

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bemfola solución inyectable 450 UI/0,75 ml

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de follitropina alfa\*. Cada pluma precargada administra 450 UI (equivalente a 33 microgramos) en 0,75 ml.

\*hormona foliculoestimulante humana recombinante (hFSH-r) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (inyectable).

Solución límpida, incolora.

El pH de la solución es de 6,7 a 7,3.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1 Indicaciones terapéuticas

- Anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, PCOD) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida (ART), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) y transferencia intratubárica de cigotos (ZIFT).
- Bemfola, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con déficit severo de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 ui/l.
- Bemfola está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotrofo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (HCG).

##### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Bemfola debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

Debe proporcionarse a los pacientes el número adecuado de plumas para su ciclo de tratamiento e instruirles en el uso de las técnicas de inyección correctas.

#### Posología

Las recomendaciones posológicas para la follitropina alfa son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de la follitropina alfa indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis iniciales recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que de media los pacientes requieren una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con la follitropina alfa que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de follitropina alfa que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada (ver sección 5.1).

#### Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

Bemfola puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente se debe someter a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (hCG-r), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de follitropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y no administrarse hCG (ver la sección 4.4). El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

#### Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

#### fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consiste en la administración de 150- 225 UI de folitropina alfa por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días).

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de folitropina alfa se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de hCG-r, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de folitropina alfa se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 -225 UI de folitropina alfa durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

#### Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con Bemfola asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). La folitropina alfa se debe administrar como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH. El tratamiento se debe adaptar a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 -75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de hCG-r, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

última inyección de follitropina alfa y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente.

De forma alternativa, se puede realizar IIU.

Se puede considerar la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

#### Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

Bemfola se debe administrar a dosis de 150 UI tres veces por semana, de forma concomitante con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, se puede continuar el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que se puede requerir un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

#### Poblaciones especiales

##### Población de edad avanzada

No existe una recomendación de uso específica para follitropina alfa en la población de edad avanzada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la follitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

##### Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad la eficacia y las propiedades farmacocinéticas de la follitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

##### Población pediátrica

La follitropina alfa no se debe utilizar en la población pediátrica.

#### Forma de administración

Bemfola está indicado para la administración por vía subcutánea. La primera inyección de Bemfola se debe realizar bajo supervisión médica directa. La autoadministración de Bemfola sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

Dado que la pluma precargada de Bemfola con cartucho de una sola dosis está destinada a una sola inyección, se deben proporcionar instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado de la presentación unidosis.

Para consultar las instrucciones sobre la administración con la pluma precargada, ver sección 6.6 y el prospecto.

#### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo follitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis;
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico;
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida;
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

La follitropina alfa no se debe utilizar cuando no se puede obtener una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario;
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La follitropina alfa es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves, y sólo se debe utilizar por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de la follitropina alfa requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debe utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

#### Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria se deben controlar estrechamente durante el tratamiento con follitropina alfa. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

#### Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe valorar adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, se debe descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien para practicar TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de follitropina alfa recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a la follitropina alfa cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 – 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 - 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de la follitropina alfa/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (h MG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con follitropina alfa/LH es similar a la que se obtiene con h MG

#### Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en la anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de  $\geq 14$  mm de diámetro en la anovulación;  $\geq 20$  folículos de  $\geq 12$  mm de diámetro en las TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de follitropina alfa y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que sugieren que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/ml y/o  $\geq 40$  folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, se debe seguir a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

#### Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

#### Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

#### Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

#### Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

#### Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

#### Eventos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas se deben sopesar frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

#### Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con follitropina alfa/hCG. La follitropina alfa no se debe usar cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

#### Contenido de sodio

Bemfola contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente «exento de sodio»

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La utilización concomitante de folitropina alfa con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de folitropina alfa necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con folitropina alfa.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Bemfola durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (menos de 300 embarazos) que indican que folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección 5.3). En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de la folitropina alfa.

##### Lactancia

Bemfola no está indicado durante la lactancia.

##### Fertilidad

Bemfola está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1).

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que la influencia de Bemfola sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado y se debe considerar como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En casos muy raros se puede producir tromboembolismo, asociado generalmente a un síndrome de hiperestimulación ovárica grave (ver sección 4.4).

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

#### Tratamiento en mujeres

##### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

##### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

##### Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo, generalmente asociado a síndrome de hiperestimulación ovárica grave (ver sección 4.4)

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón o irritación en el lugar de inyección)

#### Tratamiento en varones

#### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación y/o empeoramiento del asma

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón o irritación en el lugar de inyección)

#### Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

#### 4.9 Sobredosis

Los efectos de una sobredosis de folitropina alfa se desconocen; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas, **código ATC: G03GA05.**

Bemfola es un medicamento biosimilar, es decir un medicamento que se ha demostrado que es similar en lo que respecta a la calidad, seguridad y eficacia al medicamento de referencia GONAL-f. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

#### Efectos farmacodinámicos

En mujeres, el efecto más importante que se produce tras la administración parenteral de FSH es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento con folitropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

#### Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit severo de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de hFSH-r (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, la folitropina alfa se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las técnicas de reproducción asistida, la folitropina alfa a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de la folitropina alfa con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida).

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

	Folitropina alfa (n= 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis ( %)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para todos los criterios incluidos.

#### Eficacia clínica y seguridad en varones

En varones con déficit de FSH, la folitropina alfa administrada de forma concomitante con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis

#### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación, de alrededor de 1 día. En estado estacionario, el volumen de distribución es de 10 l y el aclaramiento total, de 0,6 l/h. La octava parte de la dosis de folitropina alfa administrada se excreta en la orina.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70 %. Tras la administración de dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un estado estacionario en un periodo de 3-4 días. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula adecuadamente el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, a pesar de unos niveles indetectables de LH.

#### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Se han notificado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/día) durante largos períodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas ( $\geq 5$  UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la hormona Gonadotropina Menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que Bemfola no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Poloxámero 188  
Sacarosa  
Metionina  
Hidrogenofosfato de disodio dihidrato  
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato  
Ácido fosfórico  
Agua para preparaciones inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años

**Una vez abierto, el medicamento debe inyectarse inmediatamente,**

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### BEMFOLA SOLUCIÓN INYECTABLE 450 UI/ 0,75 mL

#### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartucho de 1,5 ml (vidrio de tipo I) que contiene 0,75 ml de solución inyectable con un pistón (goma de halobutilo) y una cápsula de aluminio superpuesta con incrustación de goma.

Envases con 1, 5 o 10 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Para la administración con la pluma se debe utilizar una aguja y una gasa empapada en alcohol.

#### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver el prospecto.

La solución no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

Bemfola 450 UI/0,75 ml (33 microgramos/0,75 ml) no está diseñado para permitir la extracción del cartucho. Las agujas utilizadas se deben desechar inmediatamente tras la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GEDEON RICHTER CHILE  
Dr. Manuel Barros Borgoño #187  
Providencia, Santiago  
CHILE