

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 600 IU (što odgovara 44 mikrograma) folitropina alfa\*.

Bemfola 75 IU/0,125 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 75 IU (što odgovara 5,5 mikrograma) u 0,125 ml.

Bemfola 150 IU/0,25 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 150 IU (što odgovara 11 mikrograma) u 0,25 ml.

Bemfola 225 IU/0,375 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 225 IU (što odgovara 16,5 mikrograma) u 0,375 ml.

Bemfola 300 IU/0,50 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Jedna napunjena brizgalica osigurava primjenu 300 IU (što odgovara 22 mikrograma) u 0,5 ml.

Bemfola 450 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
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 do 7,3.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) 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 (IVF), transfer gamete u jajovod i transfer zigote u jajovod.
- Folitropin alfa je u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) indiciran za

stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH-a i FSH-a.

#### U odraslih muškaraca

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

#### **4.2 Doziranje i način primjene**

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

Bolesnicima 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.

Usporedne kliničke studije pokazale su da su bolesnicama 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 bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana od početka menstrualnog ciklusa.

Uobičajeni režim započinje sa 75 do 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 bolesnice, 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 bolesnice nakon 4 tjedna od početka terapije, taj ciklus treba prekinuti i napraviti daljnju procjenu stanja bolesnice, nakon čega bolesnica 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 do 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije.

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 do 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 bolesnice, 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 do 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 teškim nedostatkom LH-a i FSH-a.

Kod žena s nedostatkom LH-a i FSH-a, cilj terapije folitropinom alfa u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) je poticanje razvoja i završnog sazrijevanja folikula nakon primjene humanog korionskog gonadotropina (hCG). Folitropin alfa treba primjenjivati u obliku dnevnih injekcija istodobno s lutropinom alfa. Ako je bolesnica amenoreična te ima nisko lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75 do 150 IU FSH-a. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice, 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. Prihvatljivo 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 do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije folitropina alfa i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

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 (vidjeti dio 4.4).

#### 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 bolesnik 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 djelotvornost folitropina alfa u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

#### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika folitropina alfa u bolesnika 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. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

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

Mjesto injiciranja treba mijenjati svakog dana.

Budući da je napunjena brizgalica s jednodoznim uloškom lijeka Bemfola namijenjena samo za jednu injekciju, bolesnicima 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 posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- 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.

#### Opće preporuke

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 bolesnicima mogu postojati razlike u odgovoru na FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika 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

Bolesnike 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 treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotireoze, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice 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 mladu životnu dob, tjelesnu masu bez masti, sindrom policističnih jajnika, više doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu i prethodne epizode OHSS-a, velik broj folikula jajnika u razvoju i velik broj oocita prikupljenih u ciklusima 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 > 5500 pg/ml ili > 20 200 pmol/l i/ili  $\geq 40$  folikula ukupno, preporučuje se prestanak primjene hCG-a, a bolesnica 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 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice 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 bolesnicu hospitalizirati i započeti odgovarajuću terapiju.

#### Višeploidne trudnoće

U bolesnica 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 bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice 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 bolesnica 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 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 dobiti 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 bolesnici 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 trudnoća (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**

Folitropin alfa ne utječe ili zanemarivo utječe 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

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: 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 sredoprsta

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 sredoprsta

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

#### Mehanizam djelovanja

Folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje GnRH te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. FSH stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

#### Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 do 5 dana svakodnevnog primanja r-hFSH te se, ovisno o odgovoru u bolesnice, maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene r-hFSH.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim su ispitivanjima bolesnice 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.

Kliničke studije koje su uspoređivale r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu 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: 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<br>(n = 130) | urinarni FSH<br>(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**

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

#### Distribucija

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost doze sve do 900 IU. Nakon ponovljenog davanja, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 do 4 dana.

#### Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urin.

### **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.

Bemfola 75 IU/0,125 ml:  
Svaki uložak sadrži 0,125 ml otopine za injekcije.

Bemfola 150 IU/0,25 ml:  
Svaki uložak sadrži 0,25 ml otopine za injekcije.

Bemfola 225 IU/0,375 ml:  
Svaki uložak sadrži 0,375 ml otopine za injekcije.

Bemfola 300 IU/0,50 ml:  
Svaki uložak sadrži 0,5 ml otopine za injekcije.

Bemfola 450 IU/0,75 ml:  
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 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, napunjena brizgalica, 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**

Bemfola 75 IU/0,125 ml:  
EU/1/13/909/001  
EU/1/13/909/006  
EU/1/13/909/007

Bemfola 150 IU/0,25 ml:  
EU/1/13/909/002  
EU/1/13/909/008  
EU/1/13/909/009

Bemfola 225 IU/0,375 ml:  
EU/1/13/909/003  
EU/1/13/909/010  
EU/1/13/909/011

Bemfola 300 IU/0,50 ml:  
EU/1/13/909/004  
EU/1/13/909/012  
EU/1/13/909/013

Bemfola 450 IU/0,75 ml:  
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. ožujka 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 PSUR-eva 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>**

Serijska

**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.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

0,125 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

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

**1. NAZIV 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>**

Serijska

**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.



|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

0,25 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

**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>**

Serijska

**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.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

0,375 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

**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>**

Serijska

**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.



|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

0,5 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

**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>**

Serijska

**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.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

0,75 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

## **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 čije 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 prije nego što primijenite ovaj lijek.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Bemfola.

#### 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 korigonadotropin, 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 foliklostimulirajućeg 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 ako uzimate, nedavno ste 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“ GnRH (lijeкова 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 liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### Primjena ovog lijeka

- Bemfola je namijenjena za potkožnu primjenu injekcijom (supkutano). Svaku napunjenu brizgalicu koristite samo jednom te je 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 prije nego što ga možete sami injicirati.
- 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 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
- 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 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 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 dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati lijek Bemfola u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

### Ako su Vam dijagnosticirane 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 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 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 ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

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 (vidjeti dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). 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

5000 do 10 000 IU hCG-a 24 do 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.

## **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 dio 2., „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

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

Ako zaboravite primijeniti lijek Bemfola, nemojte uzeti 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 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 također u dijelu 2. pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). 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 uvrtnja 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 također u dijelu 2. pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)“).

### **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 (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

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 nadraženost

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 nadraženost

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 nuspojava**

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.

Ovaj 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 baciti 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 uporabu

### SADRŽAJ

1. Kako koristiti napunjenu brizgalicu s lijekom Bemfola
2. Prije početka korištenja napunjene brizgalice
3. Priprema napunjene brizgalice za injekciju
4. Podešavanje doze koju Vam je propisao liječnik
5. Injiciranje doze
6. Nakon injekcije

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Upozorenje:</b> Pročitajte i slijedite ove Upute za uporabu napunjene brizgalice s lijekom Bemfola. Nemojte slijediti druge upute osim onih navedenih u ovim Uputama za uporabu ili onih koje ste dobili od svog zdravstvenog radnika jer onda možda nećete pravilno upotrijebiti napunjenu brizgalicu i primijeniti lijek kako je potrebno.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

- Prije početka korištenja napunjenih brizgalica pažljivo pročitajte cjelovite Upute za uporabu i uputu o lijeku.
- Svaku napunjenu brizgalicu smijete koristiti **samo jednom i samo za sebe** – nemojte dopustiti nekome drugome da je koristi.
- Brojevi u prozorčiću za prikaz doze na napunjenim brizgalicama 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 napunjenih brizgalica s lijekom Bemfola za jednokratnu uporabu potrebno za cjelokupan ciklus liječenja.**
- Injekciju si dajte svaki dan otprilike u isto vrijeme.

#### 2. Prije početka korištenja napunjene brizgalice

##### 2.1. Izvadite brizgalicu iz hladnjaka

- Izvadite jednu brizgalicu iz hladnjaka 5 do 10 minuta prije uporabe.
- **Nemojte** koristiti lijek ako je zamrznut.

##### 2.2. Operite ruke

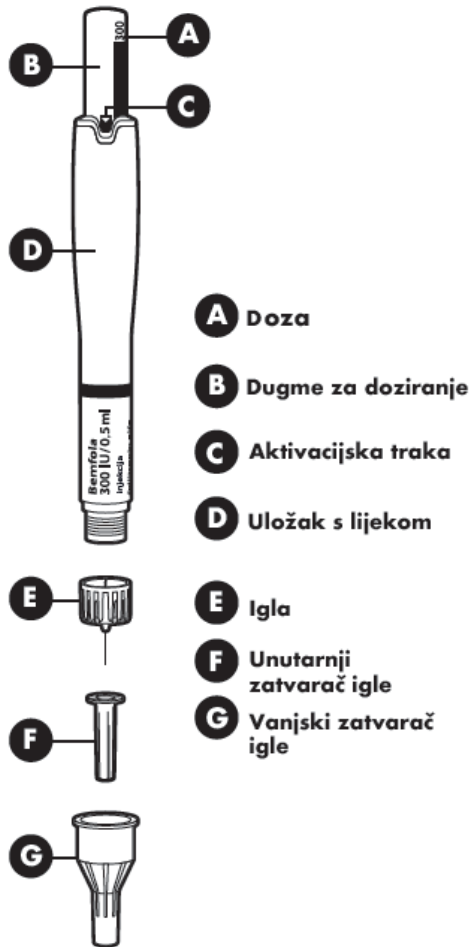
- Operite ruke sapunom i toplom vodom te ih osušite.
- Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite za pripremu brizgalice budu što čišći.

##### 2.3. Pronađite čistu površinu

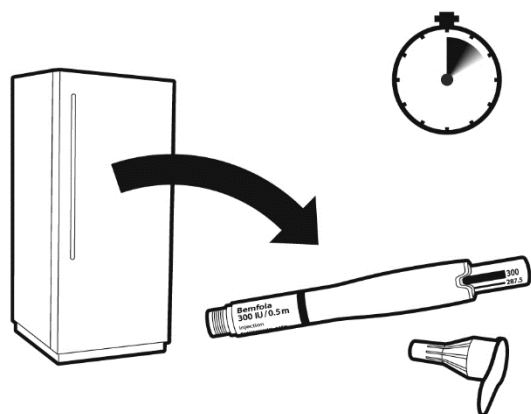
- Dobro mjesto je čist stol ili radna površina.

#### 3. Priprema napunjene brizgalice za injekciju

#### Različiti dijelovi napunjene brizgalice

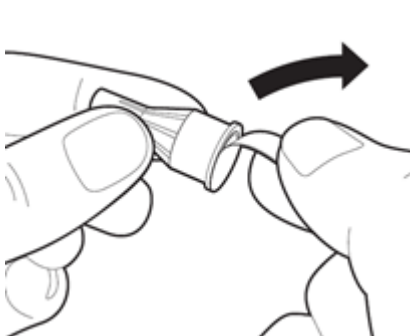






Injekciju si dajte svaki dan otprilike u isto vrijeme. Izvadite brizgalicu iz hladnjaka 5 do 10 minuta prije primjene.

**Napomena:** provjerite da lijek nije zamrznut.

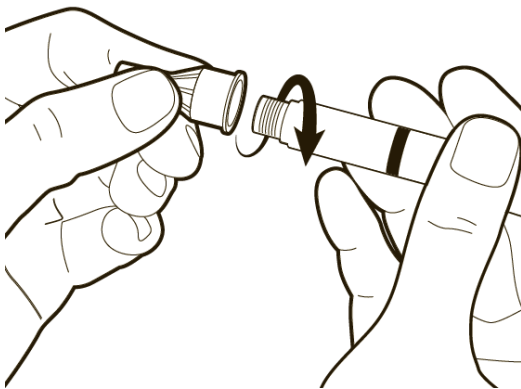


### **Pripremite iglu za injekciju**

Uzmite novu iglu – koristite isključivo igle za jednokratnu uporabu koje se nalaze u pakiranju. Čvrsto držite vanjski zatvarač igle. Uvijek provjerite odvojivu zaštitnu foliju na vanjskom zatvaraču igle i uvjerite se da nije oštećena ili već odvojena.

Uklonite odvojivu zaštitnu foliju s igle za injekciju.

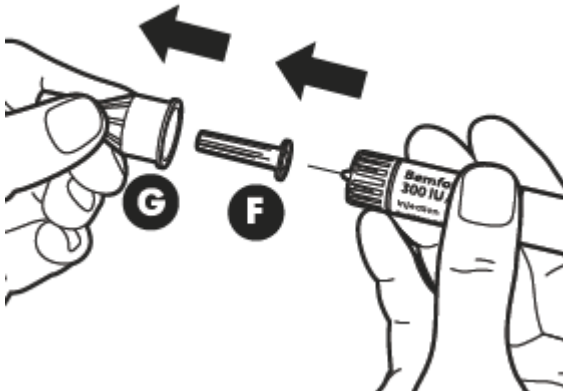
**Opres:** Nemojte koristiti iglu ako je odvojiva zaštitna folija oštećena ili već odvojena. Odložite je u spremnik za oštre predmete. Uzmite novu iglu.



Pričvrstite iglu.

Držite brizgalicu s bočne strane, a iglu u ravnini s brizgalicom dok je pričvršćujete. Zavijte iglu na vrh brizgalice u smjeru kazaljke na satu sve dok se dobro ne pričvrsti. Pazite da je igla pravilno pričvršćena na brizgalicu i da stoji ravno.

**Oprez:** Iglu nemojte prejako zategnuti.  
Ne pritišćite dugme za doziranje dok spajate iglu.

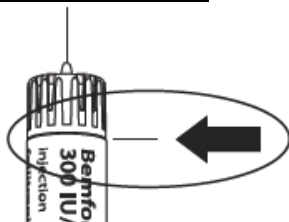


Uklonite vanjski zatvarač igle (G).  
**Sačuvajte ga za poslije. Trebat će Vam za zbrinjavanje brizgalice nakon injiciranja.**

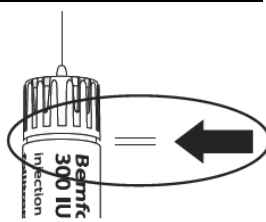
Uklonite unutarnji zatvarač igle (F).

Uvjerite se da je igla u pravilnom položaju.

#### Pravilan položaj igle



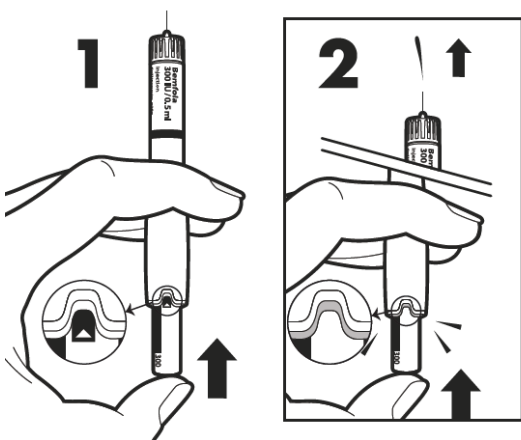
#### Nepravilan položaj igle



#### 4. Podešavanje doze koju Vam je propisao liječnik

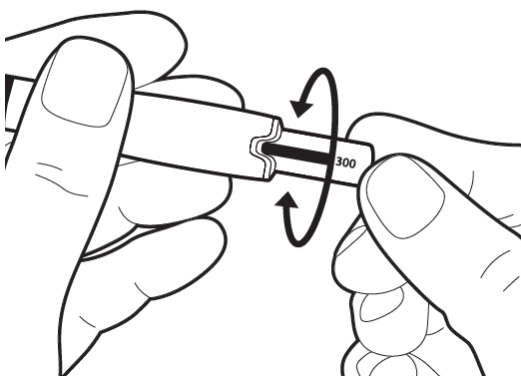


Prvo primite brizgalicu tako da igla bude usmjerena prema gore. Da biste uklonili mjehuriće zraka iz sustava, nježno lupkajte bočnu stranu brizgalice kako bi se postojeći mjehurići zraka digli na površinu.



Držeći i dalje brizgalicu uspravno, pritisćite **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). Brizgatica je sada spremna za odabir doze.

**Oprez:** Ako iz igle nije izašlo nimalo tekućine ili ako primijetite istjecanje tekućine na mjestu gdje je igla spojena s brizgalicom, nemojte upotrijebiti brizgalicu. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo kakve probleme.



Polako okrećite dugme za doziranje sve dok se traka koja označava Vašu propisanu dozu ne poravna sa sredinom utora na brizgatici.

**Napomena:** Dugme za doziranje na napunjenoj brizgatici s lijekom Bemfola 75 IU/0,125 ml ne može napraviti puni krug, no može se okretati unatrag.

Brizgatica je sada spremna za injekciju.

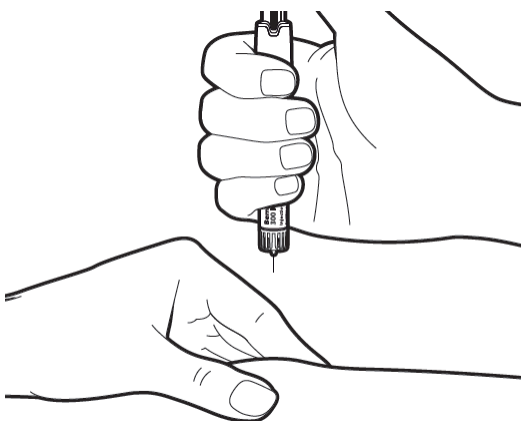
**Oprez:** U ovom trenutku više nemojte pritiskati dugme za doziranje.

## 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.

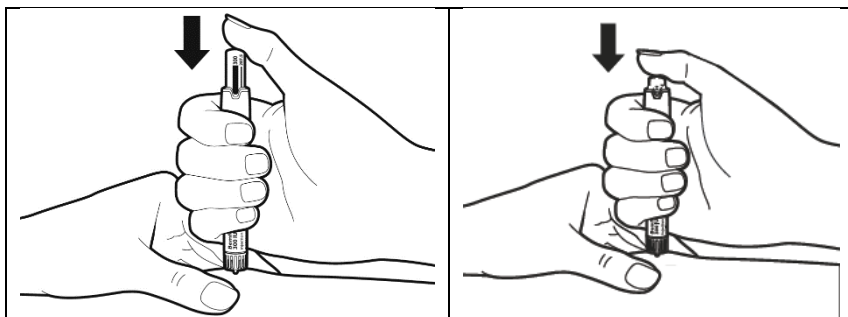


Kružnim pokretima očistite odabrano područje kože jastučićem od vate natopljenim alkoholom koji ste dobili u pakiranju. Prije injiciranja pričekajte nekoliko sekundi da alkohol ispari, a koža postane suha.



Još jednom provjerite je li na brizgalici prikazana točna doza. Laganim stiskom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja. Brizgalicu držite otprilike pod pravim kutom (90°) i jednim sigurnim pokretom ubodite iglu u kožu cijelom dužinom.

**Opres:** Ne pritišćite dugme za doziranje prilikom uvođenja igle i ne mijenjajte smjer igle dok je uvodite u kožu.



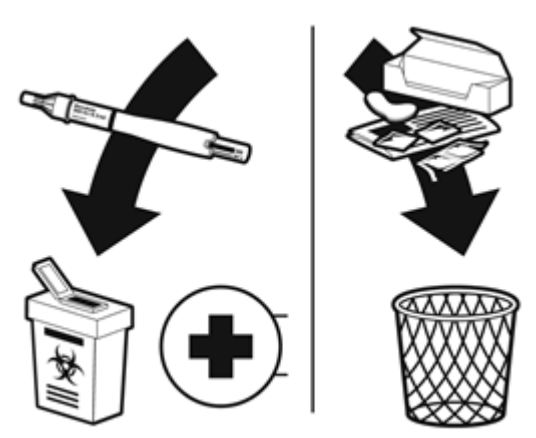
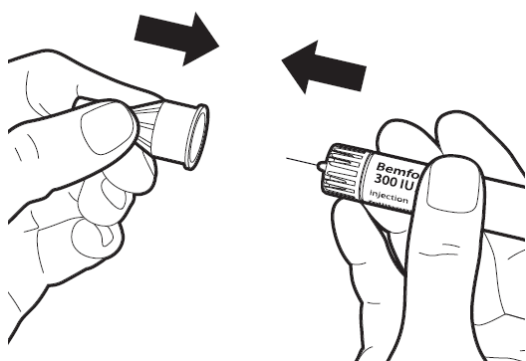
Nakon što iglu cijelom dužinom ubodete u mjesto za injiciranje, polako i neprekidno pritišćite dugme za doziranje dok se ono ne zaustavi, a traka koja označava odabranu dozu više ne bude vidljiva. Nemojte odmah izvući iglu; pričekajte najmanje **5 sekundi** prije nego što je izvučete da biste bili

sigurni da ste injicirali cijelu dozu.  
Nakon uklanjanja igle: kružnim pokretima očistite kožu na mjestu injiciranja jastučićem od vate natopljenim alkoholom.

***Oprez:*** *Ako tijekom injiciranja primijetite istjecanje tekućine na mjestu gdje je igla spojena s brizgalicom, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.*

## 6. Nakon injekcije

Pažljivo vratite vanjski zatvarač na iglu.



Napunjenu brizgalicu za injekciju smijete upotrijebiti samo jednom i morate je zbrinuti nakon injiciranja čak i ako u njoj još uvijek ima tekućine.

Odložite ambalažu, unutarnji zatvarač igle, zaštitnu foliju, jastučić od vate natopljen alkoholom i Upute za uporabu u običan kućni otpad. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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.