρμακο δεν είναι παγωμένο.

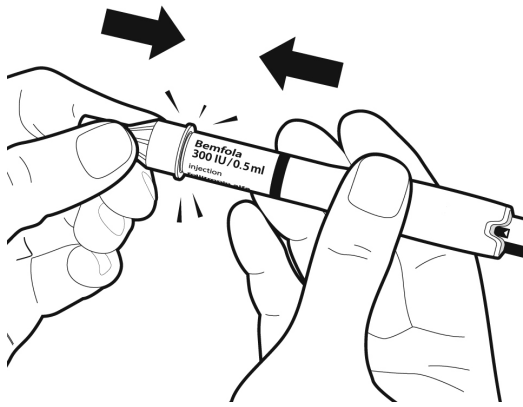


Προετοιμάστε τη βελόνα σας για ένεση

Προμηθευτείτε μια νέα βελόνα –χρησιμοποιήστε μόνο τις εφάπαξ βελόνες που παρέχονται στη συσκευασία. Κρατήστε σταθερά το εξωτερικό πώμα της βελόνας. Ελέγξτε σε κάθε περίπτωση ότι η αποκολλώμενη σφράγιση στο εξωτερικό πώμα της βελόνας δεν έχει υποστεί ζημιά και δεν είναι χαλαρή.

Αφαιρέστε την αποκολλώμενη σφράγιση από τη βελόνα της ένεσης.

Προσοχή: Εάν η αποκολλώμενη σφράγιση έχει υποστεί ζημιά ή είναι χαλαρή, μη χρησιμοποιήσετε τη βελόνα. Απορρίψτε τη σε περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Προμηθευτείτε μια νέα βελόνα.

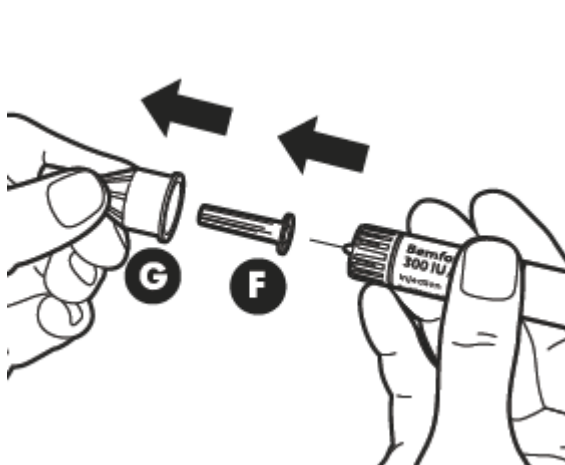


Συνδέστε τη βελόνα.

Κρατήστε τη συσκευή τύπου πέννας από τις δυο πλευρές της και κρατήστε τη βελόνα στην ίδια ευθεία με αυτή, ενώ συνδέετε τη βελόνα και κουμπώστε σταθερά τη βελόνα στην άκρη της συσκευής τύπου πέννας. Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα είναι σωστά στερεωμένη στη συσκευή τύπου πέννας σε ευθεία θέση.

Προσοχή: Παρά το γεγονός ότι υπάρχει ένα σπείρωμα στο άκρο της συσκευής τύπου πέννας, **μην προσπαθήσετε ποτέ να περιστρέψετε τη βελόνα στη συσκευή τύπου πέννας**, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη τοποθέτηση της βελόνας.

Μην πιέζετε το κουμπί ρύθμισης δόσης όσο συνδέετε τη βελόνα.

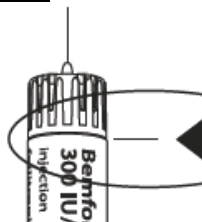


Αφαιρέστε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας (G). **Φυλάξτε το για αργότερα. Θα το χρειαστείτε μετά την ένεση για να απορρίψετε τη συσκευή τύπου πέννας.**

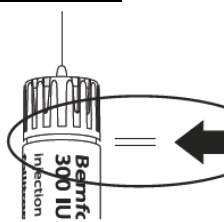
Αφαιρέστε το εσωτερικό καπάκι της βελόνας (F).

Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα βρίσκεται στη σωστή θέση.

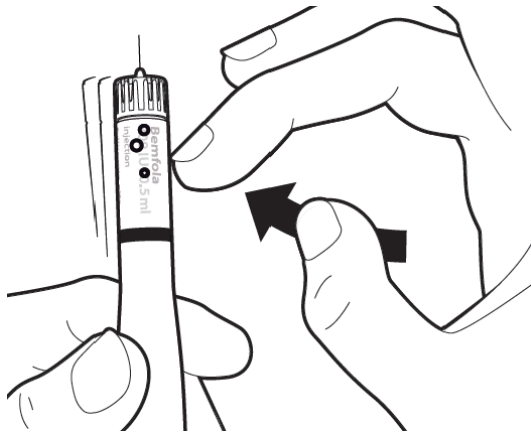
Σωστή θέση της βελόνας



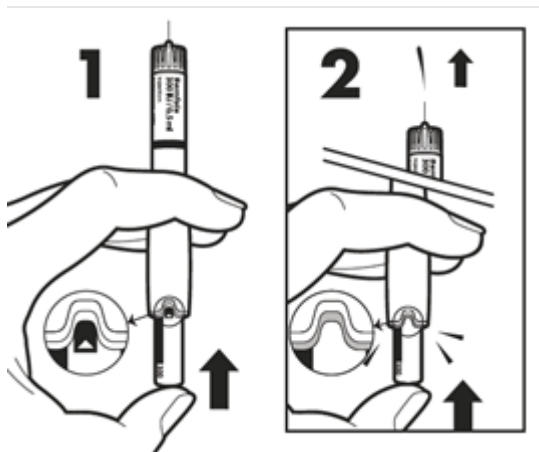
Λανθασμένη θέση της βελόνας



4. Ρύθμιση της δόσης που έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας

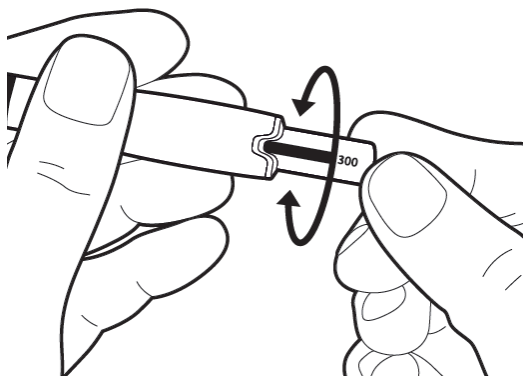


Αρχικά, κρατήστε τη συσκευή τύπου πέννας έτσι ώστε η βελόνα να είναι στραμμένη προς τα επάνω. Για να αφαιρέσετε τις φυσαλίδες αέρα από το σύστημα, χτυπήστε στο πλάι με ήπιες κινήσεις τη συσκευή τύπου πέννας, έτσι ώστε οι φυσαλίδες αέρα που υπάρχουν να ανεβούν προς τα επάνω.



Κρατώντας ακόμα τη συσκευή τύπου πέννας προς τα επάνω, πιέστε το **κουμπί ρύθμισης** της δόσης έως ότου να μη φαίνεται πια η **γραμμή ενεργοποίησης** με το μικρό βέλος. Θα πρέπει επίσης να ακούσετε ένα «κλικ» και ορισμένη ποσότητα υγρού θα εκχυθεί (αυτό είναι φυσιολογικό). Η συσκευή τύπου πέννας είναι τώρα έτοιμη για τη ρύθμιση της δόσης.

Προσοχή: Εάν δεν εκχυθεί υγρό ή διαπιστωθεί διαρροή υγρού στην ένωση της βελόνας και της συσκευής τύπου πέννας, τότε η συσκευή τύπου πέννας δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε πρόβλημα.



