

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bemfola 75 UI/0,125 ml, solution injectable en stylo pré-rempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide incolore.

Le pH de la solution est de 6,7 à 7,3.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 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 choriogonadotropine humaine (hCG).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement 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 essais cliniques comparatifs 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 5.1).

### *Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)*

La follitropine alfa 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 choriogonadotropine 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 4.4). 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 2ème ou 3ème 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 pas 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 5000 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 la follitropine alfa 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 choriogonadotrophine 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*

La follitropine alfa doit être administrée 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 la follitropine alfa dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de la follitropine alfa chez les patients âgés n'ont pas été établies.

##### *Insuffisance rénale ou hépatique*

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de la follitropine alfa n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

##### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa 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 6.6 et la notice.

### **4.3 Contre-indications**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 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.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament utilisé doivent être enregistrés lisiblement.

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 respecte la dose 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 risques 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 4.2 et 4.8). 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, tel 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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 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.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas d'indication à utiliser la follitropine alfa 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 5.3). En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la follitropine alfa.

#### Allaitement

La follitropine alfa n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

#### Fertilité

La follitropine alfa est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

On estime que la follitropine alfa ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 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 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leurs fréquences selon la convention suivante : 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 4.4)

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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 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 4.4).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, code ATC : G03GA05.

Bemfola est un médicament biosimilaire. 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.

Au cours d'essais 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 spermatogenèse.

### **5.2 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 stéroïdogenèse, malgré des taux de LH non quantifiables.

### **5.3 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 la follitropine alfa n'est pas indiquée pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Poloxamère 188  
 Saccharose  
 Méthionine  
 Phosphate disodique dihydraté  
 Phosphate monosodique dihydraté  
 Acide phosphorique  
 Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Une fois ouvert, le médicament doit être injecté immédiatement.

### **6.4 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, le médicament doit être jeté.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1,5 ml (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc halobutyle) et d'un opercule de sertissage en aluminium avec un bouchon en caoutchouc, assemblés dans un stylo pré-rempli.

Chaque cartouche contient 0,125 ml de solution injectable

Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos pré-remplis contenant autant d'aiguilles et de tampons d'alcool que de stylos. Lors de l'administration, utiliser une aiguille et un tampon d'alcool avec un stylo. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

Bemfola 75 UI/0,125 ml (5,5 microgrammes/0,125 ml) 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.

Se reporter à la notice pour les instructions d'utilisation du stylo pré-rempli.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 27/03/2014  
Date du dernier renouvellement :

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bemfola 150 UI/0,25 ml, solution injectable en stylo pré-rempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide incolore.

Le pH de la solution est de 6,7 à 7,3.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 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 choriogonadotropine humaine (hCG).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement 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 essais cliniques comparatifs 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 5.1).

### *Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)*

La follitropine alfa 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 choriogonadotropine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5000 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 4.4). 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 2ème ou 3ème 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 habituellement pas 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 5000 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 la follitropine alfa 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 choriogonadotrophine 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 5000 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*

La follitropine alfa doit être administrée 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 la follitropine alfa dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de la follitropine alfa chez les patients âgés n'ont pas été établies.

##### *Insuffisance rénale ou hépatique*

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de la follitropine alfa n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

##### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa 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 6.6 et la notice.

### **4.3 Contre-indications**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 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.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament utilisé doivent être enregistrés lisiblement.

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 la 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 respecte la dose 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 risques 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 4.2 et 4.8). 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, tel 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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 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.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas d'indication à utiliser la follitropine alfa 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 5.3). En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la follitropine alfa.

#### Allaitement

La follitropine alfa n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

#### Fertilité

La follitropine alfa est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

On estime que la follitropine alfa ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 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 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leurs fréquences selon la convention suivante :

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 4.4)

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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 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 4.4).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, code ATC : G03GA05.

Bemfola est un médicament biosimilaire . 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.

Au cours d'essais 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 spermatogenèse.

### **5.2 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 stéroïdogenèse, malgré des taux de LH non quantifiables.

### **5.3 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 la follitropine alfa n'est pas indiquée pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Poloxamère 188  
 Saccharose  
 Méthionine  
 Phosphate disodique dihydraté  
 Phosphate monosodique dihydraté  
 Acide phosphorique  
 Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Une fois ouvert, le médicament doit être injecté immédiatement.

### **6.4 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, le médicament doit être jeté.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1,5 ml (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc halobutyle) et d'un opercule de sertissage en aluminium avec un bouchon en caoutchouc, assemblés dans un stylo pré-rempli.

Chaque cartouche contient 0,25 ml de solution injectable.

Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos pré-remplis contenant autant d'aiguilles et de tampons d'alcool que de stylos. Lors de l'administration, utiliser une aiguille et un tampon d'alcool avec un stylo.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

Bemfola 150 UI/0,25 ml (11 microgrammes/0,25 ml) 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.

Se reporter à la notice pour les instructions d'utilisation du stylo pré-rempli.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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



**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 27/03/2014

Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bemfola 225 UI/0,375 ml, solution injectable en stylo pré-rempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide incolore.

Le pH de la solution est de 6,7 à 7,3.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 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 choriogonadotropine humaine (hCG).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement 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 essais cliniques comparatifs 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 5.1).

### *Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)*

La follitropine alfa 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 choriogonadotropine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5000 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 4.4). 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 pas supérieur 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 5000 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 la follitropine alfa 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 choriogonadotrophine 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 5000 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*

La follitropine alfa doit être administrée 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'y a pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de la follitropine alfa chez les patients âgés n'ont pas été établies.

##### *Insuffisance rénale ou hépatique*

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de la follitropine alfa n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

##### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa 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 usage unique.

Pour les instructions concernant la préparation et l'administration avec le stylo pré-rempli, voir la rubrique 6.6 et la notice.

### **4.3 Contre-indications**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 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.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament utilisé doivent être enregistrés lisiblement.

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 respecte la dose 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 risques 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 4.2 et 4.8). 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, tel 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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 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.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'y a pas d'indication à utiliser la follitropine alfa 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 5.3). En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la follitropine alfa.

#### Allaitement

La follitropine alfa n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

#### Fertilité

La follitropine alfa est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

On estime que la follitropine alfa ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 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 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leurs fréquences selon la convention suivante :

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 4.4)

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)

## Traitement chez les hommes

### 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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 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 4.4).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, code ATC : G03GA05.

Bemfola est un médicament biosimilaire. 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.

Au cours d'essais 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.

### **5.2 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.

### **5.3 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 la follitropine alfa n'est pas indiquée pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Poloxamère 188  
Saccharose  
Méthionine  
Phosphate disodique dihydraté  
Phosphate monosodique dihydraté  
Acide phosphorique  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Une fois ouvert le médicament doit être injecté immédiatement.

### **6.4 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, le médicament doit être jeté.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1,5 ml (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc halobutyle) et d'un opercule de sertissage en aluminium avec un bouchon en caoutchouc, assemblés dans un stylo pré-rempli.

Chaque cartouche contient 0,375 ml de solution injectable.

Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos pré-remplis contenant autant d'aiguilles et de tampons d'alcool que de stylos. Lors de l'administration utiliser une aiguille et un tampon d'alcool avec un stylo.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

Bemfola 225 UI/0,375 ml (16,5 microgrammes/0,375 ml) 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.

Se reporter à la notice pour les instructions d'utilisation du stylo pré-rempli.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 27/03/2014  
Date du dernier renouvellement :

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bemfola 300 UI/0,50 ml, solution injectable en stylo pré-rempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide incolore.

Le pH de la solution est de 6,7 à 7,3.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 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 choriogonadotropine humaine (hCG).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement 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 essais cliniques comparatifs 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 5.1).

### *Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)*

La follitropine alfa 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 choriogonadotropine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5000 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 4.4). 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 pas supérieur 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 5000 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 la follitropine alfa 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 choriogonadotrophine 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 5000 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*

La follitropine alfa doit être administrée 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'y a pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de la follitropine alfa chez les patients âgés n'ont pas été établies.

##### *Insuffisance rénale ou hépatique*

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de la follitropine alfa n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

##### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa 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 6.6 et la notice.

### **4.3 Contre-indications**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 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.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament utilisé doivent être enregistrés lisiblement.

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 respecte la dose 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 risques 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 4.2 et 4.8). 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, tel 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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 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.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'y a pas d'indication à utiliser la follitropine alfa 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 5.3). En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la follitropine alfa.

#### Allaitement

La follitropine alfa n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

#### Fertilité

La follitropine alfa est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

On estime que la follitropine alfa ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 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 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leurs fréquences selon la convention suivante :

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 4.4)

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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 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 4.4).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, code ATC : G03GA05.

Bemfola est un médicament biosimilaire. 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.

Au cours d'essais 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.

### **5.2 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.

### **5.3 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 la follitropine alfa n'est pas indiquée pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Poloxamère 188  
 Saccharose  
 Méthionine  
 Phosphate disodique dihydraté  
 Phosphate monosodique dihydraté  
 Acide phosphorique  
 Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Une fois ouvert le médicament doit être injecté immédiatement.

### **6.4 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, le médicament doit être jeté.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1,5 ml (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc halobutyle) et d'un opercule de sertissage en aluminium avec un bouchon en caoutchouc, assemblés dans un stylo pré-rempli.

Chaque cartouche contient 0,5 ml de solution injectable.

Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos pré-remplis contenant autant d'aiguilles et de tampons d'alcool que de stylos. Lors de l'utilisation, utiliser une aiguille et un tampon d'alcool avec un stylo.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

Bemfola 300 UI/0,50 ml (22 microgrammes/0,5 ml) 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.

Se reporter à la notice pour les instructions d'utilisation du stylo prérempli.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**



Date de la première autorisation : 27/03/2014  
Date du dernier renouvellement :

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bemfola 450 UI/0,75 ml, solution injectable en stylo pré-rempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide incolore.

Le pH de la solution est de 6,7 à 7,3.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 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 choriogonadotropine humaine (hCG).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement par 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 essais 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 5.1).

### *Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)*

La follitropine alfa 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 choriogonadotropine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5000 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 4.4). 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 2ème ou 3ème 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 pas supérieur 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 5000 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 la follitropine alfa 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 choriogonadotrophine 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 5000 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*

La follitropine alfa doit être administrée 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'y a pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de la follitropine alfa chez les patients âgés n'ont pas été établies.

##### *Insuffisance rénale ou hépatique*

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de la follitropine alfa n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

##### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa 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 6.6 et la notice.

### **4.3 Contre-indications**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 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.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament utilisé doivent être enregistrés lisiblement.

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 la patiente 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 respecte la dose 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 risques 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 4.2 et 4.8). 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 de 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, tel 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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 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 un d'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.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'y a pas d'indication à utiliser la follitropine alfa 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 5.3). En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la follitropine alfa.

#### Allaitement

La follitropine alfa n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

#### Fertilité

La follitropine alfa est indiqué en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

On estime que la follitropine alfa ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 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 4.4).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leurs fréquences selon la convention suivante :

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 ( $< 1/10\ 000$ ).



## Fréquences 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 4.4)

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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 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 4.4).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, code ATC : G03GA05.

Bemfola est un médicament biosimilaire. 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.

Au cours d'essais 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.

### **5.2 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.

### **5.3 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 la follitropine alfa n'est pas indiquée pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Poloxamère 188  
 Saccharose  
 Méthionine  
 Phosphate disodique dihydraté  
 Phosphate monosodique dihydraté  
 Acide phosphorique  
 Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Une fois ouvert, le médicament doit être injecté immédiatement.

### **6.4 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, le médicament doit être jeté.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1,5 ml (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc halobutyle) et d'un opercule de sertissage en aluminium avec un bouchon en caoutchouc, assemblés dans un stylo pré-rempli.

Chaque cartouche contient 0,75 ml de solution injectable.

Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos pré-remplis contenant autant d'aiguilles et de tampons d'alcool que de stylos. Lors de l'administration, utiliser une aiguille et un tampon d'alcool avec un stylo.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

Bemfola 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml) 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.

Se reporter à la notice pour les instructions d'utilisation du stylo pré-rempli.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 27/03/2014

Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH  
Donaustraße 99  
Klosterneuburg 3400  
Autriche

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicaments soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne du médicament ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
BOÎTE DE 1, 5 OU 10 STYLOS PREREMPLIS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bemfola 75 UI/0,125 ml solution injectable en stylo prérempli  
follitropine alfa

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli délivre 75 UI de follitropine alfa, équivalent à 5,5 microgrammes par 0,125 ml. Chaque ml de solution contient 600 UI équivalent à 44 microgrammes.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, acide phosphorique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 stylo prérempli  
1 aiguille pour l'injection  
1 lingette imbibée d'alcool

5 stylos préremplis  
5 aiguilles pour l'injection  
5 lingettes imbibés d'alcool

10 stylos préremplis  
10 aiguilles pour l'injection  
10 lingettes imbibés d'alcool

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**13. NUMERO DU LOT <CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Bemfola 75 UI/0,125 ml

## **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bemfola 75 UI/0,125 ml injection  
follitropine alfa  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

0,125 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
BOÎTE DE 1, 5 OU 10 STYLOS PREREMPLIS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bemfola 150 UI/0,25 ml solution injectable en stylo prérempli  
follitropine alfa

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli délivre 150 UI de follitropine alfa, équivalent à 11 microgrammes par 0,25 ml.  
Chaque ml de solution contient 600 UI équivalent à 44 microgrammes.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, acide phosphorique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 stylo prérempli  
1 aiguille pour l'injection  
1 lingette imbibée d'alcool

5 stylos préremplis  
5 aiguilles pour l'injection  
5 lingettes imbibées d'alcool

10 stylos préremplis  
10 aiguilles pour l'injection  
10 lingettes imbibées d'alcool

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**13. NUMERO DU LOT <CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Bemfola 150 UI/0,25 ml

## **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bemfola 150 UI/0,25 ml injection  
follitropine alfa  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

0,25 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
BOÎTE DE 1, 5 OU 10 STYLOS PREREMPLIS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bemfola 225 UI/0,375 ml solution injectable en stylo prérempli  
follitropine alfa

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli délivre 225 UI de follitropine alfa, équivalent à 16,5 microgrammes par 0,375 ml. Chaque ml de solution contient 600 UI équivalent à 44 microgrammes.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, acide phosphorique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 stylo prérempli  
1 aiguille pour l'injection  
1 lingette imbibée d'alcool

5 stylos préremplis  
5 aiguilles pour l'injection  
5 lingettes imbibées d'alcool

10 stylos préremplis  
10 aiguilles pour l'injection  
10 lingettes imbibées d'alcool

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**13. NUMERO DU LOT <CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Bemfola 225 UI/0,375 ml

## **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bemfola 225 UI/0,375 ml, injection  
follitropine alfa  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

0,375 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
BOÎTE DE 1, 5 OU 10 STYLOS PREREMPLIS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bemfola 300 UI/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli  
follitropine alfa

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli délivre 300 UI de follitropine alfa, équivalent à 22 microgrammes par 0,5 ml.  
Chaque ml de solution contient 600 UI équivalent à 44 microgrammes.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, acide phosphorique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 stylo prérempli  
1 aiguille pour l'injection  
1 lingette imbibée d'alcool

5 stylos préremplis  
5 aiguilles pour l'injection  
5 lingettes imbibées d'alcool

10 stylos préremplis  
10 aiguilles pour l'injection  
10 lingettes imbibées d'alcool

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**13. NUMERO DU LOT <CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Bemfola 300 UI/0,5 ml

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bemfola 300 UI/0,5 ml injection  
follitropine alfa  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

0,5 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
BOÎTE DE 1, 5 OU 10 STYLOS PREREMPLIS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bemfola 450 UI/0,75 ml solution injectable en stylo prérempli  
follitropine alfa

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli délivre 450 UI de follitropine alfa, équivalent à 33 microgrammes par 0,75 ml.  
Chaque ml de solution contient 600 UI équivalent à 44 microgrammes.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, acide phosphorique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 stylo prérempli  
1 aiguille pour l'injection  
1 lingette imbibée d'alcool

5 stylos préremplis  
5 aiguilles pour l'injection  
5 lingettes imbibées d'alcool

10 stylos préremplis  
10 aiguilles pour l'injection  
10 lingettes imbibées d'alcool

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**13. NUMERO DU LOT <CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Bemfola 450 UI/0,75 ml

## **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bemfola 450 UI/0,75 ml, injection  
follitropine alfa  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

0,75 ml

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Bemfola 75 UI/0,125 ml, solution injectable en stylo prérempli**  
**Bemfola 150 UI/0,25 ml, solution injectable en stylo prérempli**  
**Bemfola 225 UI/0,375 ml, solution injectable en stylo prérempli**  
**Bemfola 300 UI/0,50 ml, solution injectable en stylo prérempli**  
**Bemfola 450 UI/0,75 ml, solution injectable en stylo prérempli**

follitropine alfa

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Bemfola et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bemfola ?
3. Comment utiliser Bemfola ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Bemfola ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### 1. Qu'est-ce que Bemfola et dans quels cas est-il utilisé ?

##### Qu'est-ce que Bemfola ?

Ce médicament contient une substance active, la follitropine alfa, qui est presque identique à une hormone naturelle produite par l'organisme appelée « hormone folliculo-stimulante » (FSH). La FSH est une gonadotrophine, un type d'hormone qui joue un rôle important dans la fécondité et la reproduction humaine. Chez la femme, la FSH est nécessaire à la croissance et au développement des poches qui contiennent les ovules (follicules) dans les ovaires. Chez l'homme, la FSH est nécessaire à la production du sperme.

##### Dans quels cas Bemfola est-il utilisé ?

Chez les femmes adultes, Bemfola est utilisé :

- pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes qui ne peuvent pas ovuler et qui n'ont pas répondu au traitement par un médicament appelé le « citrate de clomifène ».
- en association avec un autre médicament appelé « lutropine alfa » (« hormone lutéinisante » ou LH) pour favoriser la libération d'un ovule de l'ovaire (ovulation) chez les femmes qui n'ovulent pas parce que leur organisme produit très peu de gonadotrophines (FSH et LH).
- pour favoriser la croissance de plusieurs follicules (chacun contenant un ovule) chez les femmes ayant recours à une assistance médicale à la procréation (techniques visant à aider à obtenir une grossesse) telle que la « fécondation in vitro », le « transfert intratubaire de gamètes » ou le « transfert intratubaire de zygotes ».

**Chez les hommes adultes**, Bemfola est utilisé :

- en association avec un autre médicament, appelé « choriogonadotropine humaine » (hCG), pour favoriser la production de sperme chez les hommes qui sont infertiles en raison d'un déficit de certaines hormones.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bemfola ?

Votre fertilité et celle de votre partenaire devront être évaluées par un médecin spécialiste des troubles de la fertilité avant de commencer le traitement.

### N'utilisez jamais Bemfola

- si vous êtes allergique à l'hormone folliculo-stimulante ou à l'un des autres composants contenus dans Bemfola (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (situés tous deux dans le cerveau)
- si vous êtes **une femme** et que :
  - la taille de vos ovaires est anormale (ovaires de grande taille) ou si vous avez des poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue
  - vous avez des saignements vaginaux inexpliqués
  - vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein
  - vous présentez un état qui rend généralement une grossesse impossible, tel qu'une insuffisance ovarienne (ménopause précoce) ou une malformation des organes de reproduction
- si vous êtes **un homme** et que :
  - vous avez une atteinte des testicules qui ne se soigne pas

N'utilisez jamais Bemfola si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

### Avertissements et précautions

#### Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous ou un membre de votre famille présentez une porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines, qui peut être transmise aux enfants par les parents).

Informez immédiatement votre médecin si :

- votre peau se fragilise ou cloque facilement, en particulier les peaux qui ont été fréquemment exposées au soleil, et/ou
- vous ressentez des maux d'estomac, ou des douleurs dans les bras ou les jambes.

Dans les cas ci-dessus, votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement.

#### Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Si vous êtes une femme, ce médicament accroît le risque de développer un SHO. On parle de SHO lorsque vos follicules grossissent trop et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas du ventre, si vous prenez du poids rapidement, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez des difficultés à respirer, consultez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (se reporter à la rubrique 4).

Dans le cas où vous n'ovulez pas, et si les doses recommandées et le schéma d'administration sont respectés, la survenue d'un SHO est moins probable. Bemfola déclenche rarement un SHO sévère, à moins que le médicament qui est utilisé pour la maturation folliculaire finale (choriogonadotropine humaine, hCG) n'ait été administré. Si vous développez un SHO, les recommandations de votre médecin pourront être les suivantes : ne pas prendre de hCG pendant ce cycle de traitement et ne pas avoir de rapport sexuel ou utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.

#### Grossesse multiple



Sous traitement par Bemfola, vous présentez un risque plus élevé d'être enceinte de plusieurs enfants en même temps (« grossesse multiple », le plus souvent des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et pour vos bébés. Vous pouvez limiter le risque de grossesse multiple en respectant les doses prescrites et les heures de prise de Bemfola. En cas de recours à une assistance médicale à la procréation, le risque de grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre d'ovules fécondés ou d'embryons qui sont transférés dans votre utérus.

#### Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une assistance médicale à la procréation ou à une stimulation de vos ovaires en vue de la production d'ovules, vous êtes plus susceptible de faire une fausse couche que la moyenne des femmes.

#### Problèmes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques)

Si vous avez des antécédents anciens ou récents de formation de caillots sanguins dans la jambe ou dans le poumon, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, ou si cela est arrivé à un membre de votre famille, vous pouvez présenter un risque plus important que ce type de problèmes ne survienne ou ne s'aggrave avec le traitement par Bemfola.

#### Hommes présentant un taux sanguin de FSH trop élevé

Si vous êtes un homme, un taux élevé de FSH peut être un signe d'une atteinte des testicules. Le traitement par Bemfola ne fonctionne généralement pas si vous avez un tel problème. Si votre médecin décide de tenter le traitement par Bemfola, il pourra vous être demandé, 4 à 6 mois après le début du traitement, de recueillir votre sperme pour l'analyser afin d'évaluer votre réponse au traitement.

#### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Bemfola n'est pas indiquée chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans.

#### **Autres médicaments et Bemfola**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Si vous utilisez Bemfola avec d'autres médicaments favorisant l'ovulation (tels que l'hCG ou le citrate de clomifène), cela peut augmenter la réponse de vos follicules au traitement.
- Si vous utilisez Bemfola en même temps qu'un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) (ces médicaments réduisent vos taux d'hormones sexuelles et empêchent l'ovulation), vous pourriez avoir besoin d'utiliser une dose plus élevée de Bemfola pour produire des follicules.

#### **Grossesse et allaitement**

N'utilisez pas Bemfola si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **Bemfola contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser Bemfola ?**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Utilisation de ce médicament**

- Bemfola doit être administré par injection juste sous la peau (voie sous-cutanée). Utilisez une seule fois le stylo prérempli puis jetez le dans une boîte de déchet sécurisé. N'administrez pas la solution si elle contient des particules ou si elle est trouble.
- La première injection de Bemfola devra être faite sous la supervision de votre médecin.
- Votre médecin ou votre infirmier vous montrera comment utiliser le stylo prérempli de Bemfola pour injecter le médicament.
- Si vous vous auto-administrez Bemfola, veuillez lire attentivement et suivre scrupuleusement les « Instructions d'utilisation ». Ces instructions figurent à la fin de la notice.

### **Quelle dose utiliser ?**

Votre médecin déterminera la quantité de médicament et la fréquence à laquelle vous devrez le prendre. Les doses décrites ci-dessous sont exprimées en Unités Internationales (UI) et en millilitres (ml).

### **Femmes**

#### **Si vous n'ovulez pas ou si vous n'avez pas de règles ou si vous avez des règles irrégulières.**

- Bemfola est, en général, injecté chaque jour.
- Si vous avez des règles irrégulières, commencez à utiliser Bemfola dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Si vous n'avez pas de règles, vous pouvez commencer à utiliser le médicament le jour qui vous convient.
- La dose initiale habituelle de Bemfola est de 75 à 150 UI (0,12 à 0,25 ml) par jour.
- Votre dose de Bemfola pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée ou que votre médecin vous dise d'arrêter, voir ci-dessous.
- La dose quotidienne maximale de Bemfola ne dépasse habituellement pas 225 UI (0,375 ml).
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes d'« hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de Bemfola. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 4 semaines, ce cycle de traitement par Bemfola doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de Bemfola plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement sera arrêté et on ne vous donnera pas d'hCG (voir rubrique 2, SHO). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de Bemfola plus faible que la fois précédente.

#### **Si vous n'ovulez pas, n'avez pas de règles et qu'on vous a diagnostiqué des taux très faibles d'hormones FSH et LH**

- La dose initiale habituelle de Bemfola est de 75 à 150 UI (0,12 à 0,25 ml) en association avec 75 UI (0,12 ml) de lutropine alfa.
- Vous utiliserez ces deux médicaments chaque jour pendant une durée allant jusqu'à cinq semaines.
- Votre dose de Bemfola pourra être augmentée tous les 7 ou 14 jours de 37,5 à 75 UI, jusqu'à obtention de la réponse souhaitée.
- Lorsque la réponse souhaitée est obtenue, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes d'« hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de Bemfola et de lutropine alfa. Le meilleur moment pour avoir un rapport sexuel est le jour même de l'injection d'hCG et le jour suivant. Une insémination intra-utérine peut également être pratiquée par transfert du sperme dans la cavité utérine.

Si votre médecin n'observe pas la réponse souhaitée après 5 semaines, ce cycle de traitement par Bemfola doit être arrêté. Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose initiale de Bemfola plus élevée que la fois précédente.

Si votre organisme répond trop fortement, votre traitement par Bemfola sera arrêté et on ne vous administrera pas d'hCG (se reporter à la rubrique 2, SHO). Pour le cycle de traitement suivant, votre médecin vous prescrira une dose de Bemfola plus faible que la fois précédente.

### **Si vous devez produire plusieurs ovules à recueillir avant une intervention d'assistance médicale à la procréation**

- La dose initiale habituelle de Bemfola est de 150 à 225 UI (0,25 à 0,37 ml) par jour à partir du 2ème ou 3ème jour de votre cycle de traitement.
- Votre dose de Bemfola pourra être augmentée en fonction de votre réponse au traitement. La dose quotidienne maximale est de 450 UI (0,75 ml).
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que vos ovules aient atteint le stade voulu. Cela prend en général environ 10 jours mais peut nécessiter de 5 à 20 jours. Votre médecin réalisera des analyses de sang et/ou des examens échographiques pour vérifier l'évolution.
- Lorsque vos ovules seront prêts, vous recevrez une injection unique de 250 microgrammes d'« hCG recombinante » (r-hCG, une hCG fabriquée en laboratoire selon une technique d'ADN recombinante) ou de 5000 à 10 000 UI d'hCG 24 à 48 heures après votre dernière injection de Bemfola. Vos ovules seront alors prêts à être ponctionnés.

Dans les autres cas, votre médecin peut tout d'abord arrêter votre ovulation à l'aide d'un agoniste ou d'un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH). Le traitement par Bemfola est alors démarré approximativement 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste. Bemfola et l'agoniste de la GnRH sont ensuite administrés jusqu'à ce que vos follicules se développent comme souhaité. Par exemple, après 2 semaines de traitement par un agoniste de la GnRH, 150 à 225 UI de Bemfola sont administrés pendant 7 jours. La dose est ajustée en fonction de la réponse de vos ovaires. En cas d'utilisation d'un antagoniste de la GnRH, celui-ci est administré à partir du 5ème ou 6ème jour de traitement par Bemfola et poursuivi jusqu'à l'induction de l'ovulation.

### **Hommes**

- La dose habituelle de Bemfola est de 150 UI (0,25 ml) en association avec l'hCG.
- Vous utiliserez ces deux médicaments trois fois par semaine pendant au moins 4 mois.
- En l'absence de réponse au traitement après 4 mois, votre médecin pourra vous proposer de poursuivre l'utilisation de ces deux médicaments pendant au moins 18 mois.

### **Si vous avez utilisé plus de Bemfola que prévu**

Les effets de l'administration d'une quantité excessive de Bemfola ne sont pas connus. Néanmoins, chez la femme, on peut s'attendre à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), dont les symptômes sont décrits en détail dans la rubrique 4. Le SHO ne peut toutefois se produire que si l'hCG est également administrée (se reporter à la rubrique 2, paragraphe SHO).

### **Si vous oubliez d'utiliser Bemfola**

Si vous avez oublié de prendre Bemfola, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Consultez votre médecin dès que vous vous apercevez que vous avez oublié une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### Effets indésirables graves chez la femme

- Des douleurs dans le bas ventre associées à des nausées ou à des vomissements peuvent être les symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Cela peut indiquer que les ovaires ont réagi de manière excessive au traitement et que des kystes ovariens volumineux se sont développés (se reporter également à la rubrique 2 « Faites attention avec Bemfola »). Cet effet indésirable est fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- Le SHO peut devenir sévère, avec une augmentation nette du volume des ovaires, une réduction de la production d'urine, une prise de poids, une gêne respiratoire et/ou une accumulation éventuelle de liquides dans l'estomac ou le thorax. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100).
- Rarement, des complications du SHO, telles qu'une torsion ovarienne ou la formation de caillots sanguins, peuvent survenir (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- Des complications graves en termes de coagulation sanguine (accidents thromboemboliques) parfois indépendantes d'un SHO ont été observées dans de très rares cas (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (se reporter également à la rubrique 2, paragraphe « Problèmes de coagulation sanguine »).

##### Effets indésirables graves chez l'homme et la femme

- Les réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ; il/elle pourra vous demander d'arrêter d'utiliser Bemfola.

##### **Autres effets indésirables chez la femme**

###### Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Poches de liquide dans les ovaires (kystes ovariens)
- Céphalées
- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

###### Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales et ballonnements

###### Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

##### **Autres effets indésirables chez l'homme**

###### Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, œdème et/ou irritation

###### Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gonflement des veines situées au-dessus et à l'arrière des testicules (varicocèle)
- Développement des seins, acné ou prise de poids

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Des réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage avec difficulté à respirer, peuvent survenir. Ces réactions peuvent parfois être graves.
- Votre asthme peut s'aggraver.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Bemfola ?**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser Bemfola après la date de péremption mentionnée sur le stylo et sur la boîte après EXP  
La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le stylo non ouvert 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.

Ne pas utiliser Bemfola si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit, si le liquide contient des particules en suspension ou s'il n'est pas limpide.

Une fois ouvert, le médicament doit être injecté immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations.**

### **Ce que contient Bemfola**

- La substance active est la follitropine alfa.
- Bemfola 75 UI/0,125 ml : chaque cartouche contient 75 UI (équivalent à 5,5 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,125 ml de solution.
- Bemfola 150 UI/0,25 ml : chaque cartouche contient 150 UI (équivalent à 11 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,25 ml de solution.
- Bemfola 225 UI/0,375 ml : chaque cartouche contient 225 UI (équivalent à 16,5 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,375 ml de solution.
- Bemfola 300 UI/0,50 ml : chaque cartouche contient 300 UI (équivalent à 22 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,50 ml de solution.
- Bemfola 450 UI/0,75 ml : chaque cartouche contient 450 UI (équivalent à 33 microgrammes) de follitropine alfa dans 0,75 ml de solution.

- Chaque ml de solution contient 600 UI (équivalent à 44 microgrammes) de follitropine alfa.
- Les autres composants sont : poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, acide phosphorique, eau pour préparations injectables.

#### **Comment se présente Bemfola et contenu de l'emballage extérieur**

- Bemfola se présente sous la forme d'un liquide injectable incolore et limpide, dans un stylo prérempli (injection).
- Bemfola est disponible en boîtes de 1, 5 ou 10 stylos pré-remplis avec 1, 5 ou 10 aiguilles jetables et 1, 5 ou 10 tampons d'alcool. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et fabricant**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

#### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

**Stylo prérempli Bemfola 75 UI/0,125 ml**  
**Stylo prérempli Bemfola 150 UI/0,25 ml**  
**Stylo prérempli Bemfola 225 UI/0,375 ml**  
**Stylo prérempli Bemfola 300 UI/0,50 ml**  
**Stylo prérempli Bemfola 450 UI/0,75 ml**

## **Instructions d'Utilisation**

### **TABLE DES MATIÈRES**

- 1. Comment utiliser le stylo prérempli Bemfola**
- 2. Avant de commencer à utiliser votre stylo prérempli**
- 3. Préparation de votre stylo prérempli pour l'injection**
- 4. Sélection de la dose**
- 5. Injection de la dose**
- 6. Après l'injection**

#### **1. Comment utiliser le stylo prérempli Bemfola**

- Avant de commencer à utiliser votre stylo prérempli, lisez complètement les instructions et toute la notice jusqu'au bout.
- Ce stylo est destiné à votre usage personnel : ne laissez personne d'autre s'en servir.
- Les valeurs qui figurent sur le bouton poussoir de sélection de dose sont exprimées en unités internationales ou UI. **Votre médecin vous aura indiqué le nombre d'UI que vous devez vous injecter chaque jour.**
- **Votre médecin/pharmacien vous indiquera le nombre de stylos Bemfola dont vous aurez besoin pour toute la durée de votre traitement.**
- L'injection doit être effectuée à peu près à la même heure chaque jour.

#### **2. Avant de commencer à utiliser votre stylo prérempli**

##### **2.1. Lavez-vous les mains.**

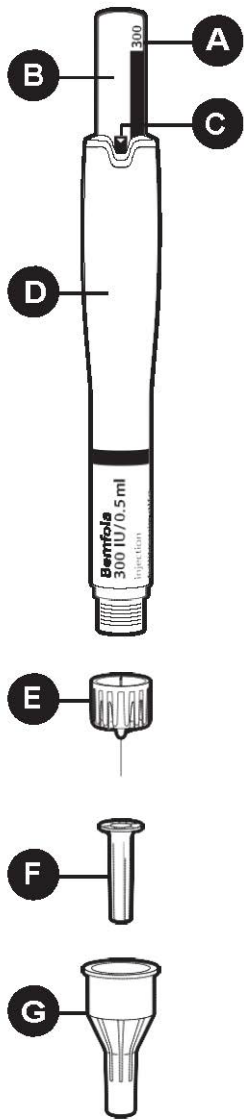
- Il est important que vos mains et que les accessoires que vous utilisez pour préparer votre stylo injecteur soient aussi propres que possible.

##### **2.2. Trouvez une surface propre.**

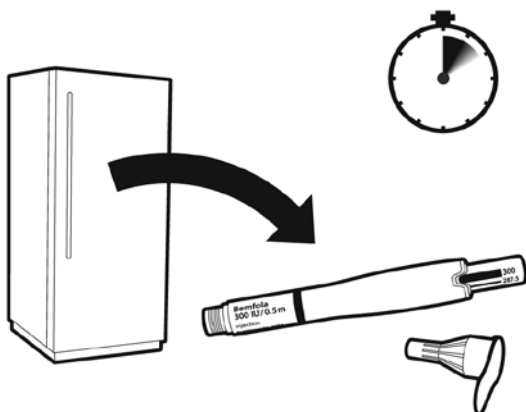
- Une table ou un plan de travail propre est une surface appropriée.

#### **3. Préparation de votre stylo prérempli pour l'injection**

### **Les différentes parties du stylo**



- A** Dose (indique la dose injectée)
- B** Bouton poussoir
- C** Barre d'activation du stylo
- D** Corps du stylo contenant la cartouche
- E** Aiguille
- F** Capuchon protecteur interne de l'aiguille
- G** Capuchon protecteur externe de l'aiguille

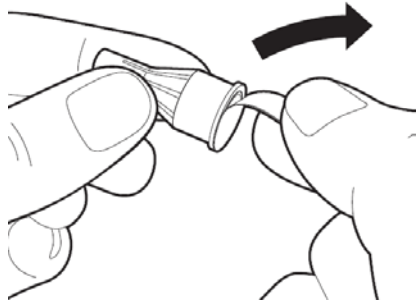


Effectuez l'injection tous les jours à peu près à la même heure.

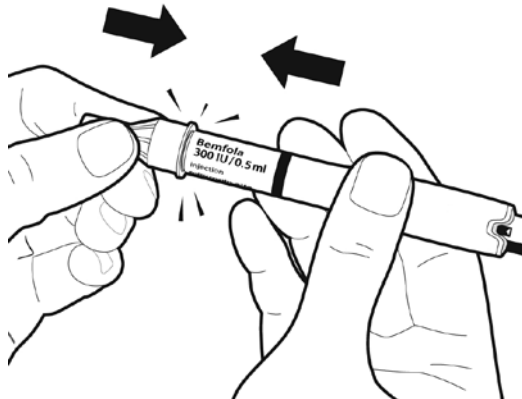
Sortez le stylo du réfrigérateur 5 à 10 minutes avant de l'utiliser.

Note : Vérifiez que le médicament n'est pas congelé.





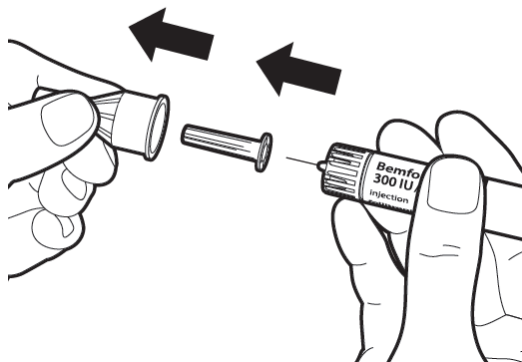
Retirez la languette détachable de l'aiguille d'injection.



Prendre l'aiguille dans une main et le stylo dans l'autre main, puis fixer l'aiguille en l'insérant à l'extrémité du stylo. Ne pas la tordre. Vous entendrez un clic qui vous indiquera que l'aiguille est correctement fixée.

Attention :

Ne pas appuyer sur le bouton poussoir de sélection de dose pendant que vous fixez l'aiguille.

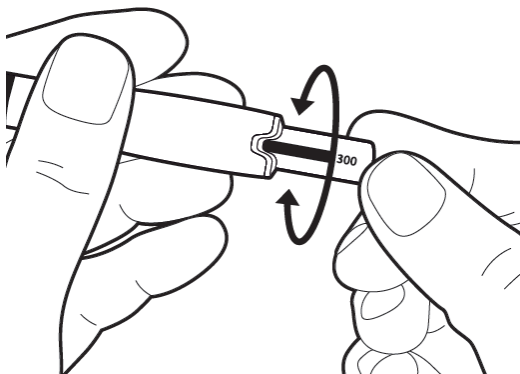
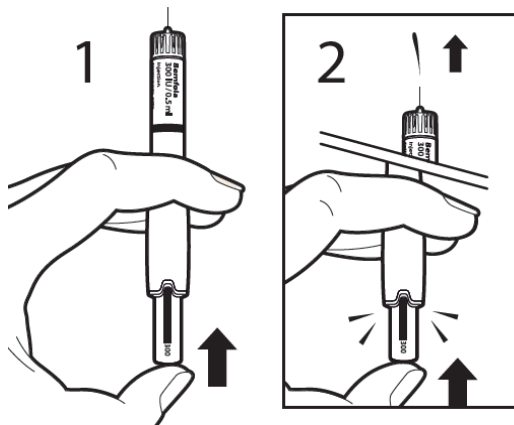
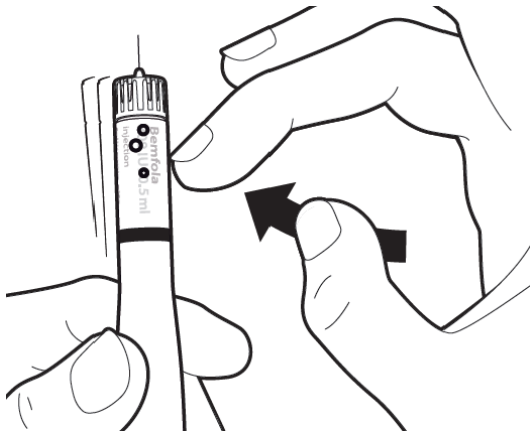


Enlevez le capuchon protecteur externe de l'aiguille **G**. Conservez-le, il vous sera nécessaire après l'injection.

Enlevez le capuchon protecteur interne de l'aiguille **F**.

Le capuchon externe permet de fixer l'aiguille sur le stylo. Le capuchon interne protège l'aiguille avant l'injection.

#### 4. Sélection de la dose



Après avoir retiré le capuchon protecteur

interne **F**, tenez le stylo de sorte que l'aiguille soit dirigée vers le haut. Tapotez doucement le stylo de façon à faire monter les grosses bulles d'air.

Tout en tenant le stylo, l'aiguille toujours pointée vers le haut, poussez le bouton poussoir jusqu'à ce que la barre d'activation avec la petite flèche disparaisse dans l'encoche. Quand la barre d'activation disparaît Vous pouvez entendre un click et une petite quantité de liquide peut sortir par l'aiguille (c'est normal), le stylo est prêt à l'emploi.

Si aucun liquide ne sort de l'aiguille, le stylo ne doit pas être utilisé.

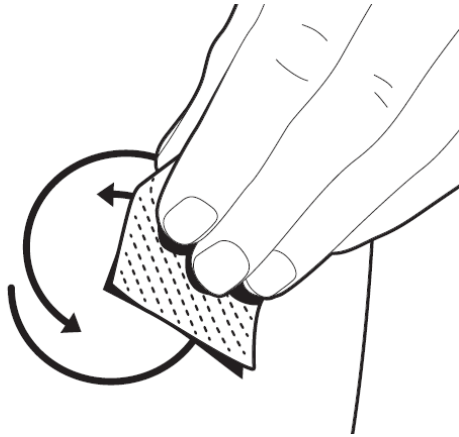
Tournez le bouton poussoir jusqu'à ce que la dose prescrite soit alignée avec l'encoche.

Note : Le stylo est maintenant prêt pour l'injection.

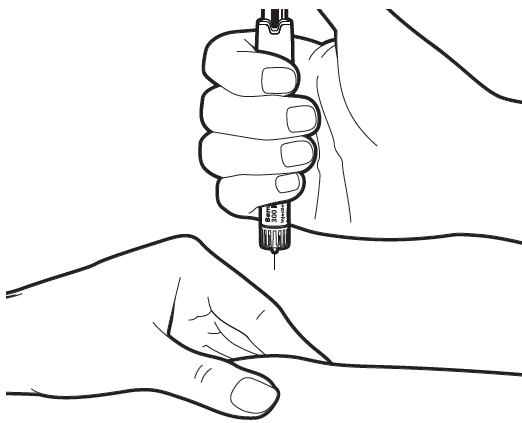
Attention : Ne pas appuyer sur le bouton poussoir à ce stade.

## 5. Injection de la dose

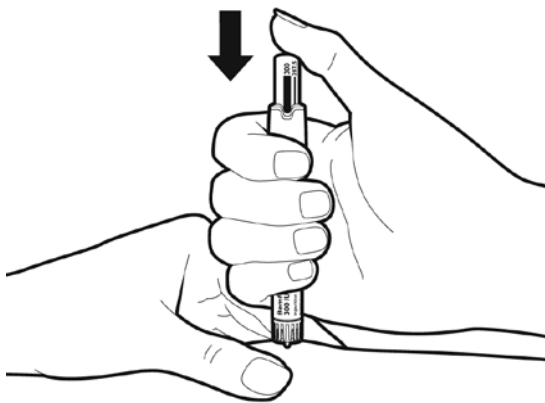
**A présent, vous êtes prêt à vous injecter immédiatement le médicament : votre médecin ou votre infirmier vous aura auparavant indiqué les endroits où faire l'injection (par exemple : le ventre, le devant des cuisses). Afin de limiter le risque d'irritation cutanée, choisissez chaque jour un site d'injection différent.**



D'un mouvement circulaire, nettoyer le site d'injection à l'aide de la lingette imbibée d'alcool.



Pincer légèrement la peau du site d'injection. Tenir le stylo à peu près perpendiculairement et, d'un mouvement régulier, enfoncez l'aiguille. Attention : Ne pas pousser le bouton poussoir pendant l'insertion de l'aiguille dans la peau.



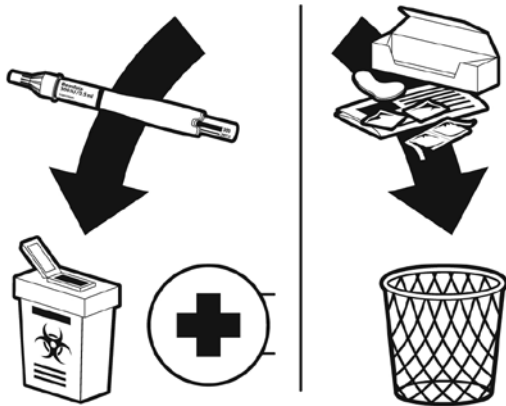
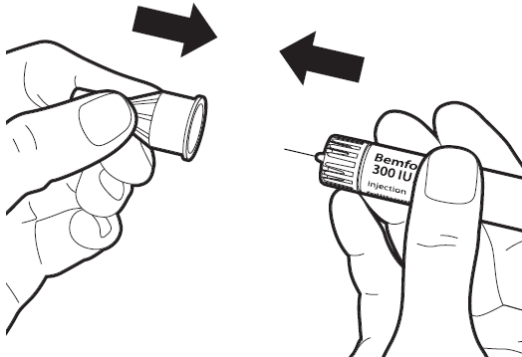
Appuyer lentement et de façon continue sur le bouton poussoir jusqu'à sa totale immobilisation et la disparition de la ligne de couleur qui précède la dose.

Ne retirer pas immédiatement l'aiguille. Attendez 5 secondes, avant de la retirer.

Après avoir retiré l'aiguille : nettoyez le site d'injection avec la lingette imbibée d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.

## 6. Après l'injection

Avec précaution, replacer le capuchon protecteur externe **G** de l'aiguille sur l'aiguille.



Jetez la boîte d'emballage, le capuchon protecteur interne de l'aiguille, la languette détachable, la lingette imbibée d'alcool et les instructions d'utilisation avec les ordures ménagères.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Le stylo usagé doit être jeté dans une boîte de type boîte à aiguille disponible en pharmacie et retourné à la pharmacie pour une élimination correcte. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus.