



GEDEON RICHTER



Keep it Simple: The rationale for a fixed dose of  
FSH during ovarian stimulation

**SIMPÓSIO GEDEON RICHTER**  
**XXXV JORNADAS INTERNACIONAIS**  
**de Estudos da Reprodução**



## XXXV Jornadas Internacionais de Estudos da Reprodução

# O racional para a dose fixa de FSH durante a estimulação do ovário

*A maioria dos folículos é perdida devido ao início do crescimento folicular, e depois por atresia, e não por atresia direta.*

O VidaMar Hotel, no Funchal, Madeira, foi o palco escolhido pela Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução (SPMR) para receber as XXXV Jornadas Internacionais de Estudos da Reprodução, que este ano decorreram entre os dias 13 e 14 de outubro. No âmbito destas jornadas, a Gedeon Richter organizou um simpósio que teve como tema: “Keeping it Simple: the rational for a fixed dose of FSH during ovarian stimulation”. Presidido pela Professora Doutora Teresa Almei-

da Santos, Presidente da SPMR e moderada pelo Dr. Sérgio Soares, diretor da clínica IVI Lisboa, especializada em procriação medicamente assistida. A sessão teve como palestrante convidado o Dr. Raj Mathur, MD FRCOG (*Fellow of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*), consultor de Ginecologia, responsável clínico de medicina reprodutiva, membro sénior honorário do Lecturer e especialista no St Mary’s Hospital, Manchester. Na sua intervenção, o Dr. Raj Mathur começou por

afirmar que “não existe nenhuma razão lógica nem evidência científica para aumentar a dose de FSH (Hormona Folículo-Estimulante) no decurso da estimulação do desenvolvimento folicular no ovário. Isto porque, explicou, os níveis de FSH levam alguns dias até alcançarem um estado estacionário “steady state”. E quando os níveis de FSH se encontram acima do limite, a taxa de crescimento do folículo é independente da concentração de FSH”. “A FSH não pode gerar “novos” fo-



### My message - 1

- There is no logical reason to increase the dose of FSH during ovarian stimulation, because
  - FSH levels take several days to reach steady state
  - Once FSH is above the threshold, rate of follicle growth is independent of the concentration of FSH
  - FSH cannot generate 'new' follicles where none exist
  - Clinical studies do not show any benefit of changing FSH dose during stimulation

lículos, quando eles não existem na mulher”, sublinhou o especialista. Mais importante, explicou o Dr. Raj Mathur, os estudos clínicos disponíveis não apontam para qualquer benefício resultante da alteração da dose de FSH no decurso da estimulação”.

A segunda mensagem que o médico deixou aos participantes das jornadas da SPMR foi a de que “reduzir a dose de FSH durante a estimulação tem um impacto limitado porque a Síndrome de Hiperestimulação Ovária (SHO) pode ainda assim ocorrer”, havendo outros métodos efetivos de prevenir esta condição”. Finalmente, salientou, as taxas de gravidez podem ser reduzidas, através da interrupção prolongada da administração de gonadotrofinas “coasting”.

“Na minha clínica, nós controlamos os níveis de FSH procurando sempre incentivar as pessoas a fazerem-no da forma mais correta. Mas quando entramos no campo da clínica médica e temos à nossa frente uma doente, tentamos sempre fazer alguma coisa para ajudá-la. É muito difícil dizer que não vou fazer nada. Agora, se percebermos o porquê de ser necessário agir assim, provavelmente ser-nos-á mais fácil lidar com as situações que nos surgem”.

Na sua intervenção, Raj Marthur recordou alguns princípios da embriologia e da foliculogénese. Desde logo, que esta deriva da evolução de uma pequena quantidade de células germinativas primordiais (CGPs) que surgem a partir da endoderme do saco vitelino, migrando para a crista gonadal, onde tem início o processo de mitose.

As Células somáticas cercam então a oogónia, formando folículos ovários primordiais (< 0.1mm). No início da vida fetal, uma série de divisões mitóticas produzem um número substancialmente grande de ovogónias. Aproxima-



Dr. Raj Mathur

*“Reduzir a dose de FSH durante a estimulação tem um impacto limitado.”*

*“Os estudos clínicos disponíveis não apontam para qualquer benefício resultante da alteração da dose de FSH no decurso da estimulação”*



volta dos 14 anos (880 folículos mensais), decrescendo a partir daí de forma gradual independentemente do número de folículos à nascença.

O Dr. Raj Mathur recordou ainda que o processo de formação, crescimento e maturação folicular, iniciando-se com a formação do folículo primordial e culminando com o estágio de folículo maduro, também chamado de folículo Graaf ou folículo dominante com potencial de ovulação demora cerca de um ano, até à fase pré-antral 300 dias, a antral 50 dias e a seleção e maturação 20 dias.

### Estágios de desenvolvimento folicular

Revisitado o processo de formação, crescimento e maturação folicular, o Dr. Raj Mathur brindou a audiência com uma revisão das diferentes fases da folliculogénese. São três os estádios de desenvolvimento, recordou: “primordial, primário, pré-antral e antral. O desenvolvimento de um folículo ovariano caracteriza-se pelo crescimento, desenvolvimento e maturação do ovócito primário; proliferação e diferenciação das células foliculares; formação da

damente sete milhões desses folículos terão sido criados ao fim de 20 semanas de gestação. Durante a infância, a maioria dos ovócitos torna-se atrésico; somente cerca de 180 mil estão presentes na puberdade, e cerca de 1000 na menopausa. Estes dados, explicou o especialista britânico, foram obtidos com recurso a estudos histológicos transversais. Em artigo publicado em 2010 na PLO One, os investigadores WH Wallace e TW Kelsey combinaram estes dados para criar um modelo de cálculo

da evolução do número de folículos, da conceção à menopausa.

### Depleção folicular ovariana

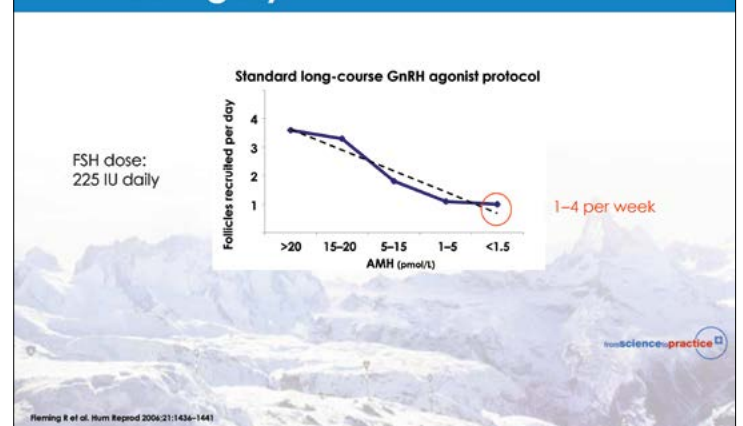
No Funchal, o Dr. Raj Mathur explicou ainda que a maioria dos folículos é perdida devido ao início do crescimento folicular, e depois por atresia, e não por atresia direta. De facto, apontou, “apenas cerca de 400 folículos se perdem devido à ovulação”.

O pico do recrutamento folicular (dependente de FSH) ocorre por

### My message - 2

- Reducing the dose of FSH during ovarian stimulation has only a limited role, because
  - OHSS can still occur
  - There are other effective methods of preventing OHSS
  - Pregnancy rates may be reduced by prolonged coasting

### Follicles recruited per day by AMH category

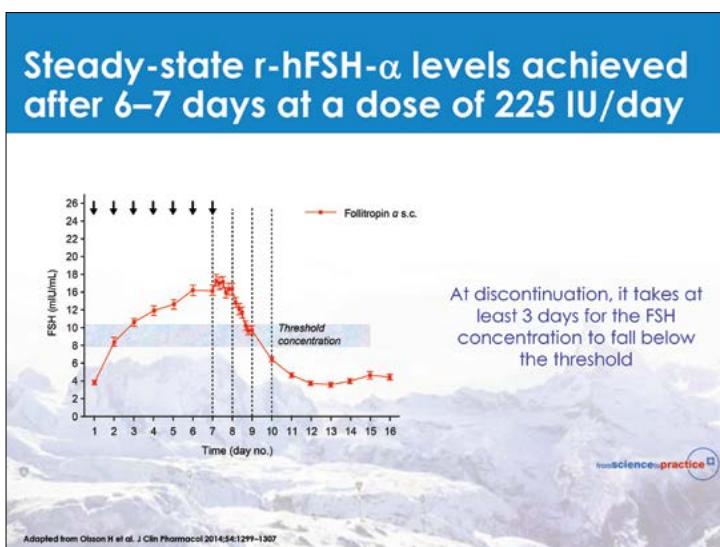




zona pelúcida e reorganização das células conjuntivas do estroma ovárica na teca folicular. A fase lútea ou luteínica é a terceira e última fase do ciclo menstrual (fase estrogénica --> fase da ovulação --> fase lútea) e começa

com a formação do corpo lúteo. Dura aproximadamente 12 a 16 dias, quando o corpo lúteo degrada-se (luteólise), ou mantém-se ativo (quando a mulher engravida), libertando grande quantidade de progesterona e uma

quantidade moderada de estrogénios, que irá manter a gestação até que a placenta assumira esse papel, entre a oitava e décima segunda semanas. Quando não há ovulação, segue-se a atresia folicular, que mais não



É, portanto, fácil de imaginar que, num contexto terapêutico onde mantenhemos um alto nível de FSH que esteja constantemente acima do limiar de estimulação, todos os folículos que forem razoavelmente sensíveis à FSH, se desenvolverão



é do que a degeneração ou involução dos folículos do ovário. No que consiste o “recrutamento folicular?”. O Dr. Raj Mathur explica: Trata-se de uma expressão que pode significar qual-

quer das seguintes situações: Estimulação dos folículos primordiais para que se desenvolvam (um processo que ocorre todos os dias na vida de uma mulher em idade fértil) ou o aparecimento de

uma *coorte* de pequenos (2-5 mm) folículos antrais, que ocorre na fase lútea tardia. O recrutamento inicial não é dependente da FSH e leva à formação do folículo antral inicial

### Fixed dose versus variable dose

- RCT of gonadotropin (gonal F) in long protocol comparing **fixed** dose based on CONSORT biomarkers (height, weight, FSH and AFC) and 'standard' dose of 150 IU, which could be **varied**
- No difference in poor response or clinical pregnancy rate

Variable	CONSORT	Standard
'Excessive' response	1	6
'Insufficient' response	9	5
Oocytes retrieved	10	11.8
Cryo embryos	2.2	2.6
OHSS	2 moderate	1 mild, 1 severe
Clinical pregnancy rate, %	36.1	35.5

Olivares F et al. Reprod Biomed Online 2011;30:248-257

### Addressing FSH dose-changing during stimulation

- Schats et al. 2000<sup>1</sup>
  - 496 patients (**age ~31 years**) randomised to fixed dose of 150 IU FSH (uFSH vs r-hFSH) with long GnRH agonist protocol
    - 29 (5.8%) **'needed' a dose reduction at Day 7**
    - 27 (5.4%) had a reduced response
- Hompes et al. 2008<sup>2</sup>
  - 595 patients (**age ~31 years**) modified to fixed dose of 150 IU uHMG or r-hFSH with long agonist (**dose adjusted upwards if poor response**)
    - 53 (8.9%) patients had a reduced response
    - 46 (7.7%) patients had a change in dose (due to poor or hyper-response)

**'We clearly feel the need to change the dose in some patients But outcomes show good clinical results where doses are fixed'**

1. Schats R et al. Hum Reprod 2000;15:1491-1497; 2. Hompes PG et al. Fertil Steril 2008;89:1485-1493

## Fixed dose of FSH

- Normal for registration trials of gonadotropins
- Bemfola Phase 3 trial vs Gonal F used fixed dose 150 iu in a long protocol (n=372)
- Dose decrease or coasting was allowed, but not increase
- Incidence of poor response 9.6%, cancellation 5.2% in Bemfola arm
- CONSORT studies (fixed-dose based on biomarkers) demonstrated adequate response with fixed dose follitropin alpha

a partir do folículo primordial. Posteriormente, o recrutamento cíclico, dependente da FSH, leva à formação do folículo dominante e ovulação. Os folículos não selecionados sofrem atresia, explicou.

Em seguida, o especialista explicou a variação dos níveis de FSH ao longo do ciclo: “quando estamos na fase lútea do ciclo menstrual, os níveis de FSH são baixos e qualquer folículo que desenvolva recetores de FSH vai sofrer atresia porque os níveis desta hormona estão demasiado baixos para que estes recetores possam ser estimulados. À medida que ocorre a fase lútea e inicia-se a menstruação, os valores de FSH disparam, ultrapassando o limiar de estimulação que permite que os folículos mais sensíveis à FSH sejam selecionados e se desenvolvam. Após esta seleção, os níveis da hormona voltam a descer, impedindo assim que as células menos sensíveis à FSH se desenvolvam”, salientou.

“É, portanto, fácil de imaginar que, num contexto terapêutico onde mantenhemos um alto nível de FSH que esteja constantemente acima do limiar de estimulação, todos os folículos que forem razoavelmente sensíveis à FSH, se desenvolverão” sublinhou o Dr. Raj Mathur.

## O que acontece a estes folículos que se desenvolvem?

Pelos estudos já realizados, parece existir duas populações distintas de folículos em todas as mulheres em idade fértil, prosseguiu o especialista. “Uma é uma população de folículos com recetores FSH no dia

do início da estimulação. Podemos identificar estes folículos porque são os que já estão desenvolvidos ao oitavo dia. Este número de folículos desenvolvidos ao oitavo dia, desce com o avançar da idade da mulher. A segunda população são folículos libertados da *pool* de folículos primordiais já durante a estimulação da FSH, sendo que estes vão desenvolver-se independentemente desta hormona. Estes novos folículos também vão diminuindo com a idade”, explicou o Dr. Raj Mathur. “Olhando agora para a influência da hormona anti-Mülleriana (HAM) - com altos níveis de HAM podemos recrutar até quatro novos folículos por dia, enquanto que com baixos níveis de HAM pode-se recrutar apenas 1 folículo por semana” prosseguiu.

## Tratamento Subcutâneo com FSH

O Dr. Raj Mathur prosseguiu, afirmando: “foi estudado que com uma dose diária de folitropina

“O tratamento, demora cerca de três dias para os níveis de FSH caírem abaixo do limiar.”

“Quando se acerta na dose inicial de FSH em tratamento de dose fixa, o tratamento torna-se simples.”



*“Em mulheres com uma baixa reserva ovárica, o limiar de estimulação é mais alto do que em mulheres com uma reserva ovárica normal. Isto tem implicações práticas porque teremos de administrar mais FSH às mulheres com baixa reserva ovárica”.*

α “FSH recombinante” de 225 Unidades Internacionais (UI’s), eram necessários três dias para ser ultrapassado o limiar de estimulação e entre seis e sete dias para atingir uma estimulação constante (*steady state*) de FSH”. “Mais ainda”, disse, “que este tratamento, demora cerca de três dias para os níveis de FSH caírem abaixo do limiar.”

“Em relação a este limiar de estimulação da FSH”, salientou o Dr. Raj Mathur, “uma questão importante que se coloca, é se este limiar será igual em todas as mulheres. Apenas um estudo de 2004 se debruça sobre esta questão de forma sistematizada. O artigo permite concluir que em mulheres com uma baixa reserva ovárica, o limiar de estimulação é mais alto do que em mulheres com uma reserva ovárica normal. Isto tem implicações práticas porque teremos de administrar mais FSH às mulheres com baixa reserva ovárica”.

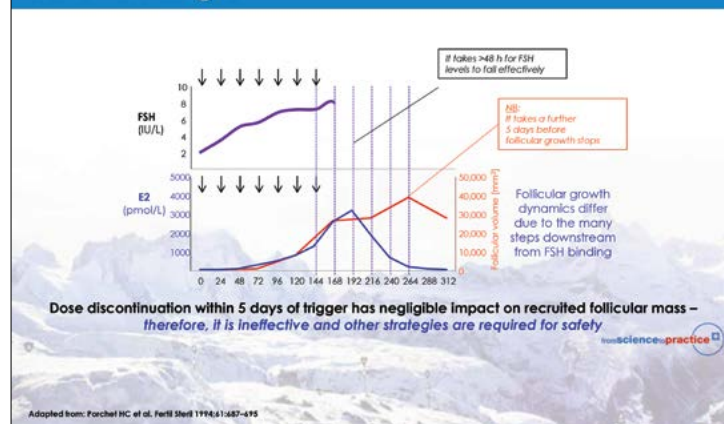
“Então o que acontece ao folículo quando iniciamos o tratamento controlado com FSH?”, perguntou o especialista britânico. A resposta, adiantou, “é que os folículos começam a crescer a cerca de 2 mm por dia, e há uma reposição da *pool* de folículos primordiais.

Observamos também que ao fim de sete dias já há vários folículos com mais de 8 mm”, para logo acrescentar: “É, no entanto, importante reter que o ritmo de crescimento dos folículos não está relacionado com os níveis de FSH, mas sim com o ritmo de metabolismo do próprio folículo”.

Outra questão colocada pelo orador foi a de saber o que acontece se se interromper a FSH ao sétimo dia. A resposta, apontou, vem “no mesmo artigo que referi há pouco, que utilizou FSH recombinante e onde é relatado que ao sétimo dia os folículos tinham

cerca de 12 mm. A administração de FSH foi suspensa ao sétimo dia e o crescimento do folículo continuou a um ritmo de 2 mm”. Segundo o Dr. Raj Mathur, “isto acontece não só porque os níveis da hormona ainda não baixaram do limiar, mas também porque os processos intracelulares de sinalização, que são desencadeados dentro das células pela hormona, demoram ainda algum tempo a deixarem de ter efeito. São estes folículos que virão a produzir, estes e outros, o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular)”, sublinhou.

## The dynamics of ovarian responses and dose changes



## Implications of FSH and response: pharmacodynamics – summary of dose changes

- **Dose modification**
  - Requires >2 days to influence circulating FSH concentrations
  - Fails to influence ovarian responses for a further 2 or 3 days
  - Fixed-dose programmes show equivalent results
- **Excess responders**
  - Dose reduction MAY NOT work
  - Other approaches have proven efficacy, eg Agonist Trigger and Freeze-all
- **Poor responders**
  - Requires an accurate starting dose determination
  - Which one?







*O melhor é parar o tratamento, para depois o recomeçar com uma dose fixa*

### Porquê usar uma dose fixa de FSH?

Uma questão para cuja resposta o Dr. Raj Mathur chamou à atenção o artigo CONSORT-2, que demonstra que, “ao manter uma dose fixa de FSH, existe uma resposta adequada do ovário. Os *outcomes* são todos positivos”, garantiu. Segundo o especialista, “quando se acerta na dose inicial de FSH em tratamento de dose fixa, o tratamento torna-se simples. Daí a importância de acertar logo na dose a administrar”, disse. “Isto é, contudo, difícil”, alertou. E porquê? Porque, explicou, “não sabemos

ainda qual é a dose máxima possível, mas estudos mostram que um tratamento com 225 UI tem resultados muito semelhantes a um tratamento com 300 UI. Quando uma mulher com baixa reserva ovárica não responde a uma alta dose de FSH o melhor é parar o tratamento, pois é pouco provável que ela venha a responder. Quando uma mulher não responde ao FSH, mas todos os seus restantes indicadores hormonais são normais, o melhor é parar o tratamento, para depois o recomeçar com uma dose fixa mais alta de FSH, pois essa mulher provavel-

mente já irá responder” explicou. Em outros estudos onde a dose de FSH foi alterada ao longo do tratamento, não foi mostrado nenhum benefício face à dose fixa, além de requerer protocolos de administração muito mais complexos. “Nós, enquanto médicos, temos alguma tendência a querer alterar doses de fármacos quando os utentes não respondem imediatamente ao tratamento mas, neste caso, o melhor é mesmo não alterar as doses. É necessário, no entanto, ter atenção aos sinais e sintomas da síndrome de hiperestimulação” concluiu o palestrante.

“Nós, enquanto médicos, temos alguma tendência a querer alterar doses de fármacos quando as utentes não respondem imediatamente ao tratamento mas, neste caso, o melhor é mesmo não alterar as doses.”

### Summary

- After daily s.c. r-hFSH- $\alpha$ , ‘steady-state’ concentrations reached after 4-5 days
- Lag time of ~4 days between FSH steady-state levels and observed effect
- Change of FSH dose during stimulation is common – without evidence of benefit
- Fixed-dose regimens have been demonstrated to be effective
- **When insufficient response in women with acceptable ovarian reserve: ovarian stimulation should be stopped and repeated with a higher fixed dose**



## “A dose variável não faz qualquer sentido”



Dr. Raj Mathur

*“Os estudos clínicos realizados nesta área mostram claramente que a dose fixa e a dose variável produzem efeitos terapêuticos semelhantes. Além disso, indicam também haver uma vantagem para a dose fixa na minimização de erros de dosagem e na segurança da utente.”*

### **Qual é a sua experiência com a utilização de FSH em dose fixa como indutor da ovulação?**

**Raj Mathur (RM)** - Já utilizo este método, em mulheres que vão ser submetidas a FIV, há mais de dois anos. Penso que esta abordagem funciona melhor não só em mulheres com uma reserva ovárica normal, mas também, ocasionalmente, em mulheres cuja reserva ovárica é tão baixa que as começamos a medicar com a dose máxima de FSH logo desde o início do tratamento. É um tratamento simples que reduz o risco de erros cometidos tanto pela utente como pelo médico.

### **Quais são os grupos de mulheres para os quais este tratamento está recomendado?**

**RM** - Mulheres com reserva ovárica “normal” e mulheres com reserva ovárica “muito baixa”.

### **O limiar de estimulação pela FSH é semelhante em todas as mulheres?**

**RM** - O limiar da FSH é mais elevado em mulheres com baixa reserva ovárica, daí haver necessidade de utilizar uma dose mais elevada de FSH nestas mulheres.

### **O que acontece ao folículo quando iniciamos o tratamento controlado com FSH?**

**RM** - Quando os níveis de FSH ultrapassam o limiar, os folículos que forem sensíveis a esta hormona começam o seu desenvolvimento. Este número depende de dois fatores: da

*pool* de folículos sensíveis já presentes e do número de folículos que se tornam sensíveis durante o ciclo de tratamentos.

### **Qual é a dose correta de FSH e como pode ser calculada?**

**RM** - A dose deve ser calculada com base em biomarcadores e em registos da resposta ovárica a tratamentos prévios, se tiverem existido. Tanto a HAM como a contagem de folículos antrais são biomarcadores válidos que se podem usar para calcular a dose.

### **Existe uma dose máxima?**

**RM** - Não há evidência científica que apoie uma dose diária de mais de 300 UI. Na prática, algumas clínicas utilizam doses de até 450 UI por dia, implicando um maior custo para as utentes sem qualquer evidência de que isto produza um melhor resultado. Simplesmente ainda não foram feitos estudos sobre estas doses elevadas.

### **Porquê a utilização de dose fixa e não de dose variável?**

**RM** - A dose variável não faz qualquer sentido do ponto de vista da fisiologia normal da hormona e da farmacocinética FSH. Os estudos clínicos feitos nesta área mostram claramente que a dose fixa e a dose variável produzem efeitos terapêuticos semelhantes. Além disso, indicam também haver uma vantagem para a dose fixa na minimização de erros de dosagem e na segurança da utente.

**Portanto, existe evidência clínica comparativa entre a dose fixa e a dose variável?**

**RM** - Existem poucos estudos que comparam a dose fixa com a dose variável *per se*. Contudo, os estudos com dose fixa mostram bons resultados. O estudo CONSORT, que teve bons resultados, usou doses de FSH calculadas usando vários biomarcadores. Neste estudo, após dar-se início à estimulação, apenas era permitido diminuir a dose, nunca aumentar.

**A diminuição da dose, ou *coasting*, foi permitida no CONSORT?**

**RM** - Sim e poderá eventualmente ter desempenhado algum papel. No entanto é necessário ter em conta que, devido à farmacocinética da FSH e ao tempo de latência entre a toma da FSH e a resposta folicular, pode demorar alguns dias até o efeito do fármaco ser sentido. Logo, o risco de Síndrome de Hiperestimulação do Ovário não é eliminado com a diminuição da dose. Existem outras medidas baseadas na evidência científica que o médico pode usar, tais como a utilização de Cabergolina, o congelamento de todos os embriões ou a utilização de um agonista da GnRH.

**Existe alguma situação em que deveria ser ponderado um aumento da dose de FSH?**

**RM** - Um aumento da dose só deve ser ponderado se a mulher não tiver resposta ovárica apesar de ter uma reserva ovárica normal. Isto indica que estaremos perante um caso



de má resposta de causa iatrogénica. Contudo, os efeitos de um aumento da dose só serão detetáveis após pelo menos quatro dias.

**O que se faz a uma mulher que não responde à FSH?**

**RM** - Depende da razão que se identifique como a causa da resposta pobre. Se a causa for uma baixa reserva ovárica, talvez seja adequado propor a opção da doação de óvulos. Se a reserva ovárica for normal é razoável assumirmos que a causa da má resposta é iatrogénica e tentar novamente com uma dose mais alta.

**Quais são as vantagens de Bemfola® da Gedeon Richter comparativamente a outras gonadotrofinas do mercado?**

**RM** - É muito fácil de usar e as mulheres gostam da facilidade que têm na administração. Além disso, reduz a probabi-

lidade de erro que existe em outros dispositivos nos quais, ao contrário deste, a mulher precisa de preparar o próprio fármaco.

**Já foram notificados de algum efeito secundário indesejado?**

**RM** - Tal como qualquer outra preparação de FSH, este fármaco acarreta riscos de causar Síndrome de Hiperestimulação do Ovário ou Gravidez Múltipla. Estamos a falar sobre medicamentos consideravelmente potentes, que apenas devem ser usados quando se pode garantir uma monitorização médica cuidada e bons níveis de informação da utente.

**O que acontece se interromper o tratamento com FSH?**

**RM** - Os níveis de FSH na circulação demoram cerca de 48h a diminuir. Os níveis de estradiol começam a diminuir após 72h.

Apesar disto, os folículos continuam a desenvolver-se até uma semana depois da última injeção de FSH.

**Qual acha que deveria ser o próximo desenvolvimento nesta área?**

**RM** - Gostava de ver fármacos que possam ser administrados pela via oral! Também seria importante que se formulassem novas preparações recombinantes de FSH e que fosse explorado o uso de outras hormonas que desencadeiem a maturação folicular, como a Quisepeptina.

**Acha que estamos próximos de conseguir atingir esse objetivo?**

**RM** - Tenho conhecimento, pela literatura existente que já estão a ser efetuados alguns estudos nesse sentido mas que ainda nenhum atingiu a fase clínica.

comparticipado 69%<sup>1</sup>

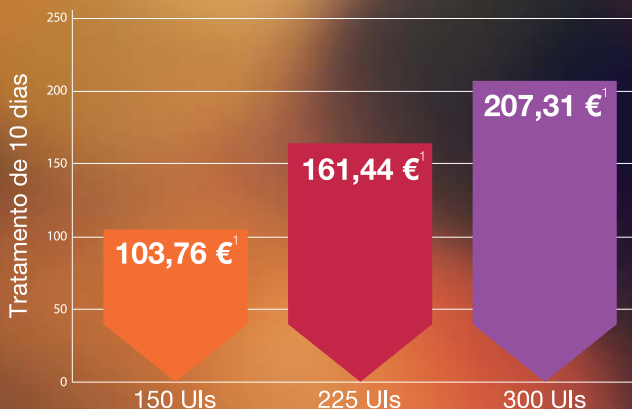
bemfola  
folitropina alfa

Poupança entre  
100€<sup>1</sup> e 200€<sup>1</sup>  
Maior acessibilidade

Dose fixa  
Uma caneta dia

Uso intuitivo<sup>2,3</sup>

# Comparação do custo de tratamento com administração de dose fixa diária vs. Folitropina-alfa de referência 150, 225 e 300 UIs



▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pedir-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. **NOME** Bemfola 75 UI/0,125 ml | 150 UI/0,25 ml | 225 UI/0,375 ml | 300 UI/0,50 ml | 450 UI/0,75 ml. Solução injetável em caneta pré-cheia. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada ml da solução contém 600 UI (equivalente a 44 microgramas) de folitropina alfa. **FORMA FARMACÉUTICA** Solução injetável em caneta pré-cheia (injetável). **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico, SOP) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno. Estimulação do desenvolvimento multifollicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA), tais como fertilização in vitro (FIV), transferência intrafalopiana de gametas (TIFG) e transferência intrafalopiana de zigotos (TIFZ). Bemfola em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é recomendado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH. Nos ensaios clínicos, estas doentes foram definidas por um nível sérico de LH endógena <1 2UI/L. Bemfola é indicado na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapéutica com Gonadotropina Coriónica humana (hCG). **POSOLOGIA** As doses recomendadas de folitropina alfa são as utilizadas com a FSH urinária. A avaliação clínica de folitropina alfa indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos presentemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinária. Não dispensa a consulta da versão integral do RCM aprovado. **MODO DE ADMINISTRAÇÃO** administração subcutânea. A autoadministração de Bemfola só deve ser efetuada por doentes que estão motivados, devidamente formados e que tenham acesso a aconselhamento especializado. Como Bemfola caneta pré-cheia com um cartucho de dose única se destina a ser utilizado para uma única injeção, devem ser dadas instruções claras aos doentes para evitar a utilização incorreta da apresentação de dose única. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; tumores do hipotálamo ou da hipófise; hipertrofia ou quistos dos ovários não causados pela síndrome do ovário poliquístico; hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida; carcinoma do útero, ovário ou mama. Não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como: insuficiência ovárica primária; malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez; tumores fibrosos do útero incompatíveis com a gravidez; insuficiência testicular primária. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Os doentes com porfiria ou história familiar de porfiria devem ser cuidadosamente monitorizados. Situações como hipotiroidismo, insuficiência da suprarenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas. Em casos graves de OHSS (Síndrome de Hiperestimulação Ovárica) pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Em mulheres submetidas à indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a concepção natural. A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em doentes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de RMA do que após concepção natural. Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica. Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, quer benignas quer malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. A prevalência de malformações congénitas após técnicas de RMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às concepções espontâneas. Em mulheres com doença tromboembólica atual ou recente, o tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Não dispensa a consulta da versão integral do RCM aprovado. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO** O uso concomitante de outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potenciar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de folitropina alfa necessária para provocar uma resposta ovárica adequada. Não foram relatadas outras interações medicamentosas clinicamente significativas durante a terapêutica com folitropina alfa. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas notificadas com mais frequência foram cefaleias, quistos dos ovários e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção). A OHSS foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é pouco frequente. A tromboembolia pode ocorrer muito raramente. Na mulher: Doenças do sistema imunitário-Muito raras: Exacerbção ou agravamento da asma. Doenças do sistema imunitário-Muito raras: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves (reações anafiláticas e choque). Doenças do sistema nervoso-Muito frequentes: Cefaleia. Vasculopatias-Muito raras: Tromboembolia. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino-Muito raras: Exacerbção ou agravamento da asma. Doenças gastrointestinais-Frequentes: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia. Doenças dos órgãos genitais e da mama-Muito frequentes: Quisto do ovário. Frequentes: OHSS ligeira ou moderada. Pouco frequentes: OHSS grave. Raros: Complicação de OHSS grave. Perturbações gerais e alterações no local de administração-Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção). Tratamento no homem: Doenças do sistema imunitário-Muito raras: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino-Muito raras: Exacerbção ou agravamento da asma. Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos-Frequentes: Acne. Doenças dos órgãos genitais e da mama-Frequentes: Ginecomastia, Varicocele. Perturbações gerais e alterações no local de administração-Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção). Exames complementares de diagnóstico-Frequentes: Ganho de peso. Não dispensa a consulta da versão integral do RCM aprovado. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** Setembro 2017. Medicamento Sujeito a Receita Médica, participado restrita-Alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. **TITULAR DA AIM** Gedeon Richter Plc. Entidade promotora: Gedeon Richter Portugal, S.A. Sede social: Edifício Central Office – Av. D. João II, nº45, Piso 4 C, 1990-084 – Lisboa. Contribuinte 509787606.

1. INFARMED <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento>. Acedido a 1/11/2017. Preço Bemfola® calculado para embalagem de 5 unidades de 150, 225 e 300 UIs e Gonal-F® para embalagem de 900 UI. Cálculo da comparação de tratamento de 10 dias baseado na administração dose diária de 150, 225 e 300 UIs. 2. Imthurn B, McVeigh E, Stiller R, et al. Evaluation of the use and handling of three different pen systems considered for *in vitro* fertilization treatment. Expert Opin Drug Deliv. 2014 Dec;11(12):1859-64. 3. Quintero LA, Merino VV, Bitaïne LF, et al. An evaluation by potential IVF/Donor Oocyte patients of the Use and Handling of the Bemfola® Pen compared with the Gonal-F® Pen and Purogen Pen®. Fertilidade Y Reproduccion Humana. 2016 Jul-Dec;33(3):42-51. 4. Regime excecional de comparticipação ao abrigo do Despacho n.º 10810/2009, de 22 de Abril, relativo à Procriação Medicamente Assistida.

Farmacovigilância: Telf.: (+351) 239 098 368 | [drugsafety.pt@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.pt@gedeonrichter.eu)  
Pedidos informação médica: Telf.: (+351) 239 098 368 | [medinfo.pt@gedeonrichter.eu](mailto:medinfo.pt@gedeonrichter.eu)

Gedeon Richter Portugal  
Edifício Central Office - Av. D. João II, nº 45, Piso 4 C - 1990-084 Lisboa  
Telf.: 210 994 124 - Fax: 210 993 685 - [richterpt@gedeonrichter.eu](mailto:richterpt@gedeonrichter.eu)

[www.gedeonrichter.pt](http://www.gedeonrichter.pt)



GEDeon RICHTER

Since 1901

GRPT\_122/11/17\_KEDP/DAN/PM