

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Bemfola 75 IU/0,125 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 600 IU (što odgovara 44 mikrograma) folitropina alfa\*. Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 75 IU (što odgovara 5,5 mikrograma) u 0,125 ml.

\* rekombinantni humani folikulostimulirajući hormon (r-hFSH), proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina.

pH otopine je 6,7 - 7,3.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika [engl. *polycystic ovarian syndrome*, PCOS]) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (engl. *in vitro fertilisation*, IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Folitropin alfa se u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) preporučuje za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH-a i FSH-a. U kliničkim ispitivanjima te su pacijentice definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l.

#### U odraslih muškaraca

- Folitropin alfa je indiciran za stimulaciju spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istodobnu terapiju humanim korionskim gonadotropinom (engl. *human Chorionic Gonadotropin*, hCG).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Pacijentima se mora dati točan broj brizgalica za njihovo liječenje te ih se mora podučiti kako pravilno primjenjivati tehnike ubrizgavanja lijeka.

### Doziranje

Navedene preporučene doze za folitropin alfa su one koje se inače koriste za urinarni FSH. Klinička procjena folitropina alfa upućuje na to da se njegove dnevne doze, režimi primjene i metode praćenja terapije ne bi trebali razlikovati od onih koji se trenutno koriste za pripravke koji sadrže urinarni FSH. Uputno je pridržavati se početnih doza koje su navedene u daljnjem tekstu.

Usporedna klinička ispitivanja pokazala su da su pacijenticama u prosjeku potrebne manje kumulativne doze i kraće trajanje terapije folitropinom alfa u usporedbi s urinarnim FSH-om. Stoga se smatra prikladnim davati manje ukupne doze folitropina alfa od doza koje se obično koriste za urinarni FSH, ne samo radi optimiziranja razvoja folikula, nego i radi umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika (vidjeti dio 5.1).

### Žene s anovulacijom (uključujući sindrom policističnih jajnika)

Folitropin alfa se može primjenjivati u obliku dnevnih injekcija. U pacijentica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana od početka menstrualnog ciklusa.

Uobičajeni režim započinje sa 75-150 IU FSH-a na dan te se povećava za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili još bolje 14 dana, po potrebi, kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i pretjerani odgovor. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji se procjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena. Najveća dnevna doza obično nije veća od 225 IU FSH-a. Ako nema povoljnog odgovora pacijentice nakon 4 tjedna od početka terapije, taj ciklus treba prekinuti i napraviti daljnju procjenu stanja pacijentice, nakon čega pacijentica može ponovno započeti terapiju većom početnom dozom od one u prekinutom ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor, potrebno je dati jednu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog humanog koriogonadotropina alfa (r-hCG) ili 5000 IU - 10 000 IU humanog korionskog gonadotropina 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

U slučaju pretjeranog odgovora, potrebno je obustaviti terapiju i ne primijeniti hCG (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

### Žene kod kojih se stimulira ovulacija za razvoj većeg broja folikula prije in vitro umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje.

Uobičajeni režim terapije za superovulaciju uključuje primjenu 150-225 IU folitropina alfa dnevno, počevši 2. ili 3. dana ciklusa. Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula (što se ocjenjuje praćenjem koncentracije estrogena u serumu i/ili pregledom ultrazvukom), a doza se prilagođava ovisno o odgovoru pacijentice, obično do maksimalno 450 IU na dan. Općenito se adekvatni razvoj folikula postiže prosječno 10. dana terapije (raspon je od 5 do 20 dana).

Jedna injekcija od 250 mikrograma rekombinantnog r-hCG-a ili 5000 IU do najviše 10 000 IU hCG-a daje se 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Uobičajena je primjena agonista ili antagonista hormona koji oslobađa gonadotropin (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) kako bi se negativnom povratnom spregom suprimirao porast endogenog LH-a i kontrolirala tonička razina LH-a. Prema uobičajenom protokolu, terapija folitropinom alfa započinje približno 2 tjedna nakon početka terapije agonistom, a oba se lijeka nastavljaju primjenjivati sve dok se ne postigne zadovoljavajući razvoj folikula. Primjerice, nakon dva tjedna primjene agonista započinje primjena 150-225 IU folitropina alfa tijekom prvih 7 dana. Nakon toga se doza prilagođava ovisno o odgovoru jajnika.

Sveukupno iskustvo s *in vitro* oplodnjom upućuje na to da stopa uspješnosti terapije općenito ostaje stabilna prilikom prva 4 pokušaja, a potom se postupno smanjuje.

#### Žene s anovulacijom kao posljedicom teškog nedostatka LH-a i FSH-a.

Kod žena s nedostatkom LH-a i FSH-a (hipogonadotropni hipogonadizam), cilj terapije folitropinom alfa u kombinaciji s lutropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se osloboditi oocit nakon primjene humanog korionskog gonadotropina (hCG). Folitropin alfa treba primjenjivati u obliku dnevnih injekcija istodobno s lutropinom alfa. Budući da ove pacijentice pate od amenoreje i imaju slabo lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75-150 IU FSH-a. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU. Pribavljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju s 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 - 10 000 IU hCG-a 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa i lutropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije.

Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma potrebno je obustaviti terapiju i prestati primjenjivati hCG. Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu dozom FSH-a koja je manja u odnosu na prethodni ciklus.

#### Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Folitropin alfa treba primjenjivati u dozi od 150 IU tri puta tjedno, istodobno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ako nakon tog razdoblja pacijent ne odgovara na terapiju, navedena se kombinacija lijekova može nastaviti primjenjivati; dosadašnje kliničko iskustvo upućuje na to da je za postizanje spermatogeneze ponekad potrebna terapija koja traje najmanje 18 mjeseci.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Nema relevantne primjene folitropina alfa u starijoj populaciji. Sigurnost i učinkovitost folitropina alfa u pacijenata starije dobi nisu ustanovljene.

##### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika folitropina alfa u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

##### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene folitropina alfa u pedijatrijskoj populaciji.

##### Način primjene

Bemfola je namijenjena potkožnoj primjeni. Prvu injekciju lijeka Bemfola treba primijeniti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka Bemfola preporučuje se samo kod pacijenata koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je napunjena brizgalica s jednodoznim uloškom lijeka Bemfola namijenjena samo za jednu injekciju, pacijentima se moraju dati jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena jednodozne formulacije.

Za upute o primjeni napunjenom brizgalicom vidjeti dio 6.6 i Uputu o lijeku.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu uzrokovane sindromom policističnih jajnika
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Folitropin alfa snažna je gonadotropna tvar sposobna izazvati blage do teške nuspojave i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih djelatnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena, sigurna i učinkovita primjena folitropina alfa iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom, samostalno ili po mogućnosti u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među pacijentima mogu postojati razlike u odgovoru na FSH, pri čemu je kod nekih pacijenata moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak pretjeran odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

#### Porfirija

Pacijente koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja folitropinom alfa. Pogoršanje ili prva pojava te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

#### Liječenje žena

Prije početka terapije mora se detaljno istražiti razlog neplodnosti para i moraju se ocijeniti pretpostavljene kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li pacijentice od hipotireoze, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde ili hiperprolaktinemije te primijeniti odgovarajuće liječenje.

Pacijentice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija za anovulatornu neplodnost ili zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute oplodnje, mogu doživjeti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučene doze i režima primjene folitropina alfa te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju takvih pojava. Da bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na folitropin alfa kada se on primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU.

Nisu izravno uspoređene terapija folitropinom alfa/LH-om i terapija humanim menopausalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe utemeljene na dosadašnjim podacima ukazuju na to da je stopa ovulacije postignuta kombinacijom folitropina alfa/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

#### Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određen stupanj povećanja jajnika očekivan je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

Za razliku od nekompliciranog povećanja jajnika, OHSS je medicinsko stanje koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu spolnih steroidnih hormona u serumu i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj, a rijetko i u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, veliko povećanje jajnika, povećanje tjelesne težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijski događaji poput plućne embolije, ishemijskog moždanog udara ili infarkta miokarda.

Neovisni faktori rizika za razvoj OHSS-a uključuju sindrom policističnih jajnika, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (npr. > 900 pg/ml ili > 3 300 pmol/l tijekom anovulacije; > 3 000 pg/ml ili > 11 000 pmol/l tijekom medicinski potpomognute oplodnje) i velik broj folikula jajnika u razvoju (npr. > 3 folikula promjera  $\geq$  14 mm tijekom anovulacije;  $\geq$  20 folikula promjera  $\geq$  12 mm tijekom medicinski potpomognute oplodnje).

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene folitropina alfa minimizira se rizik od hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Preporučuje se praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima razine estradiola za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju na to da hCG ima ključnu ulogu u poticanju OHSS-a i da taj sindrom može postati teži te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi hiperstimulacije jajnika, kao što su razina estradiola u serumu > 5 500 pg/ml ili > 20 200 pmol/l i/ili  $\geq$  40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak primjene hCG-a, a pacijentica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati mehaničke metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može napredovati brzo (unutar 24 sata) ili tijekom nekoliko dana te prerasti u ozbiljno medicinsko stanje. Najčešće se javlja nakon prekida hormonskog liječenja i doseže maksimum približno 7 - 10 dana nakon liječenja. Pacijentice stoga treba pratiti najmanje dva tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute oplodnje, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti (ako još traje), a pacijenticu hospitalizirati i započeti odgovarajuću terapiju.

#### Višeploidne trudnoće

U pacijentica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća,

potpogotovo ona s velikim brojem plodova, nosi povećan rizik od neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se minimizirao rizik od višeplođnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik od višeplođne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje prvenstveno je povezan s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i dobi pacijentice.

Prije početka terapije, pacijentice treba upozoriti na potencijalan rizik od rođenja većeg broja djece.

#### Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće veća je u pacijentica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za poticanje ovulacije ili za metode medicinski potpomognute oplodnje u odnosu na prirodno začeće.

#### Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku od ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem ili uz pomoć terapije za neplodnost. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

#### Neoplazme u reproduktivnom sustavu

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, kako benignima tako i malignima, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima rizik od razvoja ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

#### Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute oplodnje može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u značajkama roditelja (na primjer: dob majke, značajke sperme) i višeplođnih trudnoća.

#### Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U tih žena dobrobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, treba imati na umu da trudnoća sama po sebi, baš kao i OHSS, također nosi povećan rizik od tromboembolijskih događaja.

#### Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH-a znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi pacijenti ne reagiraju na terapiju folitropinom alfa/hCG-om. Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor.

Preporučuje se analizirati sjeme 4 - 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio ocjene odgovora na terapiju.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena folitropina alfa s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok istodobna primjena agonista ili antagonista GnRH-a u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati dozu folitropina alfa potrebnu za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji između lijekova za vrijeme primjene folitropina alfa.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje folitropina alfa tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnica (manje od 300 ishoda trudnoća) ne pokazuju malformacijski učinak ni fetalnu/neonatalnu toksičnost folitropina alfa.

U ispitivanjima na životinjama nije primijećen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3). U slučaju primjene za vrijeme trudnoće, ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak folitropina alfa.

### Dojenje

Folitropin alfa nije indiciran za vrijeme dojenja.

### Plodnost

Folitropin alfa je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da folitropin alfa neće utjecati ili da će zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blag ili umjeren sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS), koji treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS je manje čest (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

### Popis nuspojava

Nuspojave su navedene pod kategorijom učestalosti koristeći sljedeću konvenciju :

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

### Liječenje žena

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja



### Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: tromboembolija (i povezana ili nepovezana s OHSS om)

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

### Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u abdomenu, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: ciste na jajnicima

Često: blagi ili umjereni OHSS (uključujući pridružene simptome)

Manje često: teški OHSS (uključujući i pridružene simptome) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: komplikacije teškog OHSS-a

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Liječenje muškaraca

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: akne

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: ginekomastija, varikokela

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Pretrage

Često: povećanje tjelesne težine

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja folitropinom alfa nisu poznati, no ipak postoji mogućnost pojave OHSS-a (vidjeti dio 4.4).

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Bemfola je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

##### Farmakodinamički učinci

U žena je najvažniji učinak koji proizlazi iz parenteralne primjene FSH-a razvoj zrelih Graafovih folikula. U žena s anovulacijom, cilj terapije folitropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se nakon primjene hCG-a osloboditi jajna stanica.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim su ispitivanjima pacijentice s teškim nedostatkom FSH-a i LH-a definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH-a provedenih u različitim laboratorijima.

Klinička ispitivanja koja su uspoređivala r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu 1 ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je folitropin alfa učinkovitiji od urinarnog FSH-a u smislu manje ukupne doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za poticanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje, folitropin alfa je pri manjoj ukupnoj dozi i uz kraće trajanje terapije nego kod urinarnog FSH rezultirao većim brojem dobivenih oocita u usporedbi s urinarnim FSH-om.

Tablica 1: Rezultati ispitivanja GF 8407 (randomizirano ispitivanje s usporednim skupinama koja je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost folitropina alfa s onima urinarnog FSH-a pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	folitropin alfa (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju primjenom FSH-a	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupan broj potrebnih doza FSH-a (broj ampula FSH-a od 75 IU )	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između dvije grupe bile su statistički značajne (p<0,05) za sve navedene kriterije.

### Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH-a, primjena folitropina alfa istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine uz početni poluvijek od približno 2 sata te se eliminira iz tijela uz terminalni poluvijek od približno 1 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 l, a ukupni klirens 0,6 l/sat. Jedna osmina doze folitropina alfa izlučuje se u mokraću.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 70%. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 - 4 dana. U žena sa supresijom lučenja endogenog gonadotropina, pokazalo se da folitropin alfa ipak učinkovito stimulira razvoj folikula i steroidogenezu, unatoč nemjerljivim razinama LH-a.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti osim onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa ( $\geq 40$  IU/kg na dan) tijekom duljih razdoblja dokazano je smanjenje plodnosti.

Primjena visokih doza ( $\geq 5$  IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No, budući da folitropin alfa nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničen klinički značaj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

poloksamer 188  
saharoza  
metionin  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
fosfatna kiselina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.  
Lijek se mora injicirati odmah nakon otvaranja.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se može izvaditi i čuvati izvan hladnjaka do 3 mjeseca na 25°C ili ispod 25°C, bez ponovnog odlaganja u hladnjak. Lijek se mora zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1,5 ml uložak (staklo tipa I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim sigurnosnim zatvaračem iznutra obloženim s gumom, sastavljen u napunjenu brizgalicu.

Svaki uložak sadrži 0,125 ml otopine za injekcije.

Veličine pakiranja: 1, 5 i 10 napunjenih brizgalica, uključujući jednu iglu za jednokratnu upotrebu i jastučić od vate natopljen alkoholom po brizgalici. Jedna igla i jedan jastučić od vate natopljen alkoholom, za uporabu kod primjene brizgalicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Bemfola 75 IU/0,125 ml (5,5 mikrograma/0,125 ml) je izrađena tako da ne dopušta uklanjanje uloška.

Iskorištene brizgalica i igla moraju se odložiti u otpad odmah nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute o primjeni napunjene brizgalice potražite u uputi o lijeku.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27.03.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

B[MI]emfola 150 IU/0,25 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 600 IU (što odgovara 44 mikrograma) folitropina alfa\*. Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 150 IU (što odgovara 11 mikrograma) u 0,25 ml.

\* rekombinantni humani folikulostimulirajući hormon (r-hFSH), proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina.

pH otopine je 6,7 - 7,3.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika [engl. *polycystic ovarian syndrome*, PCOS]) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (engl. *in vitro fertilisation*, IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Folitropin alfa se u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) preporučuje za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH-a i FSH-a. U kliničkim ispitivanjima te su pacijentice definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l.

#### U odraslih muškaraca

- Folitropin alfa je indiciran za stimulaciju spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istodobnu terapiju humanim korionskim gonadotropinom (engl. *human Chorionic Gonadotropin*, hCG).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Pacijentima se mora dati točan broj brizgalica za njihovo liječenje te ih se mora podučiti kako pravilno primjenjivati tehnike ubrizgavanja lijeka.

### Doziranje

Navedene preporučene doze za folitropin alfa su one koje se inače koriste za urinarni FSH. Klinička procjena folitropina alfa upućuje na to da se njegove dnevne doze, režimi primjene i metode praćenja terapije ne bi trebali razlikovati od onih koji se trenutno koriste za pripravke koji sadrže urinarni FSH. Uputno je pridržavati se početnih doza koje su navedene u daljnjem tekstu.

Usporedna klinička ispitivanja pokazala su da su pacijenticama u prosjeku potrebne manje kumulativne doze i kraće trajanje terapije folitropinom alfa u usporedbi s urinarnim FSH-om. Stoga se smatra prikladnim davati manje ukupne doze folitropina alfa od doza koje se obično koriste za urinarni FSH, ne samo radi optimiziranja razvoja folikula, nego i radi umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika (vidjeti dio 5.1).

### Žene s anovulacijom (uključujući sindrom policističnih jajnika)

Folitropin alfa se može primjenjivati u obliku dnevnih injekcija. U pacijentica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana od početka menstrualnog ciklusa.

Uobičajeni režim započinje sa 75-150 IU FSH-a na dan te se povećava za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili još bolje 14 dana, po potrebi, kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i pretjerani odgovor. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji se procjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena. Najveća dnevna doza obično nije veća od 225 IU FSH-a. Ako nema povoljnog odgovora pacijentice nakon 4 tjedna od početka terapije, taj ciklus treba prekinuti i napraviti daljnju procjenu stanja pacijentice, nakon čega pacijentica može ponovno započeti terapiju većom početnom dozom od one u prekinutom ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor, potrebno je dati jednu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog humanog koriogonadotropina alfa (r-hCG) ili 5000 IU - 10 000 IU humanog korionskog gonadotropina 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

U slučaju pretjeranog odgovora, potrebno je obustaviti terapiju i ne primijeniti hCG (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

### Žene kod kojih se stimulira ovulacija za razvoj većeg broja folikula prije in vitro umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje.

Uobičajeni režim terapije za superovulaciju uključuje primjenu 150-225 IU folitropina alfa dnevno, počevši 2. ili 3. dana ciklusa. Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula (što se ocjenjuje praćenjem koncentracije estrogena u serumu i/ili pregledom ultrazvukom), a doza se prilagođava ovisno o odgovoru pacijentice, obično do maksimalno 450 IU na dan. Općenito se adekvatni razvoj folikula postiže prosječno 10. dana terapije (raspon je od 5 do 20 dana).

Jedna injekcija od 250 mikrograma rekombinantnog r-hCG-a ili 5000 IU do najviše 10 000 IU hCG-a daje se 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Uobičajena je primjena agonista ili antagonista hormona koji oslobađa gonadotropin (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) kako bi se negativnom povratnom spregom suprimirao porast endogenog LH-a i kontrolirala tonička razina LH-a. Prema uobičajenom protokolu, terapija folitropinom alfa započinje približno 2 tjedna nakon početka terapije agonistom, a oba se lijeka nastavljaju primjenjivati sve dok se ne postigne zadovoljavajući razvoj folikula. Primjerice, nakon dva

tjedna primjene agonista započinje primjena 150-225 IU folitropina alfa tijekom prvih 7 dana. Nakon toga se doza prilagođava ovisno o odgovoru jajnika.

Sveukupno iskustvo s *in vitro* oplodnjom upućuje na to da stopa uspješnosti terapije općenito ostaje stabilna prilikom prvih 4 pokušaja, a potom se postupno smanjuje.

#### Žene s anovulacijom kao posljedicom teškog nedostatka LH-a i FSH-a.

Kod žena s nedostatkom LH-a i FSH-a (hipogonadotropni hipogonadizam), cilj terapije folitropinom alfa u kombinaciji s lutropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se osloboditi oocit nakon primjene humanog korionskog gonadotropina (hCG). Folitropin alfa treba primjenjivati u obliku dnevnih injekcija istodobno s lutropinom alfa. Budući da ove pacijentice pate od amenoreje i imaju slabo lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75-150 IU FSH-a. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU. Pripadljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju s 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 - 10 000 IU hCG-a 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa i lutropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije.

Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze budući da manjak tvori s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma potrebno je obustaviti terapiju i prestati primjenjivati hCG. Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu dozom FSH-a koja je manja u odnosu na prethodni ciklus.

#### Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Folitropin alfa treba primjenjivati u dozi od 150 IU tri puta tjedno, istodobno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ako nakon tog razdoblja pacijent ne odgovara na terapiju, navedena se kombinacija lijekova može nastaviti primjenjivati; dosadašnje kliničko iskustvo upućuje na to da je za postizanje spermatogeneze ponekad potrebna terapija koja traje najmanje 18 mjeseci.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Nema relevantne primjene folitropina alfa u starijoj populaciji. Sigurnost i učinkovitost folitropina alfa u pacijenata starije dobi nisu ustanovljene.



### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika folitropina alfa u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene folitropina alfa u pedijatrijskoj populaciji.

### Način primjene

Bemfola je namijenjena potkožnoj primjeni. Prvu injekciju lijeka Bemfola treba primijeniti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka Bemfola preporučuje se samo kod pacijenata koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je napunjena brizgalica s jednodoznim uloškom lijeka Bemfola namijenjena samo za jednu injekciju, pacijentima se moraju dati jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena jednodozne formulacije.

Za upute o primjeni napunjenom brizgalicom vidjeti dio 6.6 i Uputu o lijeku.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu uzrokovane sindromom policističnih jajnika
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Folitropin alfa snažna je gonadotropna tvar sposobna izazvati blage do teške nuspojave i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih djelatnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena, sigurna i učinkovita primjena folitropina alfa iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom, samostalno ili po mogućnosti u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među pacijentima mogu postojati razlike u odgovoru na FSH, pri čemu je kod nekih pacijenata moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak pretjeran odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

### Porfirija

Pacijente koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja folitropinom alfa. Pogoršanje ili prva pojava te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

### Liječenje žena

Prije početka terapije mora se detaljno istražiti razlog neplodnosti para i moraju se ocijeniti pretpostavljene kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li pacijentice od hipotireoze, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde ili hiperprolaktinemije te primijeniti odgovarajuće liječenje.

Pacijentice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija za anovulatornu neplodnost ili zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute oplodnje, mogu doživjeti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučene doze i režima primjene folitropina alfa te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju takvih pojava. Da bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na folitropin alfa kada se on primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU.

Nisu izravno uspoređene terapija folitropinom alfa/LH-om i terapija humanim menopausalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe utemeljene na dosadašnjim podacima ukazuju na to da je stopa ovulacije postignuta kombinacijom folitropina alfa/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

### Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određen stupanj povećanja jajnika očekivan je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

Za razliku od nekompliciranog povećanja jajnika, OHSS je medicinsko stanje koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu spolnih steroidnih hormona u serumu i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj, a rijetko i u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, veliko povećanje jajnika, povećanje tjelesne težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijski događaji poput plućne embolije, ishemijskog moždanog udara ili infarkta miokarda.

Neovisni faktori rizika za razvoj OHSS-a uključuju sindrom policističnih jajnika, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (npr. > 900 pg/ml ili > 3 300 pmol/l tijekom anovulacije; > 3 000 pg/ml ili > 11 000 pmol/l tijekom medicinski potpomognute oplodnje) i velik broj folikula jajnika u razvoju (npr. > 3 folikula promjera  $\geq$  14 mm tijekom anovulacije;  $\geq$  20 folikula promjera  $\geq$  12 mm tijekom medicinski potpomognute oplodnje).

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene folitropina alfa minimizira se rizik od hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Preporučuje se praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima razine estradiola za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju na to da hCG ima ključnu ulogu u poticanju OHSS-a i da taj sindrom može postati teži te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi hiperstimulacije jajnika, kao što su razina estradiola u serumu > 5 500 pg/ml ili > 20 200 pmol/l i/ili  $\geq$  40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak primjene hCG-a, a pacijentica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati mehaničke metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može napredovati brzo (unutar 24 sata) ili tijekom nekoliko dana te prerasti u ozbiljno medicinsko stanje. Najčešće se

javlja nakon prekida hormonskog liječenja i doseže maksimum približno 7 - 10 dana nakon liječenja. Pacijentice stoga treba pratiti najmanje dva tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute oplodnje, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti (ako još traje), a pacijenticu hospitalizirati i započeti odgovarajuću terapiju.

#### Višeploidne trudnoće

U pacijentica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, nosi povećan rizik od neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se minimizirao rizik od višeploidnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik od višeploidne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje prvenstveno je povezan s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i dobi pacijentice.

Prije početka terapije, pacijentice treba upozoriti na potencijalan rizik od rođenja većeg broja djece.

#### Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće veća je u pacijentica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za poticanje ovulacije ili za metode medicinski potpomognute oplodnje u odnosu na prirodno začeće.

#### Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku od ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem ili uz pomoć terapije za neplodnost. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

#### Neoplazme u reproduktivnom sustavu

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, kako benignima tako i malignima, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima rizik od razvoja ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

#### Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute oplodnje može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u značajkama roditelja (na primjer: dob majke, značajke sperme) i višeploidnih trudnoća.

#### Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U tih žena dobrobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, treba imati na umu da trudnoća sama po sebi, baš kao i OHSS, također nosi povećan rizik od tromboembolijskih događaja.

#### Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH-a znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi pacijenti ne reagiraju na terapiju folitropinom alfa/hCG-om. Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor.

Preporučuje se analizirati sjeme 4 - 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio ocjene odgovora na terapiju.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena folitropina alfa s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok istodobna primjena agonista ili antagonista GnRH-a u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati dozu folitropina alfa potrebnu za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji između lijekova za vrijeme primjene folitropina alfa.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje folitropina alfa tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnica (manje od 300 ishoda trudnoća) ne pokazuju malformacijski učinak ni fetalnu/neonatalnu toksičnost folitropina alfa.

U ispitivanjima na životinjama nije primijećen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3). U slučaju primjene za vrijeme trudnoće, ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak folitropina alfa.

#### Dojenje

Folitropin alfa nije indiciran za vrijeme dojenja.

#### Plodnost

Folitropin alfa je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Očekuje se da folitropin alfa neće utjecati ili da će zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blag ili umjeren sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS), koji treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS je manje čest (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

#### Popis nuspojava

Nuspojave su navedene pod kategorijom učestalosti koristeći sljedeću konvenciju :

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

### Liječenje žena

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

#### Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: tromboembolija (i povezana ili nepovezana s OHSS-om)

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u abdomenu, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: ciste na jajnicima

Često: blagi ili umjereni OHSS (uključujući pridružene simptome)

Manje često: teški OHSS (uključujući i pridružene simptome) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: komplikacije teškog OHSS-a

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Liječenje muškaraca

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Akne

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Ginekomastija, varikokela

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Pretrage

Često: povećanje tjelesne težine

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Učinci predoziranja folitropinom alfa nisu poznati, no ipak postoji mogućnost pojave OHSS-a (vidjeti dio 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Bemfola je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodinamički učinci

U žena je najvažniji učinak koji proizlazi iz parenteralne primjene FSH-a razvoj zrelih Graafovih folikula. U žena s anovulacijom, cilj terapije folitropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se nakon primjene hCG-a osloboditi jajna stanica.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim su ispitivanjima pacijentice s teškim nedostatkom FSH-a i LH-a definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH-a provedenih u različitim laboratorijima.

Klinička ispitivanja koja su uspoređivala r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu 1 ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je folitropin alfa učinkovitiji od urinarnog FSH-a u smislu manje ukupne doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za poticanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje, folitropin alfa je pri manjoj ukupnoj dozi i uz kraće trajanje terapije nego kod urinarnog FSH rezultirao većim brojem dobivenih oocita u usporedbi s urinarnim FSH-om.

Tablica 1: Rezultati ispitivanja GF 8407 (randomizirano ispitivanje s usporednim skupinama koja je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost folitropina alfa s onima urinarnog FSH-a pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	folitropin alfa (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju primjenom FSH-a	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupan broj potrebnih doza FSH-a (broj ampula FSH-a od 75 IU )	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između dvije grupe bile su statistički značajne ( $p < 0,05$ ) za sve navedene kriterije.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH-a, primjena folitropina alfa istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine uz početni poluvijek od približno 2 sata te se eliminira iz tijela uz terminalni poluvijek od približno 1 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 l, a ukupni klirens 0,6 l/sat. Jedna osmina doze folitropina alfa izlučuje se u mokraću.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 70%. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 - 4 dana. U žena sa supresijom lučenja endogenog gonadotropina, pokazalo se da folitropin alfa ipak učinkovito stimulira razvoj folikula i steroidogenezu, unatoč nemjerljivim razinama LH-a.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti osim onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa ( $\geq 40$  IU/kg na dan) tijekom duljih razdoblja dokazano je smanjenje plodnosti.

Primjena visokih doza ( $\geq 5$  IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No, budući da folitropin alfa nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničen klinički značaj.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

poloksamer 188  
saharoza

metionin  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
fosfatna kiselina  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.  
Lijek se mora injicirati odmah nakon otvaranja.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se može izvaditi i čuvati izvan hladnjaka do 3 mjeseca na 25°C ili ispod 25°C, bez ponovnog odlaganja u hladnjak. Lijek se mora zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1,5 ml uložak (staklo tipa I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim sigurnosnim zatvaračem iznutra obloženim s gumom, sastavljen u napunjenu brizgalicu.

Svaki uložak sadrži 0,25 ml otopine za injekcije.

Veličine pakiranja: 1, 5 i 10 napunjenih brizgalica, uključujući jednu iglu za jednokratnu upotrebu i jastučić od vate natopljen alkoholom po brizgalici. Jedna igla i jedan jastučić od vate natopljen alkoholom, za uporabu kod primjene brizgalicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Bemfola 150 IU/0,25 ml (11 mikrograma/0,25 ml) je izrađena tako da ne dopušta uklanjanje uložka.

Iskorištene brizgalice i igla moraju se odložiti u otpad odmah nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute o primjeni napunjene brizgalice potražite u uputama o lijeku.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta



Mađarska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/909/002

EU/1/13/909/008

EU/1/13/909/009

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27.03.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

B[MI2]emfola 225 IU/0,375 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 600 IU (što odgovara 44 mikrograma) folitropina alfa\*. Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 225 IU (što odgovara 16,5 mikrograma) u 0,375 ml.

\* rekombinantni humani folikulostimulirajući hormon (r-hFSH), proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina.

pH otopine je 6,7 - 7,3.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika [engl. *polycystic ovarian syndrome*, PCOS]) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (engl. *in vitro fertilisation*, IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Folitropin alfa se u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) preporučuje za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH-a i FSH-a. U kliničkim ispitivanjima te su pacijentice definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l.

#### U odraslih muškaraca

- Folitropin alfa je indiciran za stimulaciju spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istodobnu terapiju humanim korionskim gonadotropinom (engl. *human Chorionic Gonadotropin*, hCG).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Pacijentima se mora dati točan broj brizgalica za njihovo liječenje te ih se mora podučiti kako pravilno primjenjivati tehnike ubrizgavanja lijeka.

### Doziranje

Navedene preporučene doze za folitropin alfa su one koje se inače koriste za urinarni FSH. Klinička procjena folitropina alfa upućuje na to da se njegove dnevne doze, režimi primjene i metode praćenja terapije ne bi trebali razlikovati od onih koji se trenutno koriste za pripravke koji sadrže urinarni FSH. Uputno je pridržavati se početnih doza koje su navedene u daljnjem tekstu.

Usporedna klinička ispitivanja pokazala su da su pacijenticama u prosjeku potrebne manje kumulativne doze i kraće trajanje terapije folitropinom alfa u usporedbi s urinarnim FSH-om. Stoga se smatra prikladnim davati manje ukupne doze folitropina alfa od doza koje se obično koriste za urinarni FSH, ne samo radi optimiziranja razvoja folikula, nego i radi umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika (vidjeti dio 5.1).

### Žene s anovulacijom (uključujući sindrom policističnih jajnika)

Folitropin alfa se može primjenjivati u obliku dnevnih injekcija. U pacijentica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana od početka menstrualnog ciklusa.

Uobičajeni režim započinje sa 75-150 IU FSH-a na dan te se povećava za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili još bolje 14 dana, po potrebi, kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i pretjerani odgovor. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji se procjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena. Najveća dnevna doza obično nije veća od 225 IU FSH-a. Ako nema povoljnog odgovora pacijentice nakon 4 tjedna od početka terapije, taj ciklus treba prekinuti i napraviti daljnju procjenu stanja pacijentice, nakon čega pacijentica može ponovno započeti terapiju većom početnom dozom od one u prekinutom ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor, potrebno je dati jednu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog humanog koriogonadotropina alfa (r-hCG) ili 5000 IU - 10 000 IU humanog korionskog gonadotropina 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

U slučaju pretjeranog odgovora, potrebno je obustaviti terapiju i ne primijeniti hCG (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

### Žene kod kojih se stimulira ovulacija za razvoj većeg broja folikula prije in vitro umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje.

Uobičajeni režim terapije za superovulaciju uključuje primjenu 150-225 IU folitropina alfa dnevno, počevši 2. ili 3. dana ciklusa. Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula (što se ocjenjuje praćenjem koncentracije estrogena u serumu i/ili pregledom ultrazvukom), a doza se prilagođava ovisno o odgovoru pacijentice, obično do maksimalno 450 IU na dan. Općenito se adekvatni razvoj folikula postiže prosječno 10. dana terapije (raspon je od 5 do 20 dana).

Jedna injekcija od 250 mikrograma rekombinantnog r-hCG-a ili 5000 IU do najviše 10 000 IU hCG-a daje se 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Uobičajena je primjena agonista ili antagonista hormona koji oslobađa gonadotropin (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) kako bi se negativnom povratnom spregom suprimirao porast endogenog LH-a i kontrolirala tonička razina LH-a. Prema uobičajenom protokolu, terapija folitropinom alfa započinje približno 2 tjedna nakon početka terapije agonistom, a oba se lijeka nastavljaju primjenjivati sve dok se ne postigne zadovoljavajući razvoj folikula. Primjerice, nakon dva tjedna primjene agonista započinje primjena 150-225 IU folitropina alfa tijekom prvih 7 dana. Nakon toga se doza prilagođava ovisno o odgovoru jajnika.

Sveukupno iskustvo s *in vitro* oplodnjom upućuje na to da stopa uspješnosti terapije općenito ostaje stabilna prilikom prva 4 pokušaja, a potom se postupno smanjuje.

#### Žene s anovulacijom kao posljedicom teškog nedostatka LH-a i FSH-a.

Kod žena s nedostatkom LH-a i FSH-a (hipogonadotropni hipogonadizam), cilj terapije folitropinom alfa u kombinaciji s lutropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se osloboditi oocit nakon primjene humanog korionskog gonadotropina (hCG). Folitropin alfa treba primjenjivati u obliku dnevnih injekcija istodobno s lutropinom alfa. Budući da ove pacijentice pate od amenoreje i imaju slabo lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75-150 IU FSH-a. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU. Pripadljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju s 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 - 10 000 IU hCG-a 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa i lutropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije.

Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma potrebno je obustaviti terapiju i prestati primjenjivati hCG. Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu dozom FSH-a koja je manja u odnosu na prethodni ciklus.

#### Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Folitropin alfa treba primjenjivati u dozi od 150 IU tri puta tjedno, istodobno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ako nakon tog razdoblja pacijent ne odgovara na terapiju, navedena se kombinacija lijekova može nastaviti primjenjivati; dosadašnje kliničko iskustvo upućuje na to da je za postizanje spermatogeneze ponekad potrebna terapija koja traje najmanje 18 mjeseci.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Nema relevantne primjene folitropina alfa u starijoj populaciji. Sigurnost i učinkovitost folitropina alfa u pacijenata starije dobi nisu ustanovljene.

##### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika folitropina alfa u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

##### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene folitropina u pedijatrijskoj populaciji.

##### Način primjene

Bemfola je namijenjena potkožnoj primjeni. Prvu injekciju lijeka Bemfola treba primijeniti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka Bemfola preporučuje se samo kod pacijenata koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je napunjena brizgalica s jednodoznim uloškom lijeka Bemfola namijenjena samo za jednu injekciju, pacijentima se moraju dati jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena jednodozne formulacije.

Za upute o primjeni napunjenom brizgalicom vidjeti dio 6.6 i Uputu o lijeku.

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu uzrokovane sindromom policističnih jajnika
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Folitropin alfa snažna je gonadotropna tvar sposobna izazvati blage do teške nuspojave i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih djelatnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena, sigurna i učinkovita primjena folitropina alfa iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom, samostalno ili po mogućnosti u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među pacijentima mogu postojati razlike u odgovoru na FSH, pri čemu je kod nekih pacijenata moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak pretjeran odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

#### Porfirija

Pacijente koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja folitropinom alfa. Pogoršanje ili prva pojava te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

#### Liječenje žena

Prije početka terapije mora se detaljno istražiti razlog neplodnosti para i moraju se ocijeniti pretpostavljene kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li pacijentice od hipotireoze, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde ili hiperprolaktinemije te primijeniti odgovarajuće liječenje.

Pacijentice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija za anovulatornu neplodnost ili zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute oplodnje, mogu doživjeti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučene doze i režima primjene folitropina alfa te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju takvih pojava. Da bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na folitropin alfa kada se on primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU.

Nisu izravno uspoređene terapija folitropinom alfa/LH-om i terapija humanim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe utemeljene na dosadašnjim podacima ukazuju na to da je stopa ovulacije postignuta kombinacijom folitropina alfa/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

#### Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određen stupanj povećanja jajnika očekivan je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

Za razliku od nekomplikiranog povećanja jajnika, OHSS je medicinsko stanje koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu spolnih steroidnih hormona u serumu i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj, a rijetko i u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, veliko povećanje jajnika, povećanje tjelesne težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijski događaji poput plućne embolije, ishemijskog moždanog udara ili infarkta miokarda.

Neovisni faktori rizika za razvoj OHSS-a uključuju sindrom policističnih jajnika, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (npr. > 900 pg/ml ili > 3 300 pmol/l tijekom anovulacije; > 3 000 pg/ml ili > 11 000 pmol/l tijekom medicinski potpomognute oplodnje) i velik broj folikula jajnika u razvoju (npr. > 3 folikula promjera  $\geq$  14 mm tijekom anovulacije;  $\geq$  20 folikula promjera  $\geq$  12 mm tijekom medicinski potpomognute oplodnje).

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene folitropina alfa minimizira se rizik od hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Preporučuje se praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima razine estradiola za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju na to da hCG ima ključnu ulogu u poticanju OHSS-a i da taj sindrom može postati teži te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi hiperstimulacije jajnika, kao što su razina estradiola u serumu > 5 500 pg/ml ili > 20 200 pmol/l i/ili  $\geq$  40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak primjene hCG-a, a pacijentica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati mehaničke metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može napredovati brzo (unutar 24 sata) ili tijekom nekoliko dana te prerasti u ozbiljno medicinsko stanje. Najčešće se javlja nakon prekida hormonskog liječenja i doseže maksimum približno 7 - 10 dana nakon liječenja. Pacijentice stoga treba pratiti najmanje dva tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute oplodnje, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti (ako još traje), a pacijenticu hospitalizirati i započeti odgovarajuću terapiju.