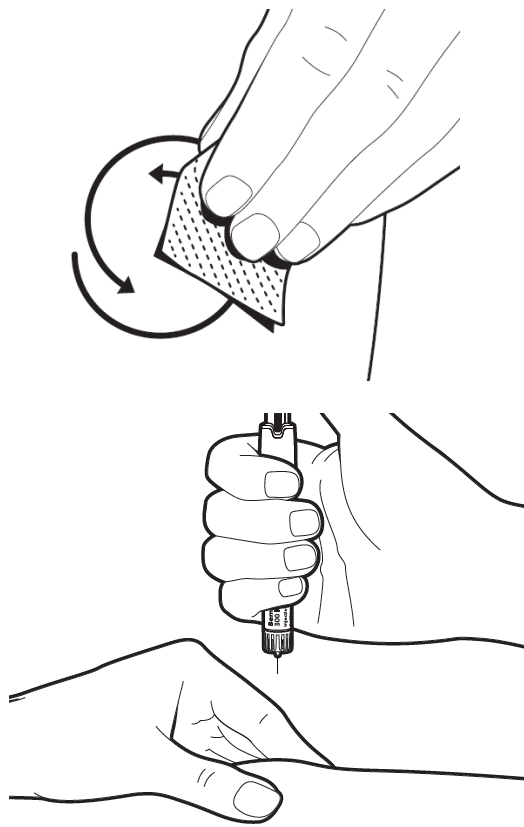
Στρέψτε με ήπιες κινήσεις το κουμπί ρύθμισης της δόσης έως ότου η γραμμή της δόσης που σας έχει συνταγογραφηθεί ευθυγραμμιστεί με τη μέση της εσοχής στη συσκευή τύπου πέννας.

Σημείωση: Για την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα Bemfola 75 IU/0,125 ml, το κουμπί ρύθμισης της δόσης δεν μπορεί να περιστραφεί πλήρως, αλλά εξακολουθεί να μπορεί να περιστραφεί προς τα πίσω. Η συσκευή τύπου πέννας είναι πια έτοιμη για την ένεση.

Προσοχή: Μην πιέζετε το κουμπί ρύθμισης της δόσης περαιτέρω, σε αυτό το σημείο.

5. Χορήγηση της δόσης

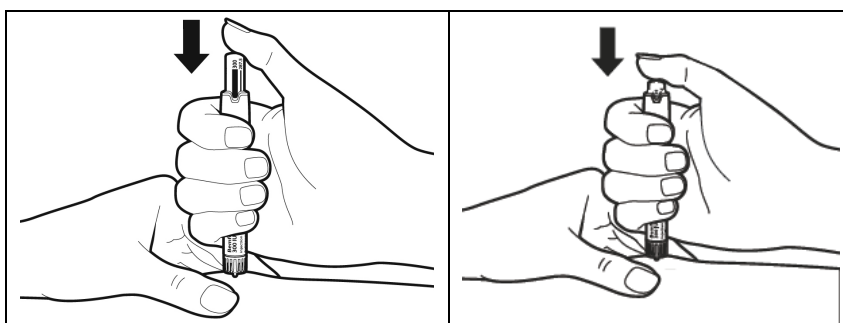
Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε αμέσως την ένεση: Ο γιατρός ή η νοσηλεύτριά σας θα σας έχουν ήδη συμβουλευσει πού να κάνετε την ένεση (π.χ. στην κοιλιά ή την πρόσθια επιφάνεια του μηρού). Για να μειώσετε τον ερεθισμό του δέρματος, επιλέξτε ένα διαφορετικό σημείο ένεσης κάθε μέρα.



Καθαρίστε το σημείο της ένεσης χρησιμοποιώντας το τολύπιο με το οινόπνευμα που διατίθεται στη συσκευασία με κυκλική κίνηση. Περιμένετε μερικά δευτερόλεπτα μέχρι το οινόπνευμα να εξατμιστεί από το δέρμα και να στεγνώσει προτού κάνετε την ένεση.

Ελέγξτε ξανά εάν η σωστή δόση εμφανίζεται στη συσκευή τύπου πένας. Πιέστε ελαφρώς το δέρμα στην περιοχή της ένεσης. Κρατήστε τη συσκευή τύπου πένας υπό ορθή γωνία (γωνία 90°) περίπου και εισάγετε ολόκληρη τη βελόνα με μία σταθερή κίνηση στο δέρμα σας.

Προσοχή: Μην πιέζετε το κουμπί ρύθμισης της δόσης κατά την εισαγωγή της βελόνας και μην αλλάζετε την κατεύθυνση της βελόνας καθώς εισχωρεί.

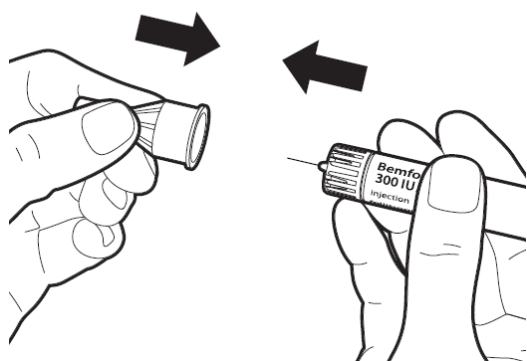


Μόλις η βελόνα εισχωρήσει πλήρως στο σημείο της ένεσης, πιέστε το κουμπί ρύθμισης της δόσης αργά και σταθερά έως ότου σταματήσει και η γραμμή της ρυθμισμένης δόσης δεν φαίνεται πια. Μην αφαιρείτε αμέσως τη βελόνα, περιμένετε τουλάχιστον **5 δευτερόλεπτα** προτού την αφαιρέσετε, για να βεβαιωθείτε ότι έχετε εγχύσει ολόκληρη τη δόση. Μετά την αφαίρεση της βελόνας: σκουπίστε το δέρμα με ένα τολύπιο με οινόπνευμα κάνοντας κυκλικές κινήσεις στο σημείο ένεσης.

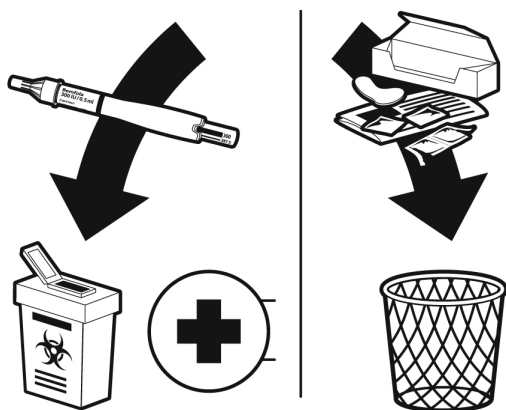
Προσοχή: Εάν διαπιστωθεί διαρροή υγρού στην ένωση της βελόνας και της συσκευής

*τύπου πέννας κατά την ένεση,
ενημερώστε τον γιατρό ή τον
φαρμακοποιό σας.*

6. Μετά την ένεση



Επανατοποθετήστε προσεχτικά το εξωτερικό καπάκι της βελόνας επάνω στη βελόνα.



Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή έγχυσης τύπου πένας μόνο μία φορά και θα πρέπει να απορρίψετε τη συσκευή τύπου πένας ακόμη και αν παραμένει υγρό μετά την ένεση στη συσκευή τύπου πένας.

Πετάξτε το κουτί της συσκευασίας, το εσωτερικό καπάκι της βελόνας, την ετικέτα αποκόλλησης, το τολύπιο με το οινόπνευμα και τις Οδηγίες χρήσης στα κοινά οικιακά απορρίμματα. Μην πετάτε φάρμακα στον νεροχύτη, στην τουαλέτα ή στα οικιακά απορρίμματα. Η χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πένας πρέπει να απορρίπτεται σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και να επιστρέφεται στο φαρμακείο για σωστή απόρριψη. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια.