

**Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.**

DENOMINATION	COMPOSITION
BEMFOLA 75 UI/0,125 ml, solution injectable en stylo pré-rempli	Chaque ml de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa*. Chaque stylo pré-rempli délivre 75 UI (équivalent à 5,5 microgrammes) dans 0,125 ml.
BEMFOLA 150 UI/0,25 ml, solution injectable en stylo pré-rempli	Chaque ml de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa*. Chaque stylo pré-rempli délivre 150 UI (équivalent à 11 microgrammes) dans 0,25 ml.
BEMFOLA 225 UI/0,375 ml, solution injectable en stylo pré-rempli	Chaque ml de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa*. Chaque stylo pré-rempli délivre 225 UI (équivalent à 16,5 microgrammes) dans 0,375 ml.
BEMFOLA 300 UI/0,50 ml, solution injectable en stylo pré-rempli	Chaque ml de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa*. Chaque stylo pré-rempli délivre 300 UI (équivalent à 22 microgrammes) dans 0,5 ml.
BEMFOLA 450 UI/0,75 ml, solution injectable en stylo pré-rempli	Chaque ml de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa*. Chaque stylo pré-rempli délivre 450 UI (équivalent à 33 microgrammes) dans 0,75 ml.

\* hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (r-hFSH) produite sur des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) par la technique de l'ADN recombinant.

**Excipient à effet notoire** : voir la rubrique Liste des excipients. **FORME PHARMACEU-**

**TIQUE** : Solution injectable en stylo pré-rempli (injection). Solution limpide incolore. Le pH de la solution est de 6,7 à 7,3. **INFORMATIONS CLINIQUES. Indications thérapeutiques :**

Chez les femmes adultes : ● Anovulation (y compris syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène. ● Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les patientes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation *in vitro* (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (TITG) et le transfert intratubaire de zygotes (TITZ). ● L'utilisation de la follitropine alfa, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandée pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l. Chez les hommes adultes : ● La follitropine alfa est indiquée pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotrophine humaine (hCG).

**Posologie et mode d'administration** : Tout traitement par Bemfola doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité. Les patients doivent recevoir un nombre suffisant de stylos pour la durée de leur traitement et être formés aux techniques d'injection appropriées. **Posologie** : Les doses recommandées pour la follitropine alfa correspondent à celles utilisées avec la FSH urinaire. L'évaluation clinique de la follitropine alfa montre que les doses quotidiennes, les schémas thérapeutiques et la surveillance du traitement ne doivent pas être différents de ceux utilisés couramment pour les médicaments contenant de la FSH urinaire. Il est conseillé de se conformer aux doses initiales recommandées, indiquées ci-dessous. Des études cliniques comparatives ont montré qu'en moyenne, avec la follitropine alfa, les patients ont besoin d'une dose totale inférieure et d'une durée de traitement plus courte qu'avec la FSH urinaire. Par conséquent, il est recommandé d'administrer une dose totale de follitropine alfa inférieure à celle généralement utilisée avec la FSH urinaire, afin non seulement d'optimiser le développement folliculaire mais aussi de limiter au maximum le risque de survenue d'une hyperstimulation ovarienne (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Patients anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques) : Bemfola peut être administré en injections quotidiennes. Chez les femmes réglées, le traitement doit commencer dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté de préférence de 37,5 ou 75 UI, à 7 ou de préférence à 14 jours d'intervalle, si nécessaire, afin d'obtenir une réponse adéquate mais non excessive. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et/ou la sécrétion estrogénique. La dose quotidienne maximale de FSH ne doit, en général, pas dépasser 225 UI. Si une patiente n'a pas de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et, après une évaluation supplémentaire, la patiente pourra recommencer un traitement avec une dose initiale plus élevée que dans le cycle abandonné. Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de choriogonadotrophine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5 000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de follitropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant

l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée. Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant à une posologie inférieure à celle du cycle abandonné. Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une fécondation in vitro ou d'autres techniques d'assistance médicale à la procréation : Le schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de follitropine alfa par jour, en commençant le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux plasmatiques d'estrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente qui n'est habituellement supérieure à 450 UI/jour. En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours). Une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 UI à 10 000 UI d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de follitropine alfa pour induire la maturation folliculaire finale. La désensibilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH. Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de follitropine alfa environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera après 2 semaines de traitement par l'agoniste, 150 à 225 UI de follitropine alfa durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne. L'expérience de la FIV montre qu'en général les taux de succès du traitement restent stables au cours des 4 premières tentatives et diminuent graduellement par la suite. Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH : Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH (hypogonadisme hypogonadotrophique), l'objectif du traitement par Bemfola en association avec la lutropine alfa est de développer un seul follicule de de Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de choriogonadotropine humaine (hCG). La follitropine alfa doit être administrée en injections quotidiennes, en même temps que la lutropine alfa. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment. Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa par jour, avec 75 à 150 UI de FSH. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique. Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines. Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5 000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de follitropine alfa et de lutropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une IIU peut être pratiquée. Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune. Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle précédent. Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique : Bemfola doit être administré à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum. Si, après cette période, le patient n'a pas répondu au traitement combiné, celui-ci pourra être prolongé ; l'expérience clinique actuelle montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogenèse. Populations particulières : Population âgée : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Bemfola dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de Bemfola chez les patients âgés n'ont pas été établies. Insuffisance rénale ou hépatique : La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de Bemfola n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Population pédiatrique : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Bemfola dans la population pédiatrique. Mode d'administration : Bemfola doit être utilisé par voie sous cutanée. La première injection de Bemfola doit être faite sous surveillance médicale directe. L'auto injection de Bemfola ne doit être réalisée que par des patients motivés, formés et pouvant disposer de conseils avisés. Le stylo pré-rempli avec une cartouche de Bemfola est destiné à être utilisé pour une seule injection, des instructions claires doivent être fournies aux patients afin d'éviter toute mauvaise utilisation de cette présentation à usage unique. Pour les instructions concernant la préparation et l'administration avec le stylo pré-rempli, voir la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation et la notice. **Contre-indications** : ● hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients. ● tumeur hypothalamique ou hypophysaire ; ● hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien non dû à un syndrome des ovaires polykystiques ; ● saignements gynécologiques d'étiologie inconnue ; ● carcinome ovarien, utérin ou mammaire. La follitropine alfa ne doit pas être utilisée si une réponse efficace ne peut être

obtenue, par exemple : ● insuffisance ovarienne primaire ; ● malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse ; ● fibrome utérin incompatible avec une grossesse ; ● insuffisance testiculaire primaire. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : La follitropine alfa est une substance gonadotrope puissante susceptible de provoquer des réactions indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisé que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité. Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de santé, ainsi que l'utilisation de moyens de suivi appropriés. Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de follitropine alfa nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des taux plasmatiques d'œstradiol. La réponse à l'administration de FSH peut varier d'un patient à l'autre, certains patients pouvant présenter une réponse faible et d'autres une réponse excessive. En fonction de l'objectif du traitement (chez les hommes et chez les femmes), la dose efficace la plus faible devra être utilisée. **Porphyrie** : Les patients présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie doivent être surveillés étroitement pendant le traitement par follitropine alfa. L'aggravation d'une porphyrie ou sa survenue peut nécessiter l'arrêt du traitement. **Traitement chez les femmes** : Avant de commencer le traitement, les causes de l'infertilité du couple doivent être étudiées de façon approfondie et les contre-indications putatives à une grossesse évaluées. Il conviendra de dépister une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie et de traiter les patientes en conséquence. Les patientes traitées pour stimuler la croissance folliculaire, pour le traitement d'une infertilité anovulatoire ou en vue de techniques d'AMP, peuvent présenter une hypertrophie ou développer une hyperstimulation ovarienne. Le risque de développer de tels événements sera minimisé si l'on se conforme à la posologie de follitropine alfa recommandée par le schéma thérapeutique et si le traitement est étroitement surveillé. Pour une interprétation précise des indices de développement et de maturation folliculaires, le médecin doit être expérimenté dans l'interprétation des résultats des examens effectués. Les essais cliniques ont montré que la sensibilité ovarienne à la follitropine alfa augmentait en cas d'administration avec la lutropine alfa. Si une augmentation de la dose de FSH est jugée nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI. Aucune étude comparant directement l'association follitropine alfa/LH avec les gonadotrophines ménopausiques humaines (hMG) n'a été menée. Une comparaison avec les données historiques suggère que le taux d'ovulation obtenu avec follitropine alfa/LH est équivalent à celui obtenu avec les hMG. **Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)** : Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement. À la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est un état qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, un taux plasmatique élevé de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et plus rarement, péricardique. La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne marquée, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées. Un bilan clinique peut révéler : hypovolémie, hémococoncentration, déséquilibres électrolytiques, ascite, hémopéritoine, épanchement pleural, hydrothorax ou détresse respiratoire aiguë. Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde. Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO incluent le syndrome des ovaires polykystiques, un taux sérique d'œstradiol absolu élevé ou en augmentation rapide (par exemple, > 900 pg/ml ou > 3 300 pmol/l en cas d'anovulation ; > 3 000 pg/ml ou > 11 000 pmol/l dans le cadre d'une AMP) et un nombre important de follicules ovariens en développement (par exemple, > 3 follicules d'un diamètre  $\geq$  14 mm en cas d'anovulation ;  $\geq$  20 follicules d'un diamètre  $\geq$  12 mm dans le cadre d'une AMP). Le respect de la dose recommandée de follitropine alfa et du schéma thérapeutique permet de limiter au maximum le risque d'hyperstimulation ovarienne (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables). Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'œstradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce. Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que la sévérité et la durée du SHO peuvent être accrues par une grossesse. Par conséquent, en cas d'apparition de signes d'hyperstimulation ovarienne, tels qu'un taux sérique d'œstradiol > 5 500 pg/ml ou > 20 200 pmol/l et/ou  $\geq$  40 follicules au total, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après que le traitement hormonal ait été arrêté, et atteint son maximum après environ sept à dix jours de traitement. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

Dans les techniques d'AMP, la ponction de tous les follicules, avant l'ovulation, peut diminuer le risque de survenue d'une hyperstimulation. Généralement, un SHO léger à modéré régresse spontanément. En cas de SHO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines s'il est encore en cours, d'hospitaliser la patiente et de débiter un traitement spécifique.

**Grossesse multiple** : Comparé à une conception naturelle, le risque de grossesse multiple est plus élevé chez les patientes entreprenant une induction de l'ovulation. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, et plus spécifiquement la grossesse multiple à haut rang, est associée à un risque augmenté de complications médicales pour la mère et pour les bébés. Afin de limiter le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée. Chez les patientes entreprenant des techniques d'AMP, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés, à leur qualité et à l'âge de la patiente. Les patientes devront être informées des risques éventuels de naissances multiples avant le début du traitement.

**Fausse couche** : Le risque de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevé chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire dans le cadre d'une induction de l'ovulation ou d'une technique d'AMP que dans le cas d'une conception naturelle.

**Grossesse ectopique** : Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après AMP est plus élevée que dans la population générale.

**Tumeur de l'appareil génital** : Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de survenue de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

**Malformation congénitale** : La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et aux grossesses multiples.

**Accidents thromboemboliques** : Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente ou présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, tels que des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque d'aggravation ou de survenue de tels accidents. Chez ces femmes, le rapport bénéfices/risques d'un traitement par gonadotrophines doit être évalué. On doit cependant noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

**Traitement chez les hommes** : Des taux élevés de FSH endogène sont indicateurs d'une insuffisance testiculaire primaire. De tels patients ne répondront pas au traitement par follitropine alfa/hCG. La follitropine alfa ne doit pas être utilisée lorsqu'une réponse efficace au traitement ne peut être obtenue. Une analyse de sperme est recommandée 4 à 6 mois après le début du traitement dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.

**Teneur en sodium** : Bemfola contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c. à d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

**Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : L'utilisation concomitante de follitropine alfa avec d'autres médicaments utilisés dans l'induction de l'ovulation (par exemple : hCG, citrate de clomifène) peut potentialiser la réponse folliculaire, alors que l'utilisation concomitante d'un agoniste ou d'un antagoniste de la GnRH pour induire une désensibilisation hypophysaire peut nécessiter l'augmentation de la posologie de follitropine alfa nécessaire à l'obtention d'une réponse ovarienne adéquate. Aucune autre interaction cliniquement significative avec des médicaments n'a été rapportée lors d'un traitement par follitropine alfa.

**Fertilité, grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Il n'existe pas d'indication à utiliser Bemfola pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de femmes enceintes exposées (moins de 300 grossesses) n'ont pas mis en évidence de malformation, ni de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né dues à la follitropine alfa. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études chez l'animal (voir rubrique Données de sécurité préclinique). En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la follitropine alfa.

**Allaitement** : Bemfola n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

**Fertilité** : Bemfola est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique Indications thérapeutiques).

**Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : On estime que Bemfola ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

**Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection). Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) d'intensité légère à modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la stimulation. Le SHO d'intensité sévère est peu fréquent (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

**Liste des effets indésirables** : Les termes utilisés pour qualifier les fréquences des effets indésirables, sont définis ci-après : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; Très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Fréquence chez la femme : Affections du système immunitaire : Très rare : Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques. Affections du système nerveux : Très fréquent : Céphalées. Affections vasculaires : Très rare : Accident thromboembolique (associé ou non à un SHO). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Très rare : Exacerbation ou aggravation de l'asthme. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Douleur abdominale, distension abdominale, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhées. Affections des organes de reproduction et du sein : Très fréquent : Kystes ovariens. Fréquent : SHO d'intensité légère à modérée (et symptomatologie associée). Peu fréquent : SHO d'intensité sévère (et symptomatologie associée) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Rare : Complication d'un SHO sévère. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection). Fréquence chez l'homme : Affections du système immunitaire : Très rare : Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Très rare : Exacerbation ou aggravation de l'asthme. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Acné. Affections des organes de reproduction et du sein : Fréquent : Gynécomastie, varicocèle. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection). Investigations : Fréquent : Prise de poids. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité de Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr). **Surdosage** : Les effets d'un surdosage avec follitropine alfa ne sont pas connus, néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques. Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, code ATC : G03GA05.** Bemfola est un médicament biosimilaire, c'est-à-dire un médicament qui a un profil de qualité, d'efficacité et de sécurité similaire au médicament biologique de référence GONAL-f. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Effets pharmacodynamiques : Chez les femmes, l'effet le plus important résultant d'une administration parentérale de FSH est le développement de follicules de de Graaf matures. Chez les patientes anovulatoires, l'objectif du traitement par follitropine alfa est de développer un seul follicule de de Graaf mature à partir duquel l'ovocyte sera libéré après l'administration d'hCG. Efficacité et sécurité clinique chez les femmes : Au cours des essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l (Laboratoire central de mesures). Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH. Dans des études cliniques comparant la r-hFSH (follitropine alfa) et la FSH urinaire utilisées dans le cadre des techniques d'AMP (voir tableau ci-dessous) et d'induction de l'ovulation, la follitropine alfa était plus efficace que la FSH urinaire en termes de dose totale plus faible et de durée de traitement plus courte, nécessaires pour induire la maturation folliculaire. Dans le cadre des techniques d'AMP, la follitropine alfa a permis de ponctionner un nombre d'ovocytes plus élevé qu'avec la FSH urinaire, et ce, avec une dose totale inférieure et une durée de traitement plus courte. Tableau 1 : résultats de l'étude GF 8407 (étude randomisée en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de la follitropine alfa avec celles de la FSH urinaire dans le cadre des techniques d'AMP)

	Follitropine alfa (n = 130)	FSH urinaire (n = 116)
Nombre d'ovocytes ponctionnés	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nombre de jours de stimulation par la FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale de FSH requise (nombre d'ampoules de 75 UI de FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Besoin d'augmenter la dose (%)	56,2	85,3

Les différences entre les 2 groupes étaient statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) pour tous les critères listés. Efficacité et sécurité clinique chez les hommes : Chez les hommes présentant un déficit en FSH, follitropine alfa administré en association avec l'hCG pendant 4 mois minimum, induit la spermatogénèse. **Propriétés pharmacocinétiques** : Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée de l'organisme avec une demi-vie finale d'environ 24 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre et la clairance totale sont respectivement de 10 l et 0,6 l/h. Un huitième de la dose de follitropine alfa administrée est excrété dans l'urine. Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est d'environ 70%. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation

d'environ 3. Chez les femmes pour lesquelles la sécrétion de gonadotrophines endogènes est supprimée, la follitropine alfa a cependant montré sa capacité à stimuler efficacement le développement folliculaire et la stéroïdogénèse, malgré des taux de LH non quantifiables. **Données de sécurité préclinique** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée, et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme et chez la femme, autres que ceux déjà mentionnés dans les autres rubriques de ce RCP. Une atteinte de la fertilité a été rapportée chez les rats exposés à des doses pharmacologiques de follitropine alfa ( $\geq 40$  UI/kg/jour) pendant de longues périodes, se traduisant par une fécondité plus réduite. A fortes doses ( $\geq 5$  UI/kg/jour), la follitropine alfa a diminué le nombre de fœtus viables sans effet tératogène, et a entraîné un pourcentage de dystocies identique à celui observé avec les gonadotrophines ménopausiques (hMG) d'origine urinaire. Néanmoins, puisque Bemfola n'est pas indiqué pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée. **DONNEES PHARMACEUTIQUES. Liste des excipients** : Poloxamère 188 Saccharose Méthionine, Phosphate disodique dihydraté, Phosphate monosodique dihydraté, Acide phosphorique, Eau pour préparations injectables. **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Avant ouverture, et pendant sa durée de conservation, le médicament peut être conservé hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 3 mois, sans être réfrigéré à nouveau. S'il n'a pas été utilisé au bout de 3 mois, il doit être jeté. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

	<b>Précautions particulières d'élimination et manipulation :</b>	<b>Nature et contenu de l'emballage extérieur :</b>
Bemfola 75 UI/0,125 ml (5,5 microgrammes/0,125 ml)	Voir la notice. La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble. Bemfola n'est pas conçu pour permettre le retrait de la cartouche. Jeter le stylo et l'aiguille utilisés immédiatement après l'injection. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	solution injectable en cartouche de 1,5 ml (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc d'halobutyle) et d'un opercule de sertissage en aluminium avec un bouchon en caoutchouc. Boîtes en format de 1, 5 ou 10 stylos identiques pré-remplis. Les formats peuvent ne pas être tous commercialisés. Une aiguille et un tampon d'alcool à utiliser avec le stylo pour l'administration.
Bemfola 150 UI/0,25 ml (11 microgrammes/0,25 ml)		
Bemfola 225 UI/0,375 ml (16,5 microgrammes/0,375 ml)		
Bemfola 300 UI/0,5 ml (22 microgrammes/0,5 ml)		
Bemfola 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml)		

**Conditions de prescription et de délivrance** : Liste I. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme ou en urologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agréé à l'usage des collectivités, Remb. Séc. Soc. 100%.

<b>AMM</b>	<b>CIP</b>	<b>Présentation</b>	<b>Prix*</b>
EU/1/13/909/001	34009 279 390 9 9	Bemfola 75 UI/0,125 ml, solution injectable en stylo, boîte de 1 stylo pré-rempli.	24,60 €
EU/1/13/909/002	34009 279 391 5 0	Bemfola 150 UI/0,25 ml, solution injectable en stylo, boîte de 1 stylo pré-rempli	49,77 €
EU/1/13/909/003	34009 279 392 1 1	Bemfola 225 UI/0,375 ml, solution injectable en stylo, boîte de 1 stylo pré-rempli	69,77 €
EU/1/13/909/004	34009 279 393 8 9	Bemfola 300 UI/0,50 ml, solution injectable en stylo, boîte de 1 stylo pré-rempli	92,15 €
EU/1/13/909/005	34009 279 394 4 0	Bemfola 450 UI/0,75 ml, solution injectable en stylo, boîte de 1 stylo pré-rempli	136,82 €

\* Prix hors honoraire de dispensation.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** GEDEON RICHTER Plc, Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie. **Exploitant :** GEDEON RICHTER France, 103 Bd Haussmann, 75008 Paris. **Date d'approbation et dernière révision du RCP :** 27/03/2014. **REV 17/07/2018** (Réf. MLL BEM 2018 07)

*GEDEON RICHTER France s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Dans ce cadre, nos collaborateurs en charge de la promotion de nos médicaments délivrent une information éthique, favorisant le bon usage et respectueuse des exigences déontologiques, notamment l'organisation de leurs visites, qui suit scrupuleusement vos règles en la matière. Ils respectent les dispositions réglementaires applicables aux avantages offerts et à l'interdiction de remise d'échantillons. Ils sont en mesure de vous présenter les règles de déontologie formalisées par Gedeon Richter France et sont à votre disposition pour répondre à toutes vos questions. Gedeon Richter France s'engage à respecter la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez vous adresser à notre Pharmacien Responsable, 103 Bd Haussmann 75008 Paris, pour nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre information promotionnelle ou pour exercer vos droits d'accès, de rectification, d'opposition ou de suppression des données vous concernant, collectées lors de l'ensemble nos interactions, promotionnelles ou non. Nous vous rappelons qu'en application de l'article L.1453-1 du code de la santé publique, notre laboratoire a l'obligation de rendre publiques sur le site internet unique ([www.transparence.sante.gouv.fr](http://www.transparence.sante.gouv.fr)) les données relatives aux conventions conclues avec les professionnels de santé, les étudiants et les associations les représentant, ainsi que tous les avantages et rémunérations d'un montant minimal de dix euros TTC consentis à leur égard en nature ou en espèces, directs ou indirects. Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification auprès de l'Autorité responsable du site public selon les modalités prévues à cet effet sur ce site ; cette publication étant une obligation légale, le droit d'opposition ne s'applique pas.*