#### Višeploidne trudnoće

U pacijentica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća,

potpogotovo ona s velikim brojem plodova, nosi povećan rizik od neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se minimizirao rizik od višeplođnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik od višeplođne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje prvenstveno je povezan s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i dobi pacijentice.

Prije početka terapije, pacijentice treba upozoriti na potencijalan rizik od rođenja većeg broja djece.

#### Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće veća je u pacijentica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za poticanje ovulacije ili za metode medicinski potpomognute oplodnje u odnosu na prirodno začeće.

#### Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku od ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanom začećem ili uz pomoć terapije za neplodnost. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

#### Neoplazme u reproduktivnom sustavu

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, kako benignima tako i malignima, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima rizik od razvoja ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

#### Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute oplodnje može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u značajkama roditelja (na primjer: dob majke, značajke sperme) i višeplođnih trudnoća.

#### Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U tih žena dobrobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, treba imati na umu da trudnoća sama po sebi, baš kao i OHSS, također nosi povećan rizik od tromboembolijskih događaja.

#### Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH-a znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi pacijenti ne reagiraju na terapiju folitropinom alfa/hCG-om. Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor.

Preporučuje se analizirati sjeme 4 - 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio ocjene odgovora na terapiju.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena folitropina alfa s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, kломifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok istodobna primjena agonista ili antagonista GnRH-a u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati dozu folitropina alfa potrebnu za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji između lijekova za vrijeme primjene folitropina alfa.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje folitropina alfa tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnica (manje od 300 ishoda trudnoća) ne pokazuju malformacijski učinak ni fetalnu/neonatalnu toksičnost folitropina alfa.

U ispitivanjima na životinjama nije primijećen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3). U slučaju primjene za vrijeme trudnoće, ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak folitropina alfa.

### Dojenje

Folitropin alfa nije indiciran za vrijeme dojenja.

### Plodnost

Folitropin alfa je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da folitropin alfa neće utjecati ili da će zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blag ili umjeren sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS), koji treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS je manje čest (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

### Popis nuspojava

Nuspojave su navedene pod kategorijom učestalosti koristeći sljedeću konvenciju :

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

### Liječenje žena

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja



### Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: tromboembolija (i povezana ili nepovezana s OHSS-om)

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

### Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u abdomenu, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: ciste na jajnicima

Često: blagi ili umjereni OHSS (uključujući pridružene simptome)

Manje često: teški OHSS (uključujući i pridružene simptome) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: komplikacije teškog OHSS-a

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Liječenje muškaraca

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: akne

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: ginekomastija, varikokela

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Pretrage

Često: povećanje tjelesne težine

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja folitropinom alfa nisu poznati, no ipak postoji mogućnost pojave OHSS-a (vidjeti dio 4.4).

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Bemfola je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

##### Farmakodinamički učinci

U žena je najvažniji učinak koji proizlazi iz parenteralne primjene FSH-a razvoj zrelih Graafovih folikula. U žena s anovulacijom, cilj terapije folitropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se nakon primjene hCG-a osloboditi jajna stanica.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim su ispitivanjima pacijentice s teškim nedostatkom FSH-a i LH-a definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH-a provedenih u različitim laboratorijima.

Klinička ispitivanja koja su uspoređivala r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu 1 ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je folitropin alfa učinkovitiji od urinarnog FSH-a u smislu manje ukupne doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za poticanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje, folitropin alfa je pri manjoj ukupnoj dozi i uz kraće trajanje terapije nego kod urinarnog FSH rezultirao većim brojem dobivenih oocita u usporedbi s urinarnim FSH-om.

Tablica 1: Rezultati ispitivanja GF 8407 (randomizirano ispitivanje s usporednim skupinama koja je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost folitropina alfa s onima urinarnog FSH-a pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	folitropin alfa (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju primjenom FSH-a	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupan broj potrebnih doza FSH-a (broj ampula FSH-a od 75 IU )	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između dvije grupe bile su statistički značajne (p<0,05) za sve navedene kriterije.

### Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH-a, primjena folitropina alfa istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine uz početni poluvijek od približno 2 sata te se eliminira iz tijela uz terminalni poluvijek od približno 1 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 l, a ukupni klirens 0,6 l/sat. Jedna osmina doze folitropina alfa izlučuje se u mokraću.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 70%. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 - 4 dana. U žena sa supresijom lučenja endogenog gonadotropina, pokazalo se da folitropin alfa ipak učinkovito stimulira razvoj folikula i steroidogenezu, unatoč nemjerljivim razinama LH-a.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti osim onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa ( $\geq 40$  IU/kg na dan) tijekom duljih razdoblja dokazano je smanjenje plodnosti.

Primjena visokih doza ( $\geq 5$  IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No, budući da folitropin alfa nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničen klinički značaj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

poloksamer 188  
saharoza  
metionin  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
fosfatna kiselina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Lijek se mora injicirati odmah nakon otvaranja.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se može izvaditi i čuvati izvan hladnjaka do 3 mjeseca na 25°C ili ispod 25°C, bez ponovnog odlaganja u hladnjak. Lijek se mora zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1,5 ml uložak (staklo tipa I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim sigurnosnim zatvaračem iznutra obloženim s gumom, sastavljen u napunjenu brizgalicu.

Svaki uložak sadrži 0,375 ml otopine za injekcije.

Veličine pakiranja: 1, 5 i 10 napunjenih brizgalica, uključujući jednu iglu za jednokratnu upotrebu i jastučić od vate natopljen alkoholom po brizgalici. Jedna igla i jedan jastučić od vate natopljen alkoholom, za uporabu kod primjene brizgalicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Bemfola 225 IU/0,375 ml (16,5 mikrograma/0,375 ml) je izrađena tako da ne dopušta uklanjanje uloška.

Iskorištene brizgalica i igla moraju se odložiti u otpad odmah nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute o primjeni napunjene brizgalice potražite u uputama o lijeku.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27.03.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

B<sub>[M3]</sub>emfola 300 IU/0,50 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 600 IU (što odgovara 44 mikrograma) folitropina alfa\*. Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 300 IU (što odgovara 22 mikrograma) u 0,5 ml.

\* rekombinantni humani folikulostimulirajući hormon (r-hFSH), proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina.

pH otopine je 6,7 - 7,3.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika [engl. *polycystic ovarian syndrome*, PCOS]) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (engl. *in vitro fertilisation*, IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Folitropin alfa se u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) preporučuje za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH-a i FSH-a. U kliničkim ispitivanjima te su pacijentice definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l.

#### U odraslih muškaraca

- Folitropin alfa je indiciran za stimulaciju spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istodobnu terapiju humanim korionskim gonadotropinom (engl. *human Chorionic Gonadotropin*, hCG).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Pacijentima se mora dati točan broj brizgalica za njihovo liječenje te ih se mora podučiti kako pravilno primjenjivati tehnike ubrizgavanja lijeka.

### Doziranje

Navedene preporučene doze za folitropin alfa su one koje se inače koriste za urinarni FSH. Klinička procjena folitropina alfa upućuje na to da se njegove dnevne doze, režimi primjene i metode praćenja terapije ne bi trebali razlikovati od onih koji se trenutno koriste za pripravke koji sadrže urinarni FSH. Uputno je pridržavati se početnih doza koje su navedene u daljnjem tekstu.

Usporedna klinička ispitivanja pokazala su da su pacijenticama u prosjeku potrebne manje kumulativne doze i kraće trajanje terapije folitropinom alfa u usporedbi s urinarnim FSH-om. Stoga se smatra prikladnim davati manje ukupne doze folitropina alfa od doza koje se obično koriste za urinarni FSH, ne samo radi optimiziranja razvoja folikula, nego i radi umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika (vidjeti dio 5.1).

### Žene s anovulacijom (uključujući sindrom policističnih jajnika)

Folitropin alfa se može primjenjivati u obliku dnevnih injekcija. U pacijentica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana od početka menstrualnog ciklusa.

Uobičajeni režim započinje sa 75-150 IU FSH-a na dan te se povećava za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili još bolje 14 dana, po potrebi, kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i pretjerani odgovor. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji se procjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena. Najveća dnevna doza obično nije veća od 225 IU FSH-a. Ako nema povoljnog odgovora pacijentice nakon 4 tjedna od početka terapije, taj ciklus treba prekinuti i napraviti daljnju procjenu stanja pacijentice, nakon čega pacijentica može ponovno započeti terapiju većom početnom dozom od one u prekinutom ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor, potrebno je dati jednu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog humanog koriogonadotropina alfa (r-hCG) ili 5000 IU - 10 000 IU humanog korionskog gonadotropina 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

U slučaju pretjeranog odgovora, potrebno je obustaviti terapiju i ne primijeniti hCG (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

### Žene kod kojih se stimulira ovulacija za razvoj većeg broja folikula prije in vitro umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje.

Uobičajeni režim terapije za superovulaciju uključuje primjenu 150-225 IU folitropina alfa dnevno, počevši 2. ili 3. dana ciklusa. Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula (što se ocjenjuje praćenjem koncentracije estrogena u serumu i/ili pregledom ultrazvukom), a doza se prilagođava ovisno o odgovoru pacijentice, obično do maksimalno 450 IU na dan. Općenito se adekvatni razvoj folikula postiže prosječno 10. dana terapije (raspon je od 5 do 20 dana).

Jedna injekcija od 250 mikrograma rekombinantnog r-hCG-a ili 5000 IU do najviše 10 000 IU hCG-a daje se 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Uobičajena je primjena agonista ili antagonista hormona koji oslobađa gonadotropin (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) kako bi se negativnom povratnom spregom suprimirao porast endogenog LH-a i kontrolirala tonička razina LH-a. Prema uobičajenom protokolu, terapija folitropinom alfa započinje približno 2 tjedna nakon početka terapije agonistom, a oba se lijeka nastavljaju primjenjivati sve dok se ne postigne zadovoljavajući razvoj folikula. Primjerice, nakon dva tjedna primjene agonista započinje primjena 150-225 IU folitropina alfa tijekom prvih 7 dana. Nakon toga se doza prilagođava ovisno o odgovoru jajnika.

Sveukupno iskustvo s *in vitro* oplodnjom upućuje na to da stopa uspješnosti terapije općenito ostaje stabilna prilikom prva 4 pokušaja, a potom se postupno smanjuje.

#### Žene s anovulacijom kao posljedicom teškog nedostatka LH-a i FSH-a.

Kod žena s nedostatkom LH-a i FSH-a (hipogonadotropni hipogonadizam), cilj terapije folitropinom alfa u kombinaciji s lutropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se osloboditi oocit nakon primjene humanog korionskog gonadotropina (hCG). Folitropin alfa treba primjenjivati u obliku dnevnih injekcija istodobno s lutropinom alfa. Budući da ove pacijentice pate od amenoreje i imaju slabo lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75-150 IU FSH-a. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU. Pribavljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju s 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 - 10 000 IU hCG-a 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa i lutropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije.

Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma potrebno je obustaviti terapiju i prestati primjenjivati hCG. Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu dozom FSH-a koja je manja u odnosu na prethodni ciklus.

#### Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Folitropin alfa treba primjenjivati u dozi od 150 IU tri puta tjedno, istodobno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ako nakon tog razdoblja pacijent ne odgovara na terapiju, navedena se kombinacija lijekova može nastaviti primjenjivati; dosadašnje kliničko iskustvo upućuje na to da je za postizanje spermatogeneze ponekad potrebna terapija koja traje najmanje 18 mjeseci.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Nema relevantne primjene folitropina alfa u starijoj populaciji. Sigurnost i učinkovitost folitropina alfa u pacijenata starije dobi nisu ustanovljene.

##### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika folitropina alfa u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

##### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene folitropina alfa u pedijatrijskoj populaciji.

#### Način primjene

Bemfola je namijenjena potkožnoj primjeni. Prvu injekciju lijeka Bemfola treba primijeniti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka Bemfola preporučuje se samo kod pacijenata koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.



Budući da je napunjena brizgalica s jednodoznim uloškom lijeka Bemfola namijenjena samo za jednu injekciju, pacijentima se moraju dati jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena jednodozne formulacije.

Za upute o primjeni napunjenom brizgalicom vidjeti dio 6.6 i Uputu o lijeku.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu uzrokovane sindromom policističnih jajnika
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Folitropin alfa snažna je gonadotropna tvar sposobna izazvati blage do teške nuspojave i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih djelatnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena, sigurna i učinkovita primjena folitropina alfa iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom, samostalno ili po mogućnosti u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među pacijentima mogu postojati razlike u odgovoru na FSH, pri čemu je kod nekih pacijenata moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak pretjeran odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

#### Porfirija

Pacijente koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja folitropinom alfa. Pogoršanje ili prva pojava te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

#### Liječenje žena

Prije početka terapije mora se detaljno istražiti razlog neplodnosti para i moraju se ocijeniti pretpostavljene kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li pacijentice od hipotireoze, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde ili hiperprolaktinemije te primijeniti odgovarajuće liječenje.

Pacijentice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija za anovulatornu neplodnost ili zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute oplodnje, mogu doživjeti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučene doze i režima primjene folitropina alfa te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju takvih pojava. Da bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na folitropin alfa kada se on primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU.

Nisu izravno uspoređene terapija folitropinom alfa/LH-om i terapija humanim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe utemeljene na dosadašnjim podacima ukazuju na to da je stopa ovulacije postignuta kombinacijom folitropina alfa/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

#### Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određen stupanj povećanja jajnika očekivan je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

Za razliku od nekompliciranog povećanja jajnika, OHSS je medicinsko stanje koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu spolnih steroidnih hormona u serumu i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj, a rijetko i u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, veliko povećanje jajnika, povećanje tjelesne težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijski događaji poput plućne embolije, ishemijskog moždanog udara ili infarkta miokarda.

Neovisni faktori rizika za razvoj OHSS-a uključuju sindrom policističnih jajnika, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (npr.  $> 900$  pg/ml ili  $> 3\ 300$  pmol/l tijekom anovulacije;  $> 3\ 000$  pg/ml ili  $> 11\ 000$  pmol/l tijekom medicinski potpomognute oplodnje) i velik broj folikula jajnika u razvoju (npr.  $> 3$  folikula promjera  $\geq 14$  mm tijekom anovulacije;  $\geq 20$  folikula promjera  $\geq 12$  mm tijekom medicinski potpomognute oplodnje).

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene folitropina alfa minimizira se rizik od hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Preporučuje se praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima razine estradiola za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju na to da hCG ima ključnu ulogu u poticanju OHSS-a i da taj sindrom može postati teži te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi hiperstimulacije jajnika, kao što su razina estradiola u serumu  $> 5\ 500$  pg/ml ili  $> 20\ 200$  pmol/l i/ili  $\geq 40$  folikula ukupno, preporučuje se prestanak primjene hCG-a, a pacijentica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati mehaničke metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može napredovati brzo (unutar 24 sata) ili tijekom nekoliko dana te prerasti u ozbiljno medicinsko stanje. Najčešće se javlja nakon prekida hormonskog liječenja i doseže maksimum približno 7 - 10 dana nakon liječenja. Pacijentice stoga treba pratiti najmanje dva tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute oplodnje, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti (ako još traje), a pacijenticu hospitalizirati i započeti odgovarajuću terapiju.

#### Višeploidne trudnoće

U pacijentica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća,

potpogotovo ona s velikim brojem plodova, nosi povećan rizik od neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se minimizirao rizik od višeplođnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik od višeplođne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje prvenstveno je povezan s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i dobi pacijentice.

Prije početka terapije, pacijentice treba upozoriti na potencijalan rizik od rođenja većeg broja djece.

#### Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće veća je u pacijentica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za poticanje ovulacije ili za metode medicinski potpomognute oplodnje u odnosu na prirodno začeće.

#### Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku od ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem ili uz pomoć terapije za neplodnost. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

#### Neoplazme u reproduktivnom sustavu

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, kako benignima tako i malignima, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima rizik od razvoja ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

#### Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute oplodnje može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u značajkama roditelja (na primjer: dob majke, značajke sperme) i višeplođnih trudnoća.

#### Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U tih žena dobrobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, treba imati na umu da trudnoća sama po sebi, baš kao i OHSS, također nosi povećan rizik od tromboembolijskih događaja.

#### Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH-a znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi pacijenti ne reagiraju na terapiju folitropinom alfa/hCG-om. Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor.

Preporučuje se analizirati sjeme 4 - 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio ocjene odgovora na terapiju.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena folitropina alfa s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, kломifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok istodobna primjena agonista ili antagonista GnRH-a u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati dozu folitropina alfa potrebnu za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji između lijekova za vrijeme primjene folitropina alfa.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje folitropina alfa tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnica (manje od 300 ishoda trudnoća) ne pokazuju malformacijski učinak ni fetalnu/neonatalnu toksičnost folitropina alfa.

U ispitivanjima na životinjama nije primijećen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3). U slučaju primjene za vrijeme trudnoće, ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak folitropina alfa.

### Dojenje

Folitropin alfa nije indiciran za vrijeme dojenja.

### Plodnost

Folitropin alfa je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da folitropin alfa neće utjecati ili da će zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blag ili umjeren sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS), koji treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS je manje čest (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

### Popis nuspojava

Nuspojave su navedene pod kategorijom učestalosti koristeći sljedeću konvenciju :

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

### Liječenje žena

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

### Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: tromboembolija (i povezana ili nepovezana s OHSS-om)

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

### Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u abdomenu, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: ciste na jajnicima

Često: blagi ili umjereni OHSS (uključujući pridružene simptome)

Manje često: teški OHSS (uključujući i pridružene simptome) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: komplikacije teškog OHSS-a

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Liječenje muškaraca

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: akne

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: ginekomastija, varikokela

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Pretrage

Često: povećanje tjelesne težine

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja folitropinom alfa nisu poznati, no ipak postoji mogućnost pojave OHSS-a (vidjeti dio 4.4).

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Bemfola je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

##### Farmakodinamički učinci

U žena je najvažniji učinak koji proizlazi iz parenteralne primjene FSH-a razvoj zrelih Graafovih folikula. U žena s anovulacijom, cilj terapije folitropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se nakon primjene hCG-a osloboditi jajna stanica.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim su ispitivanjima pacijentice s teškim nedostatkom FSH-a i LH-a definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH-a provedenih u različitim laboratorijima.

Klinička ispitivanja koja su uspoređivala r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu 1 ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je folitropin alfa učinkovitiji od urinarnog FSH-a u smislu manje ukupne doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za poticanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje, folitropin alfa je pri manjoj ukupnoj dozi i uz kraće trajanje terapije nego kod urinarnog FSH rezultirao većim brojem dobivenih oocita u usporedbi s urinarnim FSH-om.

Tablica 1: Rezultati ispitivanja GF 8407 (randomizirano ispitivanje s usporednim skupinama koja je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost folitropina alfa s onima urinarnog FSH-a pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	folitropin alfa (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju primjenom FSH-a	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupan broj potrebnih doza FSH-a (broj ampula FSH-a od 75 IU )	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između dvije grupe bile su statistički značajne (p<0,05) za sve navedene kriterije.

### Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH-a, primjena folitropina alfa istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine uz početni poluvijek od približno 2 sata te se eliminira iz tijela uz terminalni poluvijek od približno 1 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 l, a ukupni klirens 0,6 l/sat. Jedna osmina doze folitropina alfa izlučuje se u mokraću.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspodivnost iznosi oko 70%. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 - 4 dana. U žena sa supresijom lučenja endogenog gonadotropina, pokazalo se da folitropin alfa ipak učinkovito stimulira razvoj folikula i steroidogenezu, unatoč nemjerljivim razinama LH-a.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti osim onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa ( $\geq 40$  IU/kg na dan) tijekom duljih razdoblja dokazano je smanjenje plodnosti.

Primjena visokih doza ( $\geq 5$  IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No, budući da folitropin alfa nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničen klinički značaj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

poloksamer 188  
saharoza  
metionin  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
fosfatna kiselina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.  
Lijek se mora injicirati odmah nakon otvaranja.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se može izvaditi i čuvati izvan hladnjaka do 3 mjeseca na 25°C ili ispod 25°C, bez ponovnog odlaganja u hladnjak. Lijek se mora zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1,5 ml uložak (staklo tipa I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim sigurnosnim zatvaračem iznutra obloženim s gumom, sastavljen u napunjenu brizgalicu.

Svaki uložak sadrži 0,50 ml otopine za injekcije.

Veličine pakiranja: 1, 5 i 10 napunjenih brizgalica, uključujući jednu iglu za jednokratnu upotrebu i jastučić od vate natopljen alkoholom po brizgatici. Jedna igla i jedan jastučić od vate natopljen alkoholom, za uporabu kod primjene brizgalicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Bemfola 300 IU/0,50 ml (22 mikrograma/0,5 ml) je izrađena tako da ne dopušta uklanjanje uloška.

Iskorištene brizgalica i igla moraju se odložiti u otpad odmah nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute o primjeni napunjene brizgalice potražite u uputama o lijeku.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27.03.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja:



## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

B<sub>[M14]</sub>emfola 450 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 600 IU (što odgovara 44 mikrograma) folitropina alfa\*. Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 450 IU (što odgovara 33 mikrograma) u 0,75 ml.

\* rekombinantni humani folikulostimulirajući hormon (r-hFSH), proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina.

pH otopine je 6,7 - 7,3.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika [engl. *polycystic ovarian syndrome*, PCOS]) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (engl. *in vitro fertilisation*, IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- Folitropin alfa se u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) preporučuje za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH-a i FSH-a. U kliničkim ispitivanjima te su pacijentice definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l.

#### U odraslih muškaraca

- Folitropin alfa je indiciran za stimulaciju spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istodobnu terapiju humanim korionskim gonadotropinom (engl. *human Chorionic Gonadotropin*, hCG).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Pacijentima se mora dati točan broj brizgalica za njihovo liječenje te ih se mora podučiti kako pravilno primjenjivati tehnike ubrizgavanja lijeka.

### Doziranje

Navedene preporučene doze za folitropin alfa su one koje se inače koriste za urinarni FSH. Klinička procjena folitropina alfa upućuje na to da se njegove dnevne doze, režimi primjene i metode praćenja terapije ne bi trebali razlikovati od onih koji se trenutno koriste za pripravke koji sadrže urinarni FSH. Uputno je pridržavati se početnih doza koje su navedene u daljnjem tekstu.

Usporedna klinička ispitivanja pokazala su da su pacijenticama u prosjeku potrebne manje kumulativne doze i kraće trajanje terapije folitropinom alfa u usporedbi s urinarnim FSH-om. Stoga se smatra prikladnim davati manje ukupne doze folitropina alfa od doza koje se obično koriste za urinarni FSH, ne samo radi optimiziranja razvoja folikula, nego i radi umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika (vidjeti dio 5.1).

### Žene s anovulacijom (uključujući sindrom policističnih jajnika)

Folitropin alfa se može primjenjivati u obliku dnevnih injekcija. U pacijentica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana od početka menstrualnog ciklusa.

Uobičajeni režim započinje sa 75-150 IU FSH-a na dan te se povećava za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili još bolje 14 dana, po potrebi, kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i pretjerani odgovor. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji se procjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena. Najveća dnevna doza obično nije veća od 225 IU FSH-a. Ako nema povoljnog odgovora pacijentice nakon 4 tjedna od početka terapije, taj ciklus treba prekinuti i napraviti daljnju procjenu stanja pacijentice, nakon čega pacijentica može ponovno započeti terapiju većom početnom dozom od one u prekinutom ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor, potrebno je dati jednu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog humanog koriogonadotropina alfa (r-hCG) ili 5000 IU - 10 000 IU humanog korionskog gonadotropina 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

U slučaju pretjeranog odgovora, potrebno je obustaviti terapiju i ne primijeniti hCG (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

### Žene kod kojih se stimulira ovulacija za razvoj većeg broja folikula prije in vitro umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje.

Uobičajeni režim terapije za superovulaciju uključuje primjenu 150-225 IU folitropina alfa dnevno, počevši 2. ili 3. dana ciklusa. Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula (što se ocjenjuje praćenjem koncentracije estrogena u serumu i/ili pregledom ultrazvukom), a doza se prilagođava ovisno o odgovoru pacijentice, obično do maksimalno 450 IU na dan. Općenito se adekvatni razvoj folikula postiže prosječno 10. dana terapije (raspon je od 5 do 20 dana).

Jedna injekcija od 250 mikrograma rekombinantnog r-hCG-a ili 5000 IU do najviše 10 000 IU hCG-a daje se 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Uobičajena je primjena agonista ili antagonista hormona koji oslobađa gonadotropin (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) kako bi se negativnom povratnom spregom suprimirao porast endogenog LH-a i kontrolirala tonička razina LH-a. Prema uobičajenom protokolu, terapija folitropinom alfa započinje približno 2 tjedna nakon početka terapije agonistom, a oba se lijeka nastavljaju primjenjivati sve dok se ne postigne zadovoljavajući razvoj folikula. Primjerice, nakon dva tjedna primjene agonista započinje primjena 150-225 IU folitropina alfa tijekom prvih 7 dana. Nakon toga se doza prilagođava ovisno o odgovoru jajnika.

Sveukupno iskustvo s *in vitro* oplodnjom upućuje na to da stopa uspješnosti terapije općenito ostaje stabilna prilikom prva 4 pokušaja, a potom se postupno smanjuje.

#### Žene s anovulacijom kao posljedicom teškog nedostatka LH-a i FSH-a.

Kod žena s nedostatkom LH-a i FSH-a (hipogonadotropni hipogonadizam), cilj terapije folitropinom alfa u kombinaciji s lutropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se osloboditi oocit nakon primjene humanog korionskog gonadotropina (hCG). Folitropin alfa treba primjenjivati u obliku dnevnih injekcija istodobno s lutropinom alfa. Budući da ove pacijentice pate od amenoreje i imaju slabo lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75-150 IU FSH-a. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU. Pribavljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se postigne optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju s 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 - 10 000 IU hCG-a 24 - 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa i lutropina alfa. Pacijentici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije.

Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma potrebno je obustaviti terapiju i prestati primjenjivati hCG. Terapiju treba ponovno započeti u idućem ciklusu dozom FSH-a koja je manja u odnosu na prethodni ciklus.

#### Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Folitropin alfa treba primjenjivati u dozi od 150 IU tri puta tjedno, istodobno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ako nakon tog razdoblja pacijent ne odgovara na terapiju, navedena se kombinacija lijekova može nastaviti primjenjivati; dosadašnje kliničko iskustvo upućuje na to da je za postizanje spermatogeneze ponekad potrebna terapija koja traje najmanje 18 mjeseci.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Nema relevantne primjene folitropina alfa u starijoj populaciji. Sigurnost i učinkovitost folitropina alfa u pacijenata starije dobi nisu ustanovljene.

##### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika folitropina alfa u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

##### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene folitropina alfa u pedijatrijskoj populaciji.

##### Način primjene

Bemfola je namijenjena potkožnoj primjeni. Prvu injekciju lijeka Bemfola treba primijeniti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka Bemfola preporučuje se samo kod pacijenata koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je napunjena brizgalica s jednodoznim uloškom lijeka Bemfola namijenjena samo za jednu injekciju, pacijentima se moraju dati jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena jednodozne formulacije.

Za upute o primjeni napunjenom brizgalicom vidjeti dio 6.6 i Uputu o lijeku.

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu uzrokovane sindromom policističnih jajnika
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Folitropin alfa snažna je gonadotropna tvar sposobna izazvati blage do teške nuspojave i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih djelatnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena, sigurna i učinkovita primjena folitropina alfa iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom, samostalno ili po mogućnosti u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među pacijentima mogu postojati razlike u odgovoru na FSH, pri čemu je kod nekih pacijenata moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak pretjeran odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

#### Porfirija

Pacijente koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja folitropinom alfa. Pogoršanje ili prva pojava te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

#### Liječenje žena

Prije početka terapije mora se detaljno istražiti razlog neplodnosti para i moraju se ocijeniti pretpostavljene kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li pacijentice od hipotireoze, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde ili hiperprolaktinemije te primijeniti odgovarajuće liječenje.

Pacijentice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija za anovulatornu neplodnost ili zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute oplodnje, mogu doživjeti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučene doze i režima primjene folitropina alfa te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju takvih pojava. Da bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na folitropin alfa kada se on primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se utvrdi da treba povećati dozu FSH-a, poželjno je prilagođavati dozu u intervalima od 7 do 14 dana, po mogućnosti u koracima od 37,5 do 75 IU.

Nisu izravno uspoređene terapija folitropinom alfa/LH-om i terapija humanim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe utemeljene na dosadašnjim podacima ukazuju na to da je stopa ovulacije postignuta kombinacijom folitropina alfa/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

#### Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određen stupanj povećanja jajnika očekivan je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

Za razliku od nekompliciranog povećanja jajnika, OHSS je medicinsko stanje koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu spolnih steroidnih hormona u serumu i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj, a rijetko i u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, veliko povećanje jajnika, povećanje tjelesne težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijski događaji poput plućne embolije, ishemijskog moždanog udara ili infarkta miokarda.

Neovisni faktori rizika za razvoj OHSS-a uključuju sindrom policističnih jajnika, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (npr. > 900 pg/ml ili > 3 300 pmol/l tijekom anovulacije; > 3 000 pg/ml ili > 11 000 pmol/l tijekom medicinski potpomognute oplodnje) i velik broj folikula jajnika u razvoju (npr. > 3 folikula promjera  $\geq$  14 mm tijekom anovulacije;  $\geq$  20 folikula promjera  $\geq$  12 mm tijekom medicinski potpomognute oplodnje).

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene folitropina alfa minimizira se rizik od hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Preporučuje se praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima razine estradiola za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju na to da hCG ima ključnu ulogu u poticanju OHSS-a i da taj sindrom može postati teži te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi hiperstimulacije jajnika, kao što su razina estradiola u serumu > 5 500 pg/ml ili > 20 200 pmol/l i/ili  $\geq$  40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak primjene hCG-a, a pacijentica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati mehaničke metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može napredovati brzo (unutar 24 sata) ili tijekom nekoliko dana te prerasti u ozbiljno medicinsko stanje. Najčešće se javlja nakon prekida hormonskog liječenja i doseže maksimum približno 7 - 10 dana nakon liječenja. Pacijentice stoga treba pratiti najmanje dva tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute oplodnje, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti (ako još traje), a pacijenticu hospitalizirati i započeti odgovarajuću terapiju.

#### Višeploidne trudnoće

U pacijentica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća,

potpogotovo ona s velikim brojem plodova, nosi povećan rizik od neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se minimizirao rizik od višeplođnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik od višeplođne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje prvenstveno je povezan s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i dobi pacijentice.

Prije početka terapije, pacijentice treba upozoriti na potencijalan rizik od rođenja većeg broja djece.

#### Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće veća je u pacijentica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za poticanje ovulacije ili za metode medicinski potpomognute oplodnje u odnosu na prirodno začeće.

#### Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku od ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem ili uz pomoć terapije za neplodnost. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

#### Neoplazme u reproduktivnom sustavu

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, kako benignima tako i malignima, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima rizik od razvoja ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

#### Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute oplodnje može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u značajkama roditelja (na primjer: dob majke, značajke sperme) i višeplođnih trudnoća.

#### Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U tih žena dobrobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, treba imati na umu da trudnoća sama po sebi, baš kao i OHSS, također nosi povećan rizik od tromboembolijskih događaja.

#### Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH-a znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi pacijenti ne reagiraju na terapiju folitropinom alfa/hCG-om. Folitropin alfa ne smije se koristiti kada se ne može postići učinkovit odgovor.

Preporučuje se analizirati sjeme 4 - 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio ocjene odgovora na terapiju.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena folitropina alfa s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok istodobna primjena agonista ili antagonista GnRH-a u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati dozu folitropina alfa potrebnu za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji između lijekova za vrijeme primjene folitropina alfa.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje folitropina alfa tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnica (manje od 300 ishoda trudnoća) ne pokazuju malformacijski učinak ni fetalnu/neonatalnu toksičnost folitropina alfa.

U ispitivanjima na životinjama nije primijećen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3). U slučaju primjene za vrijeme trudnoće, ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak folitropina alfa.

### Dojenje

Folitropin alfa nije indiciran za vrijeme dojenja.

### Plodnost

Folitropin alfa je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da folitropin alfa neće utjecati ili da će zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blag ili umjeren sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS), koji treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS je manje čest (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

### Popis nuspojava

Nuspojave su navedene pod kategorijom učestalosti koristeći sljedeću konvenciju :

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

### Liječenje žena

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja



### Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: tromboembolija (i povezana ili nepovezana s OHSS-om)

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

### Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u abdomenu, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: ciste na jajnicima

Često: blagi ili umjereni OHSS (uključujući pridružene simptome)

Manje često: teški OHSS (uključujući i pridružene simptome) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: komplikacije teškog OHSS-a

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Liječenje muškaraca

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: blage do teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i šok

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: egzacerbacija ili pogoršanje astme

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: akne

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: ginekomastija, varikokela

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

### Pretrage

Često: povećanje tjelesne težine

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja folitropinom alfa nisu poznati, no ipak postoji mogućnost pojave OHSS-a (vidjeti dio 4.4).

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Bemfola je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

##### Farmakodinamički učinci

U žena je najvažniji učinak koji proizlazi iz parenteralne primjene FSH-a razvoj zrelih Graafovih folikula. U žena s anovulacijom, cilj terapije folitropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se nakon primjene hCG-a osloboditi jajna stanica.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim su ispitivanjima pacijentice s teškim nedostatkom FSH-a i LH-a definirane razinom endogenog LH-a u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH-a provedenih u različitim laboratorijima.

Klinička ispitivanja koja su uspoređivala r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu 1 ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je folitropin alfa učinkovitiji od urinarnog FSH-a u smislu manje ukupne doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za poticanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje, folitropin alfa je pri manjoj ukupnoj dozi i uz kraće trajanje terapije nego kod urinarnog FSH rezultirao većim brojem dobivenih oocita u usporedbi s urinarnim FSH-om.

Tablica 1: Rezultati ispitivanja GF 8407 (randomizirano ispitivanje s usporednim skupinama koja je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost folitropina alfa s onima urinarnog FSH-a pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	folitropin alfa (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju primjenom FSH-a	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupan broj potrebnih doza FSH-a (broj ampula FSH-a od 75 IU )	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između dvije grupe bile su statistički značajne (p<0,05) za sve navedene kriterije.

### Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH-a, primjena folitropina alfa istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine uz početni poluvijek od približno 2 sata te se eliminira iz tijela uz terminalni poluvijek od približno 1 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 l, a ukupni klirens 0,6 l/sat. Jedna osmina doze folitropina alfa izlučuje se u mokraću.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 70%. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 - 4 dana. U žena sa supresijom lučenja endogenog gonadotropina, pokazalo se da folitropin alfa ipak učinkovito stimulira razvoj folikula i steroidogenezu, unatoč nemjerljivim razinama LH-a.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti osim onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa ( $\geq 40$  IU/kg na dan) tijekom duljih razdoblja dokazano je smanjenje plodnosti.

Primjena visokih doza ( $\geq 5$  IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No, budući da folitropin alfa nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničen klinički značaj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

poloksamer 188  
saharoza  
metionin  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
fosfatna kiselina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.  
Lijek se mora injicirati odmah nakon otvaranja.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se može izvaditi i čuvati izvan hladnjaka do 3 mjeseca na 25°C ili ispod 25°C, bez ponovnog odlaganja u hladnjak. Lijek se mora zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1,5 ml uložak (staklo tipa I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim sigurnosnim zatvaračem iznutra obloženim s gumom, sastavljen u napunjenu brizgalicu.

Svaki uložak sadrži 0,75 ml otopine za injekcije.

Veličine pakiranja: 1, 5 i 10 napunjenih brizgalica, uključujući jednu iglu za jednokratnu upotrebu i jastučić od vate natopljen alkoholom po brizgatici. Jedna igla i jedan jastučić od vate natopljen alkoholom, za uporabu kod primjene brizgalicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Bemfola 450 IU/0,75 ml (33 mikrograma/0,75 ml) je izrađena tako da ne dopušta uklanjanje uloška.

Iskorištene brizgalica i igla moraju se odložiti u otpad odmah nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute o primjeni napunjene brizgalice potražite u uputama o lijeku.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27.03.2014.  
Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH  
Donaustraße 99  
Klosterneuburg 3400  
Austrija

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
KUTIJA S 1, 5 ILI 10 NAPUNJENIH BRIZGALICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bemfola 75 IU/0,125 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
folitropin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 75 IU folitropina alfa, što odgovara 5,5 mikrograma u 0,125 ml. Jedan ml otopine sadrži 600 IU, što odgovara 44 mikrograma.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, fosfatna kiselina i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

1 igla za injekciju

1 jastučić od vate natopljen alkoholom

5 napunjenih brizgalica

5 igala za injekcije

5 jastučića od vate natopljenih alkoholom

10 napunjenih brizgalica

10 igala za injekcije

10 jastučića od vate natopljenih alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

## **8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

## **9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, neotvoreni lijek se može čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C do 3 mjeseca bez ponovnog odlaganja u hladnjak i mora se zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

## **10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

## **11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

## **12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **13. BROJ SERIJE <, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>**

Serijski broj

## **14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

## **15. UPUTE ZA UPORABU**

## **16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bemfola 75 IU/0,125 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Bemfola 75 IU/0,125 ml injekcija  
folitropin alfa  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,125 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
KUTIJA S 1, 5 ILI 10 NAPUNJENIH BRIZGALICA**

**1. N<sub>[M15]</sub>AZIV LIJEKA**

Bemfola 150 IU/0,25 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
folitropin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna napunjena brizgalica isporučuje 150 IU folitropin alfa, što odgovara 11 mikrograma u 0,25 ml.  
Jedan ml otopine sadrži 600 IU, što odgovara 44 mikrograma.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, fosfatna kiselina i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

1 igla za injekciju

1 jastučić od vate natopljen alkoholom

5 napunjenih brizgalica

5 igala za injekcije

5 jastučića od vate natopljenih alkoholom

10 napunjenih brizgalica

10 igala za injekcije

10 jastučića od vate natopljenih alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, neotvoreni lijek se može čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C do 3 mjeseca bez ponovnog odlaganja u hladnjak i mora se zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE <, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bemfola 150 IU/0,25 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Bemfola 150 IU/0,25 ml injekcija  
folitropin alfa  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,25 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
KUTIJA S 1, 5 ILI 10 NAPUNJENIH BRIZGALICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bemfola 225 IU/0,375 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
folitropin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna napunjena brizgalica isporučuje 225 IU folitropin alfa, što odgovara 16,5 mikrograma u 0,375 ml. Jedan ml otopine sadrži 600 IU, što odgovara 44 mikrograma.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, fosfatna kiselina i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**Otopina za injekciju**

1 napunjena brizgalica  
1 igla za injekciju  
1 jastučić od vate natopljen alkoholom

**5 napunjenih brizgalica**

5 igala za injekcije  
5 jastučića od vate natopljenih alkoholom

**10 napunjenih brizgalica**

10 igala za injekcije  
10 jastučića od vate natopljenih alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, neotvoreni lijek se može čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C do 3 mjeseca bez ponovnog odlaganja u hladnjak i mora se zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE <, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bemfola 225 IU/0,375 ml

## **17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## **18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Bemfola 225 IU/0,375 ml injekcija  
folitropin alfa  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,375 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
KUTIJA S 1, 5 ILI 10 NAPUNJENIH BRIZGALICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bemfola 300 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
folitropin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna napunjena brizgalica isporučuje 300 IU folitropin alfa, što odgovara 22 mikrograma u 0,5 ml.  
Jedan ml otopine sadrži 600 IU, što odgovara 44 mikrograma.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, fosfatna kiselina i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**Otopina za injekciju**

1 napunjena brizgalica  
1 igla za injekciju  
1 jastučić od vate natopljen alkoholom

**5 napunjenih brizgalica**

5 igala za injekcije  
5 jastučića od vate natopljenih alkoholom

**10 napunjenih brizgalica**

10 igala za injekcije  
10 jastučića od vate natopljenih alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, neotvoreni lijek se može čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C do 3 mjeseca bez ponovnog odlaganja u hladnjak i mora se zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE <, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bemfola 300 IU/0,5 mL

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Bemfola 300 IU/0,5 ml injekcija  
folitropin alfa  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,5 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
KUTIJA S 1, 5 ILI 10 NAPUNJENIH BRIZGALICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bemfola 450 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
folitropin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna napunjena brizgalica isporučuje 450 IU folitropin alfa, što odgovara 33 mikrograma u 0,75 ml.  
Jedan ml otopine sadrži 600 IU, što odgovara 44 mikrograma.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, fosfatna kiselina i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**Otopina za injekciju**

1 napunjena brizgalica  
1 igla za injekciju  
1 jastučić od vate natopljen alkoholom

**5 napunjenih brizgalica**

5 igala za injekcije  
5 jastučića od vate natopljenih alkoholom

**10 napunjenih brizgalica**

10 igala za injekcije  
10 jastučića od vate natopljenih alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, neotvoreni lijek se može čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C do 3 mjeseca bez ponovnog odlaganja u hladnjak i mora se zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE <, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bemfola 450 IU/0,75 mL

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Bemfola 450 IU/0,75 ml injekcija  
folitropin alfa  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,75 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Bemfola 75 IU/0,125 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**Bemfola 150 IU/0,25 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**Bemfola 225 IU/0,375 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**Bemfola 300 IU/0,50 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**Bemfola 450 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**

Folitropin alfa

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Bemfola i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Bemfola
3. Kako primjenjivati lijek Bemfola
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Bemfola
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Bemfola i za što se koristi**

#### **Što je Bemfola**

Ovaj lijek sadrži djelatnu tvar folitropin alfa, koji je gotovo identičan prirodnom hormonu koji stvara Vaše tijelo, naziva „folikulostimulirajući hormon“ (FSH). FSH je gonadotropin, tip hormona koji ima važnu ulogu u ljudskoj plodnosti i reprodukciji. U žena, FSH je potreban za rast i razvoj vrećica (folikula) u jajnicima koje sadrže jajne stanice. U muškaraca, FSH je potreban za proizvodnju sperme.

#### **Za što se Bemfola koristi**

**U odraslih žena** Bemfola se koristi:

- za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i koje nisu odgovorile na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
- zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH), s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju zato što im tijelo proizvodi vrlo malo gonadotropina (FSH i LH).
- kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupcima koji Vam mogu pomoći da zatrudnite), kao što su „*in vitro* umjetna oplodnja“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

**U odraslih muškaraca** Bemfola se koristi:

- u kombinaciji s još jednim lijekom, „humanim korionskim gonadotropinom“ (engl. *human Chorionic Gonadotropin*, hCG), s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Bemfola

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema s plodnošću.

### Nemojte uzimati lijek Bemfola

- ako ste alergični na folikulostimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tumor hipotalamusa ili hipofize (oboje su dijelovi mozga)
- ako ste **žena**:
  - i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
  - i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje
  - i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke
  - ako postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što su zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili nepravilan oblik spolnih organa
- ako ste **muškarac**:
  - i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte primjenjivati lijek Bemfola ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite ovaj lijek.

### Upozorenja i mjere opreza

#### Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem, obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako netko u Vašoj obitelji boluje od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina, koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
- imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

#### Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyper-stimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svom liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete primjenjivati ovaj lijek (pogledajte dio 4.).

Ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda primjene lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom Bemfola rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži humani koriogonadotropin, hCG). Ako se počine razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite mehaničku metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

#### Višeploidne trudnoće

Tijekom primjene lijeka Bemfola postoji veća vjerojatnost za višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu djecu. Rizik od višeploidne trudnoće možete smanjiti ako primjenjujete preporučene doze lijeka Bemfola u pravo vrijeme. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje, rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašom dobi te kvalitetom i brojem implantiranih oplodjenih jajnih stanica ili embrija.



### Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika radi stvaranja jajnih stanica, vjerojatnije ćete doživjeti spontani pobačaj nego prosječna žena.

### Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, tada postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom Bemfola.

### Muškarci s previše FSH-a u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina folikulostimulirajućeg hormona u krvi može biti znak oštećenja testisa. U ovim slučajevima lijek Bemfola obično nije učinkovit. Ako Vaš liječnik odluči pokušati liječenje lijekom Bemfola, možda će od Vas zatražiti uzorak sjemena za analizu 4 - 6 mjeseci nakon početka terapije kako bi mogao pratiti liječenje.

### **Djeca i adolescenti**

Bemfola nije indicirana za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Bemfola**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Primjena lijeka Bemfola s drugim lijekovima koji stimuliraju ovulaciju (na primjer, hCG ili klomifencitrat) može povećati folikularni odgovor.
- Istodobna primjena lijeka Bemfola i agonista ili antagonista „hormona koji oslobađa gonadotropin“ (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može zahtijevati povećanje doze lijeka Bemfola potrebne za stvaranje folikula.

### **Trudnoća i dojenje**

Nemojte primjenjivati lijek Bemfola ako ste trudni ili dojite.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### **Bemfola sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati lijek Bemfola**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Primjena ovog lijeka**

- Bemfola je namijenjena za potkožnu primjenu injekcijom (supkutano). Koristite napunjenu brizgalica samo jednom te zatim zbrinite na siguran način. Ne primjenjujte otopinu ako sadrži čestice ili nije bistra.
- Prvu injekciju lijeka Bemfola treba primijeniti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se koristi napunjena brizgalica za injiciranje lijeka Bemfola.
- Ako ćete si sami davati lijek Bemfola, pažljivo pročitajte i slijedite „Upute za uporabu“. Te se upute nalaze na kraju Upute o lijeku.

## **Koliko lijeka trebate primijeniti**

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU) i mililitrima (ml).

### **Žene**

#### **Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije**

- Bemfola se obično daje svaki dan.
- Ako imate neredovite menstruacije, počnite primjenjivati lijek Bemfola unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi primjenjivati lijek bilo koji dan.
- Uobičajena početna doza lijeka Bemfola je 75 - 150 IU (0,12 - 0,25 ml) svaki dan.
- Vaša doza lijeka Bemfola može se povećati svakih 7 ili svakih 14 dana za 37,5 - 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor ili vam liječnik kaže da prekinete, pogledajte dolje.
- Najveća dnevna doza lijeka Bemfola obično nije veća od 225 IU (0,375 ml).
- Kada se postigne željeni odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNK tehnikom) ili 5 000 IU - 10 000 IU hCG-a 24 - 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka Bemfola. Preporučeno je imati spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 4 tjedna terapije, taj ciklus liječenja lijekom Bemfola treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati lijek Bemfola u većoj početnoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapija će se prekinuti i nećete primiti hCG (pogledajte odlomak o OHSS-u u dijelu 2.). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati lijek Bemfola u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

#### **Ako nemate ovulaciju, menstruacije Vam izostaju i dijagnosticirane su Vam vrlo niske razine hormona FSH ili LH**

- Uobičajena početna doza lijeka Bemfola je 75 - 150 IU (0,12 - 0,25 ml) zajedno sa 75 IU (0,12 ml) lutropina alfa.
- Ta ćete dva lijeka primjenjivati svaki dan tijekom najviše pet tjedana.
- Vaša doza lijeka Bemfola može se povećati svakih 7 ili svakih 14 dana za 37,5 - 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
- Kada se postigne željeni odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNK tehnikom) ili 5 000 IU - 10 000 IU hCG-a 24 - 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka Bemfola i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos na dan primjene injekcije hCG-a i dan nakon toga. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije umetanjem sperme u maternicu.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom Bemfola treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati lijek Bemfola u većoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapija lijekom Bemfola će se prekinuti i nećete primiti hCG (pogledajte odlomak o OHSS-u u dijelu 2.). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati lijek Bemfola u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

## **Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje**

- Uobičajena početna doza lijeka Bemfola je 150 - 225 IU (0,25 - 0,37 ml) svaki dan, od 2. ili 3. dana Vašeg ciklusa liječenja.
- Doza lijeka Bemfola može se povećati, što ovisi o Vašem odgovoru. Najveća dnevna doza iznosi 450 IU (0,75 ml).
- Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. To obično traje otprilike 10 dana, no može trajati od 5 do 20 dana. Vaš će liječnik pomoću krvnih pretraga i/ili ultrazvuka provjeriti kada je to postignuto.
- Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNK tehnikom) ili 5 000 - 10 000 IU hCG-a 24 - 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka Bemfola. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

U ostalim slučajevima, liječnik prvo može zaustaviti ovulaciju primjenom agonista ili antagonista hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH). Zatim se približno dva tjedna nakon početka liječenja agonistom počinje primjenjivati Bemfola. Bemfola i agonist GnRH-a zatim se primjenjuju zajedno sve dok se folikuli ne razviju na željeni način. Primjerice, nakon 2 tjedna primjene agonista GnRH-a započinje primjena 150 - 225 IU lijeka Bemfola tijekom 7 dana. Nakon toga se doza prilagođava ovisno o odgovoru jajnika. Kada se koristi antagonist GnRH-a, on se primjenjuje od 5. ili 6. dana liječenja lijekom Bemfola sve do nastupa ovulacije.

### **Muškarci**

- Uobičajena doza lijeka Bemfola je 150 IU (0,25 ml) zajedno s hCG-om.
- Ta ćete dva lijeka primjenjivati tri puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
- Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta dva lijeka najmanje 18 mjeseci.

### **Ako primijenite više lijeka Bemfola nego što ste trebali**

Učinci predoziranja lijekom Bemfola nisu poznati, ali može se očekivati pojava sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS), koji je opisan u dijelu 4. No, OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (pogledajte odlomak o OHSS-u u dijelu 2.).

### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Bemfola**

Ako zaboravite primijeniti lijek Bemfola, nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svom liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### Ozbiljne nuspojave u žena

- Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte odlomak „Budite posebno

oprezni s lijekom Bemfola“ u dijelu 2.). Ta je nuspojava česta (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje mokraće, povećanje tjelesne težine, poteškoće pri disanju i/ili moguće nakupljanje tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ta je nuspojava manje česta (može se javiti u do 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput uvrtanja jajnika ili krvnih ugrušaka, su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba).
- Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisne o OHSS-u vrlo su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba). Mogu uzrokovati bol u prsnom košu, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte i odlomak „Problemi sa zgrušavanjem krvi“ u dijelu 2.).

#### Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena

- Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, oticanje lica i poteškoće pri disanju ponekad mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka.

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svom liječniku, koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati lijek Bemfola.

#### **Ostale nuspojave u žena**

##### Vrlo česte (mogu se javiti se u više od 1 na 10 osoba):

- vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- glavobolja
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja, kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadražnost

##### Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bol u trbuhu
- mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

##### Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- mogu se pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, oticanje lica i poteškoće pri disanju; te reakcije ponekad mogu biti ozbiljne
- može doći do pogoršanja astme

#### **Ostale nuspojave u muškaraca**

##### Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- lokalne reakcije na mjestu injiciranja, kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadražnost

##### Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
- razvoj dojki, akne ili povećanje tjelesne težine

##### Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- mogu se pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, oticanje lica i teškoće pri disanju; te reakcije ponekad mogu biti ozbiljne
- može doći do pogoršanja astme

#### **Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Bemfola

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice ili kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ (EXP). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, neotvorena brizgalica može se čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C do 3 mjeseca bez ponovnog odlaganja u hladnjak i mora se zbrinuti ako se ne iskoristi nakon 3 mjeseca.

Lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Lijek se mora injicirati odmah nakon otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Bemfola sadrži

- Djelatna tvar je folitropin alfa.
- Bemfola 75 IU/0,125 ml: Jedan uložak sadrži 75 IU (što odgovara 5,5 mikrograma) folitropina alfa u 0,125 ml otopine.
- Bemfola 150 IU/0,25 ml: Jedan uložak sadrži 150 IU (što odgovara 11 mikrograma) folitropina alfa u 0,25 ml otopine.
- Bemfola 225 IU/0,375 ml: Jedan uložak sadrži 225 IU (što odgovara 16,5 mikrograma) folitropina alfa u 0,375 ml otopine.
- Bemfola 300 IU/0,50 ml: Jedan uložak sadrži 300 IU (što odgovara 22 mikrograma) folitropina alfa u 0,50 ml otopine.
- Bemfola 450 IU/0,75 ml: Jedan uložak sadrži 450 IU (što odgovara 33 mikrograma) folitropina alfa u 0,75 ml otopine.
- Jedan ml otopine sadrži 600 IU (što odgovara 44 mikrograma) folitropina alfa.
- Drugi sastojci su poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, fosfatna kiselina i voda za injekcije.

### Kako Bemfola izgleda i sadržaj pakiranja

- Bemfola je bistra, bezbojna tekućina za injekciju u napunjenoj brizgalici (injekciji).
- Bemfola se isporučuje u pakiranjima s 1, 5 ili 10 napunjenih brizgalica, 1, 5 ili 10 jednokratnih igala, i 1, 5 ili 10 jastučića od vate natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Bemfola 75 IU/0,125 ml napunjena brizgalica**  
**Bemfola 150 IU/0,25 ml napunjena brizgalica**  
**Bemfola 225 IU/0,375 ml napunjena brizgalica**  
**Bemfola 300 IU/0,50 ml napunjena brizgalica**  
**Bemfola 450 IU/0,75 ml napunjena brizgalica**

## Upute za primjenu

### SADRŽAJ

- 1. Kako koristiti napunjenu brizgalicu s lijekom Bemfola**
- 2. Prije početka korištenja napunjene brizgalice**
- 3. Priprema napunjene brizgalice za injekciju**
- 4. Određivanje doze**
- 5. Injiciranje doze**
- 6. Nakon injekcije**

#### **1. Kako koristiti napunjenu brizgalicu s lijekom Bemfola**

- Prije početka korištenja napunjene brizgalice prvo pročitajte ove upute i upute o lijeku do kraja.
- Ovu brizgalicu koristite samo za sebe – nemojte dopustiti nekome drugome da je koristi.
- Brojevi u prozorčiću za prikaz doze izraženi su u internacionalnim jedinicama ili IU. **Liječnik će Vam reći koliko si jedinica (IU) morate ubrizgati svaki dan.**
- **Liječnik/ljekarnik će Vam reći koliko Vam je brizgalica s lijekom Bemfola potrebno za cjelokupan ciklus liječenja.**
- Injekciju si dajte svaki dan otprilike u isto vrijeme.

#### **2. Prije početka korištenja napunjene brizgalice**

##### **2.1. Operite ruke**

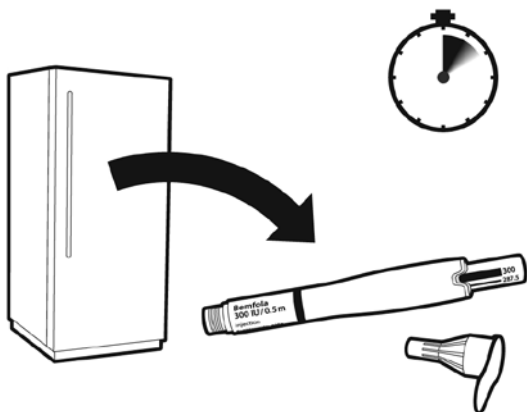
- Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite za pripremu brizgalice budu što čišći.

##### **2.2. Pronađite čistu površinu**

- Dobro mjesto je čist stol ili radna površina.

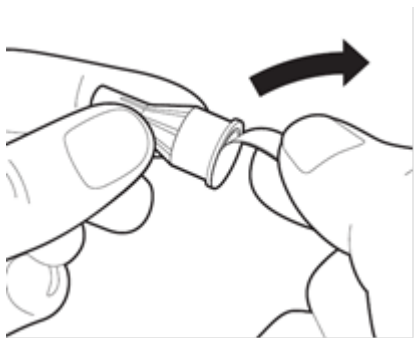
#### **3. Priprema napunjene brizgalice za injekciju**

### Različiti dijelovi brizgalice

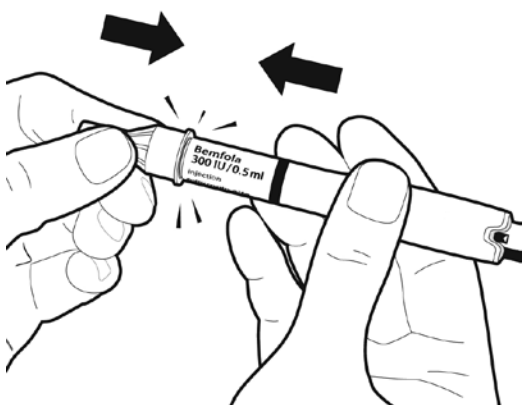


Injekciju si dajte svaki dan otprilike u isto vrijeme. Izvadite brizgalicu iz hladnjaka 5 do 10 minuta prije primjene. Napomena: provjerite da lijek nije zamrznut.



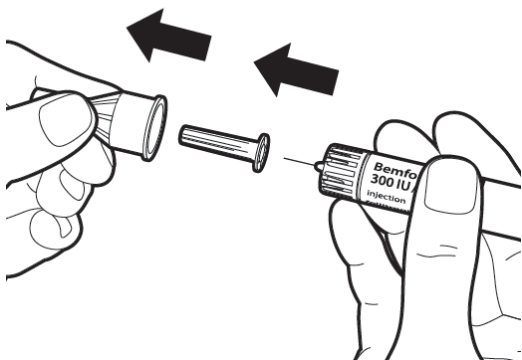


Uklonite zaštitnu foliju s igle za injekciju.



Držite brizgalicu za bočne strane i spojite iglu tako da je nataknete ravno na brizgalicu. Nemojte je okretati. Kada igla bude sigurno pričvršćena, začut ćete „klik“.

Oprez:  
ne pritišćite dugme za doziranje dok spajate iglu.



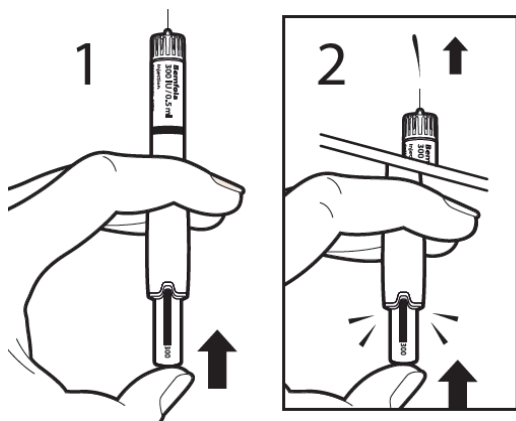
Uklonite vanjski zatvarač igle. **Sačuvajte ga za poslije. Trebat će Vam nakon injiciranja.**

Uklonite unutarnji zatvarač igle.

#### 4. Određivanje doze

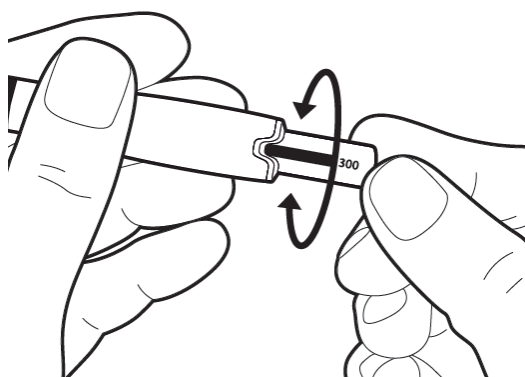


Primite brizgalicu tako da igla bude usmjerena prema gore. Nježno lupkajte brizgalicu kako bi se svi veliki mjehurići zraka digli na površinu.



Držeći i dalje brizgalicu uspravno, pritišćite dugme za doziranje sve dok više ne bude vidljiva aktivacijska traka s malom strelicom. Trebali biste čuti i „klik“, a iz igle će izaći malo tekućine (to je normalno). Brizgalica je sada spremna za odabir doze.

Ako iz igle nije izašlo nimalo tekućine, nemojte upotrijebiti brizgalicu.



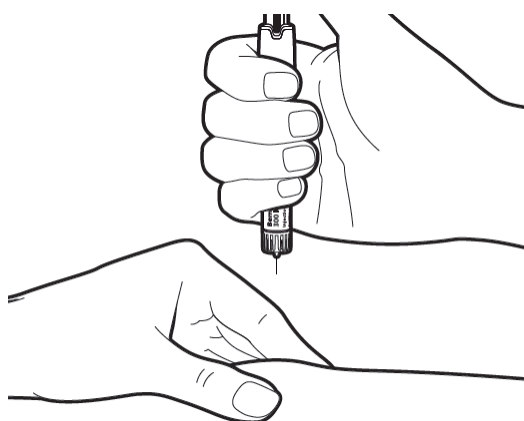
Okrećite dugme za doziranje sve dok se u prozorčiću za prikaz doze ne prikaže doza koja Vam je propisana. Napomena: brizgalica je sada spremna za injekciju. Oprez: u ovom trenutku više nemojte pritiskati dugme za doziranje.

## 5. Injiciranje doze

Sada si možete odmah dati injekciju. Vaš liječnik ili medicinska sestra su Vam već savjetovali gdje trebate dati injekciju (npr. trbuh, prednji dio bedra). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svaki dan odaberite drugo mjesto za injiciranje.

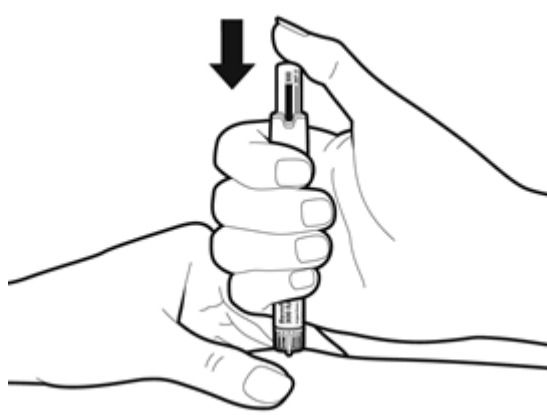


Kružnim pokretima očistite odabrano područje kože jastučićem od vate natopljenog alkoholom.



Laganim stiskom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja. Brizgalicu držite otprilike pod pravim kutom i sigurnim pokretom ubodite iglu cijelom dužinom.

Oprez: ne pritišćite dugme za doziranje prilikom uvođenja igle.

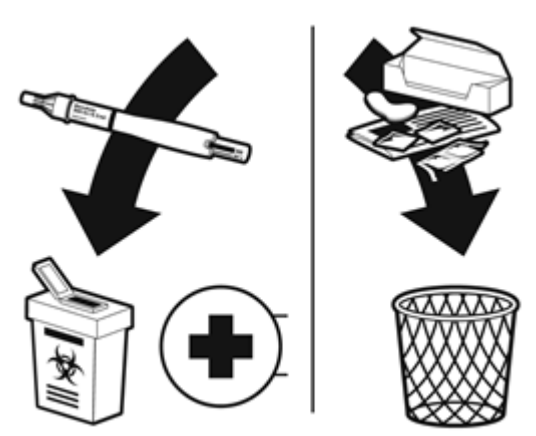
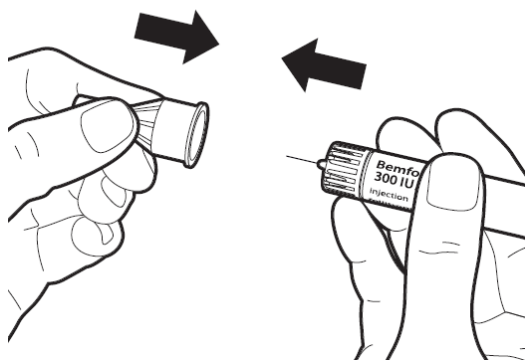


Polako i neprekidno pritišćite dugme za doziranje dok se ono ne zaustavi, a traka za doziranje više ne bude vidljiva. Nemojte odmah izvući iglu; pričekajte **5 sekundi** prije nego što je izvučete.

Nakon uklanjanja igle: očistite kožu jastučićem od vate natopljenog alkoholom kružnim pokretima.

## 6. Nakon injekcije

Pažljivo vratite vanjski zatvarač na iglu.



Odložite ambalažu, unutarnji zatvarač igle, zaštitnu foliju, jastučić od vate natopljen alkoholom i upute za uporabu u običan kućni otpad. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u sudoper, zahodsku školjku ili kućni otpad. Upotrijebljenu brizgalicu treba odložiti u spremnik za oštre predmete i vratiti u ljekarnu radi pravilnog zbrinjavanja. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite.