

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bemfola 75 IU/0,125 ml injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa\* 600 IU (odpovídá 44 mikrogramům). Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 75 IU (odpovídá 5,5 mikrogramům) v 0,125 ml.

\* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý bezbarvý roztok.

pH roztoku je 6,7–7,3.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií, PCOS) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen-citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet (GIFT) a intra-fallopický přenos zygot (ZIFT).
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je follitropin alfa doporučován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH. V klinických studiích byly tyto pacientky definovány endogenními sérovými hladinami LH < 1,2 IU/l.

#### Dospělí muži

- Follitropin alfa je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Pacienti musí obdržet pro svůj léčebný režim správný počet per a musí být vyškoleni v používání správné metody používání injekcí.

#### Dávkování

Doporučená dávka folitropinu alfa odpovídá dávkování používanému u močových FSH. Klinické hodnocení folitropinu alfa ukazuje, že by se jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro monitorování léčby neměly lišit od jiných v současnosti používaných léčivých přípravků obsahujících močový FSH. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Srovnávací klinické studie ukázaly, že pacientky vyžadují v průměru nižší kumulativní dávku a kratší dobu léčby folitropinem alfa ve srovnání s urinárním FSH. Proto je za vhodnou považována nižší celková dávka folitropinu alfa, než je obecně používaná dávka urinárního FSH, a to nejen pro optimalizaci vývoje folikulů, ale také pro minimalizaci rizika nežádoucí ovarialní hyperstimulace (viz bod 5.1).

#### Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovarii)

Folitropin alfa může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen má být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

Běžně používaný režim se zahajuje dávkou 75–150 IU FSH denně a zvyšuje se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7 či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi. Léčba má být upravena dle individuální odpovědi pacientky zhodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenu. Maximální denní dávka obvykle nepřekračuje 225 IU FSH. Pokud pacientka ani po 4 týdnech na léčbu neodpovídá, má být tento cyklus ukončen a pacientka má podstoupit další hodnocení, po kterém má znovu zahájit léčbu vyššími zahajovacími dávkami než v ukončeném cyklu.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena nitroděložní inseminace (IUI).

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

#### Ženy podstupující stimulaci ovarii za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

Běžně užívaným režimem na superovulaci je podání 150–225 IU folitropinu alfa denně, které se zahajuje 2. nebo 3. den cyklu. Léčba pokračuje do dosažení adekvátní tvorby folikulů (což se měří monitorováním sekrece estrogenu a/nebo ultrazvukovým vyšetřením), dávka se upravuje dle odpovědi pacientky, obvykle nepřekračuje 450 IU denně. V průměru je adekvátní tvorby folikulů dosaženo 10. den léčby (v rozmezí 5–20 dnů).

24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa se podá jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Down-regulace agonistou nebo antagonistou gonadoliberinu (GnRH) se dnes běžně používá k potlačení návalu endogenního LH a ke kontrole tonických hladin LH. V běžně užívaném protokolu se folitropin alfa zahajuje přibližně 2 týdny po zahájení léčby agonistou, pokračuje se v podávání obou přípravků až do dosažení adekvátní tvorby folikulů. Např. po 2 týdnech léčby agonistou se podává 150–225 IU folitropinu alfa po dobu prvních 7 dnů. Dávka se potom upraví dle ovarialní odpovědi.

Celkové zkušenosti s IVF ukazují, že procento úspěšnosti léčby zůstává stabilní během prvních 4 pokusů a potom postupně klesá.

#### Ženy s anovulací z důvodu vážné nedostatečnosti LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH (hypogonatotropní hypogonadismus) je cílem léčby folitropinem alfa spolu s lutropinem alfa tvorba jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého může být po podání lidského choriového gonadotropinu (hCG) uvolněn oocyt. Folitropin alfa má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Jelikož tyto pacientky mají amenoreu a mají nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba má být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky má probíhat v 7–14denních intervalech nejlépe s navýšením dávky o 37,5–75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa a lutropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG.

Případně může být provedeno IUI.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku corpus luteum.

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím.

#### Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

Folitropin alfa má být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba trvající alespoň 18 měsíců.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití folitropinu alfa u starších pacientů. Bezpečnost a účinnost folitropinu alfa u starších pacientů nebyly stanoveny.

##### Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika folitropinu alfa u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

##### Pediatrická populace

Použití folitropinu alfa u pediatrické populace není relevantní.

##### Způsob podání

Přípravek Bemfola je určen k subkutánnímu podání. První injekce přípravku Bemfola má být podána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku Bemfola samotnou pacientkou/samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož je přípravek Bemfola v předplněném peru s jednodávkovou zásobní vložkou určen pouze na jednu injekci, je třeba dát pacientce/pacientovi přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití jednodávkové formy přípravku.

Návod k podávání pomocí předplněného pera je uveden v bodě 6.6 a v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy;
- zvětšení vaječnicků nebo cysta na vaječniku, která není důsledkem syndromu polycystických

- ovarií;
- gynekologické krvácení neznámé etiologie;
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu.

Folitropin alfa se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků;
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím;
- děložní myomy inkompatibilní s těhotenstvím;
- primární nedostatečnost varlat.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Dohledatelnost

Pro zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného léčivého přípravku jasně zaznamenáno v dokumentaci pacienta.

Folitropin alfa je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí účinky a která má být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti poruch fertility a jejich léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocný zdravotnický personál i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití folitropinu alfa monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným, nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů má být používána nejvyšší účinná dávka dle cíle léčby.

##### Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině mají být během léčby folitropinem alfa pečlivě sledováni. Zhoršení nebo první výskyt tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

##### Léčba u žen

Před zahájením léčby má být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinemii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility, nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být minimalizován dodržáním doporučené dávky folitropinu alfa a schématu podávání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči folitropinu alfa při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, má být prováděno nejlépe v 7–14denních intervalech s navýšením dávky o 37,5-75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání folitropinu alfa/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s folitropinem alfa/LH je srovnatelná s hMG.

##### Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení tělesné hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy, jako je nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolemii, hemokoncentraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří syndrom polycystických ovarií s vysokou absolutní nebo rychle se zvyšující hladinou estradiolu v séru (např.  $> 900$  pg/ml nebo  $3\ 300$  pmol/l při anovulaci,  $> 3\ 000$  pg/ml nebo  $> 11\ 000$  pmol/l při ART) a velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů (např.  $> 3$  folikuly o průměru  $\geq 14$  mm při anovulaci nebo  $\geq 20$  folikulů o průměru  $\geq 12$  mm při ART).

Dodržování doporučené dávky folitropinu alfa a režimu podávání minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto, pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, např. zvýšení hladiny estradiolu v séru  $> 5\ 500$  pg/ml nebo  $> 20\ 200$  pmol/l a/nebo  $\geq 40$  folikulů celkem, se doporučuje hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po léčbě. Pacientky mají být po podání hCG sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem, pokud ještě probíhá, ukončit. Pacientka má být hospitalizována a má být zahájena vhodná léčba.

#### Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství ve srovnání s přirozeným počtím zvýšený. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při třech a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby mají být pacientky upozorněny na možné riziko vícečetného těhotenství.

#### Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným počtím vyšší.

#### Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu

dojde spontánním početím, nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je po ART ve srovnání s normální populací vyšší.

#### Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u infertilních žen či ne.

#### Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

#### Tromboembolické příhody

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním, a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení nebo vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

#### Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu folitropinem alfa/hCG. Folitropin alfa se nemá používat, jestliže není možné získat účinnou odpověď.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání folitropinu alfa s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen-citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco současné podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku folitropinu alfa nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby folitropinem alfa nebyly zaznamenány žádné další klinicky signifikantní lékové interakce s jiným léčivým přípravkem.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití folitropinu alfa během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě používání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku folitropinu alfa.

#### Kojení

Folitropin alfa není indikován v období kojení.

#### Fertilita

Folitropin alfa je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Předpokládá se, že folitropin alfa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, ovariální cysty a lokální reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Velmi vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám (viz bod 4.4).

##### Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou zařazeny do příslušných frekvencí výskytu podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Léčba u žen

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

##### Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

##### Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (související i nesouvisející s OHSS)

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

##### Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, abdominální diskomfort, nauzea, zvracení, průjem

##### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cysty

Časté: Mírný až středně závažný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Závažný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace závažného OHSS

##### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace



Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematoma, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

#### Léčba u mužů

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

##### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Akné

##### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

##### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematoma, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

##### Vyšetření

Časté: Přírůstek tělesné hmotnosti

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Účinky předávkování folitropinem alfa nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulatory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Bemfola je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodynamické účinky

U žen je nejdůležitějším účinkem parenterálního podání FSH tvorba zralých Graafových folikulů. U žen s anovulací je cílem léčby folitropinem alfa vyvinutí jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého se po podání hCG uvolní vajíčko.

### Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka 1 níže) a u indukce ovulace byl folitropin alfa účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba folitropinem alfa v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka 1: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost folitropinu alfa s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	folitropin alfa (n = 130)	urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ( $p < 0,05$ ) pro všechna uvedená kritéria.

### Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává folitropin alfa podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem asi jeden den. Distribuční objem v rovnovážném stavu a celková clearance je 10 l a 0,6 l/h. Jedna osmina dávky folitropinu alfa se vylučuje močí.

Po subkutánním podání je absolutní biologická dostupnost asi 70%. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3–4 dní. U žen s potlačenou endogenní sekrecí gonadotropinu se ukázalo, že folitropin alfa efektivně stimuluje tvorbu folikulů a steroidogenezi navzdory neměřitelným hladinám LH.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

U potkanů vystavených delší dobu farmakologickým dávkám folitropinu alfa ( $\geq 40$  IU/kg/den) byla hlášena porucha fertility, a to ve formě snížení fertility.

Podávání vysokých dávek ( $\geq 5$  IU/kg/den) folitropinu alfa způsobilo snížení počtu životaschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož však folitropin alfa není indikován v těhotenství, mají tyto údaje omezený klinický význam.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Poloxamer 188  
Sacharosa  
Methionin  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Kyselina fosforečná  
Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky  
Po otevření má být léčivý přípravek neprodleně aplikován.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného chlazení. Pokud není léčivý přípravek po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1,5ml zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem z halobutylové pryže s hliníkovým uzávěrem s pryžovou vložkou v předplněném peru.  
Jedna zásobní vložka obsahuje 0,125 ml injekčního roztoku.

Velikost balení: 1, 5 nebo 10 předplněných per včetně jehly na jedno použití a tamponu namočeného v alkoholu pro každé pero.

1 jehla a 1 tampon namočený v alkoholu pro použití s 1 předplněným perem.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Roztok nemá být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Přípravek Bemfola 75 IU/0,125 ml (5,5 mikrogramů/0,125 ml) není určen k výměně zásobní vložky.

Použitě pero a jehlu okamžitě po aplikaci injekce znehodnoťte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Instrukce ohledně aplikace předplněným perem viz příbalová informace.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 3. 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 11.2018

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 11. 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bemfola 150 IU/0,25 ml injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa\* 600 IU (odpovídá 44 mikrogramům). Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 150 IU (odpovídá 11 mikrogramům) v 0,25 ml.

\* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý bezbarvý roztok.

pH roztoku je 6,7–7,3.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií, PCOS) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet (GIFT) a intra-fallopický přenos zygot (ZIFT).
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je folitropin alfa doporučován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH. V klinických studiích byly tyto pacientky definovány endogenními sérovými hladinami LH < 1,2 IU/l.

#### Dospělí muži

- Folitropin alfa je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Pacienti musí obdržet pro svůj léčebný režim správný počet per a musí být vyškoleni v používání správné metody používání injekcí.

#### Dávkování

Doporučená dávka folitropinu alfa odpovídá dávkování používanému u močových FSH. Klinické hodnocení folitropinu alfa ukazuje, že by se jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro

monitorování léčby neměly lišit od jiných v současnosti používaných léčivých přípravků obsahujících močový FSH. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Srovnávací klinické studie ukázaly, že pacientky vyžadují v průměru nižší kumulativní dávku a kratší dobu léčby folitropinem alfa ve srovnání s urinárním FSH. Proto je za vhodnou považována nižší celková dávka folitropinu alfa, než je obecně používaná dávka urinárního FSH, a to nejen pro optimalizaci vývoje folikulů, ale také pro minimalizaci rizika nežádoucí ovariální hyperstimulace (viz bod 5.1).

#### Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovarii)

Folitropin alfa může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen má být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

Běžně používaný režim se zahajuje dávkou 75–150 IU FSH denně a zvyšuje se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7 či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi. Léčba má být upravena dle individuální odpovědi pacientky zhodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenu. Maximální denní dávka obvykle nepřekračuje 225 IU FSH. Pokud pacientka ani po 4 týdnech na léčbu neodpovídá, má být tento cyklus ukončen a pacientka má podstoupit další hodnocení, po kterém má znovu zahájit léčbu vyššími zahajovacími dávkami než v ukončeném cyklu.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena nitroděložní inseminace (IUI).

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

#### Ženy podstupující stimulaci ovarii za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

Běžně užívaným režimem na superovulaci je podání 150–225 IU folitropinu alfa denně, které se zahajuje 2. nebo 3. den cyklu. Léčba pokračuje do dosažení adekvátní tvorby folikulů (což se měří monitorováním sekrece estrogenu a/nebo ultrazvukovým vyšetřením), dávka se upravuje dle odpovědi pacientky, obvykle nepřekračuje 450 IU denně. V průměru je adekvátní tvorby folikulů dosaženo 10. den léčby (v rozmezí 5–20 dnů).

24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa se podá jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Down-regulace agonistou nebo antagonistou gonadoliberinu (GnRH) se dnes běžně používá k potlačení návalu endogenního LH a ke kontrole tonických hladin LH. V běžně užívaném protokolu se folitropin alfa zahajuje přibližně 2 týdny po zahájení léčby agonistou, pokračuje se v podávání obou přípravků až do dosažení adekvátní tvorby folikulů. Např. po 2 týdnech léčby agonistou se podává 150–225 IU folitropinu alfa po dobu prvních 7 dnů. Dávka se potom upraví dle ovariální odpovědi.

Celkové zkušenosti s IVF ukazují, že procento úspěšnosti léčby zůstává stabilní během prvních 4 pokusů a potom postupně klesá.

#### Ženy s anovulací z důvodu vážné nedostatečnosti LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH (hypogonatotropní hypogonadismus) je cílem léčby folitropinem alfa spolu s lutropinem alfa tvorba jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého může být po podání lidského choriového gonadotropinu (hCG) uvolněn oocyt. Folitropin alfa má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Jelikož tyto pacientky mají amenoreu a mají nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba má být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky má probíhat v 7–14denních intervalech nejlépe s navýšením dávky o 37,5–75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa a lutropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG.

Případně může být provedeno IUI.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku *corpus luteum*.

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím.

#### Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

Folitropin alfa má být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba trvající alespoň 18 měsíců.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití folitropinu alfa u starších pacientů. Bezpečnost a účinnost folitropinu alfa u starších pacientů nebyly stanoveny.

##### Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika folitropinu alfa u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

##### Pediatrická populace

Použití folitropinu alfa u pediatrické populace není relevantní.

##### Způsob podání

Přípravek Bemfola je určen k subkutánnímu podání. První injekce přípravku Bemfola má být podána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku Bemfola samotnou pacientkou / samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož je přípravek Bemfola v předplněném peru s jednodávkovou zásobní vložkou určen pouze na jednu injekci, je třeba dát pacientce/pacientovi přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití jednodávkové formy přípravku.

Návod k podávání pomocí předplněného pera je uveden v bodě 6.6 a v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo cysta na vaječniku, která není důsledkem syndromu polycystických ovarií

- gynekologické krvácení neznámé etiologie
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

Folitropin alfa se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- děložní myomy inkompatibilní s těhotenstvím
- primární nedostatečnost varlat

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Dohledatelnost

Pro zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného léčivého přípravku jasně zaznamenáno v dokumentaci pacienta.

Folitropin alfa je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí účinky a která má být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti poruch fertility a jejich léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocný zdravotnický personál i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití folitropinu alfa monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným, nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů má být používána nejnižší účinná dávka dle cíle léčby.

##### Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině mají být během léčby folitropinem alfa pečlivě sledováni. Zhoršení nebo první výskyt tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

##### Léčba u žen

Před zahájením léčby má být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinemii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility, nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být minimalizován dodržáním doporučené dávky folitropinu alfa a schématu podávání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči folitropinu alfa při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, má být prováděno nejlépe v 7–14denních intervalech s navýšením dávky o 37,5–75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání folitropinu alfa/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s folitropinem alfa/LH je srovnatelná s hMG.

##### Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru



a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení tělesné hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy, jako je nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolemii, hemokoncentraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří syndrom polycystických ovarií s vysokou absolutní nebo rychle se zvyšující hladinou estradiolu v séru (např.  $> 900$  pg/ml nebo  $3\ 300$  pmol/l při anovulaci,  $> 3\ 000$  pg/ml nebo  $> 11\ 000$  pmol/l při ART) a velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů (např.  $> 3$  folikuly o průměru  $\geq 14$  mm při anovulaci nebo  $\geq 20$  folikulů o průměru  $\geq 12$  mm při ART).

Dodržování doporučené dávky folitropinu alfa a režimu podávání u minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřeními hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto, pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, např. zvýšení hladiny estradiolu v séru  $> 5\ 500$  pg/ml nebo  $> 20\ 200$  pmol/l a/nebo  $\geq 40$  folikulů celkem, se doporučuje hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po léčbě. Pacientky mají být po podání hCG sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem, pokud ještě probíhá, ukončit. Pacientka má být hospitalizována a má být zahájena vhodná léčba.

#### Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství ve srovnání s přirozeným početím zvýšený. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při třech a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby mají být pacientky upozorněny na možné riziko vícečetného těhotenství.

#### Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

#### Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím, nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je po ART ve srovnání s normální populací vyšší.

#### Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u infertilních žen či ne.

#### Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

#### Tromboembolické příhody

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním, a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení nebo vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

#### Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu folitropinem alfa / hCG. Folitropin alfa se nemá používat, jestliže není možné získat účinnou odpověď.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání folitropinu alfa s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco současné podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku folitropinu alfa nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby folitropinem alfa nebyly zaznamenány žádné další klinicky signifikantní lékové interakce s jiným léčivým přípravkem.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití folitropinu alfa během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě používání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku folitropinu alfa.

#### Kojení

Folitropin alfa není indikován v období kojení.

#### Fertilita

Folitropin alfa je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Předpokládá se, že folitropin alfa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, ovariální cisty a lokální reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám (viz bod 4.4).

##### Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou zařazeny do příslušných frekvencí výskytu podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Léčba u žen

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

##### Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

##### Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (související i nesouvisející s OHSS (viz bod 4.4))

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

##### Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, abdominální diskomfort, nauzea, zvracení, průjem

##### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cisty

Časté: Mírný až středně závažný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Závažný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace závažného OHSS

##### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo

podráždění v místě vpichu injekce)

### Léčba u mužů

#### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

#### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematoma, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

#### Vyšetření

Časté: Přírůstek tělesné hmotnosti

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Účinky předávkování folitropinem alfa nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Bemfola je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodynamické účinky

U žen je nejdůležitějším účinkem parenterálního podání FSH tvorba zralých Graafových folikulů. U žen s anovulací je cílem léčby folitropinem alfa vyvinutí jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého se po podání hCG uvolní vajíčko.

### Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka 1 níže) a u indukce ovulace byl folitropin alfa účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba folitropinem alfa v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka 1: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost folitropinu alfa s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	folitropin alfa (n = 130)	urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ( $p < 0,05$ ) pro všechna uvedená kritéria.

### Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává folitropin alfa podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem asi jeden den. Distribuční objem v rovnovážném stavu a celková clearance je 10 l a 0,6 l/h. Jedna osmina dávky folitropinu alfa se vylučuje močí.

Po subkutánním podání je absolutní biologická dostupnost asi 70%. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3–4 dní. U žen s potlačenou endogenní sekrecí gonadotropinu se ukázalo, že folitropin alfa efektivně stimuluje tvorbu folikulů a steroidogenezi navzdory neměřitelným hladinám LH.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

U potkanů vystavených delší dobu farmakologickým dávkám folitropinu alfa ( $\geq 40$  IU/kg/den) byla hlášena porucha fertility, a to ve formě snížení fertility.

Podávání vysokých dávek ( $\geq 5$  IU/kg/den) folitropinu alfa způsobilo snížení počtu životaschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož však folitropin alfa není indikován v těhotenství, mají tyto údaje omezený klinický význam.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Poloxamer 188  
Sacharosa  
Methionin  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Kyselina fosforečná  
Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po otevření má být léčivý přípravek neprodleně aplikován.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného chlazení. Pokud není léčivý přípravek po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1,5ml zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem z halobutylové pryže s hliníkovým uzávěrem s pryžovou vložkou v předplněném peru.

Jedna zásobní vložka obsahuje 0,25 ml injekčního roztoku.

Velikost balení: 1, 5 nebo 10 předplněných per včetně jehly na jedno použití a tamponu namočeného v alkoholu pro každé pero. 1 jehla a 1 tampon namočený v alkoholu pro použití s 1 předplněným perem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Roztok nemá být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Přípravek Bemfola 150 IU/0,25 ml (11 mikrogramů/0,25 ml) není určen k výměně zásobní vložky.

Použitá pero a jehlu okamžitě po aplikaci injekce znehodnoťte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Instrukce ohledně aplikace předplněným perem viz příbalová informace.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť  
Maďarsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 3. 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 11.2018

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 11.2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bemfola 225 IU/0,375 ml injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa\* 600 IU (odpovídá 44 mikrogramům). Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 225 IU (odpovídá 16,5 mikrogramům) v 0,375 ml.

\* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý bezbarvý roztok.

pH roztoku je 6,7–7,3.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií, PCOs) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifenem citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet (GIFT) a intra-fallopický přenos zygot (ZIFT).
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je follitropin alfa doporučován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH. V klinických studiích byly tyto pacientky definovány endogenními sérovými hladinami LH < 1,2 IU/l.

#### Dospělí muži

- Follitropin alfa je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Pacienti musí obdržet pro svůj léčebný režim správný počet per a musí být vyškoleni v používání správné metody používání injekcí.

#### Dávkování

Doporučená dávka follitropinu alfa odpovídá dávkování používanému u močových FSH. Klinické hodnocení follitropinu alfa ukazuje, že by se jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro



monitorování léčby neměly lišit od jiných v současnosti používaných léčivých přípravků obsahujících močový FSH. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Srovnávací klinické studie ukázaly, že pacientky vyžadují v průměru nižší kumulativní dávku a kratší dobu léčby folitropinem alfa ve srovnání s urinárním FSH. Proto je za vhodnou považována nižší celková dávka folitropinu alfa, než je obecně používaná dávka urinárního FSH, a to nejen pro optimalizaci vývoje folikulů, ale také pro minimalizaci rizika nežádoucí ovarialní hyperstimulace (viz bod 5.1).

#### Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovaríí)

Folitropin alfa může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen má být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

Běžně používaný režim se zahajuje dávkou 75–150 IU FSH denně a zvyšuje se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7 či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi. Léčba má být upravena dle individuální odpovědi pacientky zhodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenu. Maximální denní dávka obvykle nepřekračuje 225 IU FSH. Pokud pacientka ani po 4 týdnech na léčbu neodpovídá, má být tento cyklus ukončen a pacientka má podstoupit další hodnocení, po kterém má znovu zahájit léčbu vyššími zahajovacími dávkami než v ukončeném cyklu.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena nitroděložní inseminace (IUI).

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

#### Ženy podstupující stimulaci ovaríí za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

Běžně užívaným režimem na superovulaci je podání 150–225 IU folitropinu alfa denně, které se zahajuje 2. nebo 3. den cyklu. Léčba pokračuje do dosažení adekvátní tvorby folikulů (což se měří monitorováním sekrece estrogenu a/nebo ultrazvukovým vyšetřením), dávka se upravuje dle odpovědi pacientky, obvykle nepřekračuje 450 IU denně. V průměru je adekvátní tvorby folikulů dosaženo 10. den léčby (v rozmezí 5–20 dnů).

24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa se podá jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Down-regulace agonistou nebo antagonistou gonadoliberinu (GnRH) se dnes běžně používá k potlačení návalu endogenního LH a ke kontrole tonických hladin LH. V běžně užívaném protokolu se folitropin alfa zahajuje přibližně 2 týdny po zahájení léčby agonistou, pokračuje se v podávání obou přípravků až do dosažení adekvátní tvorby folikulů. Např. po 2 týdnech léčby agonistou se podává 150–225 IU folitropinu alfa po dobu prvních 7 dnů. Dávka se potom upraví dle ovarialní odpovědi.

Celkové zkušenosti s IVF ukazují, že procento úspěšnosti léčby zůstává stabilní během prvních 4 pokusů a potom postupně klesá.

#### Ženy s anovulací z důvodu vážné nedostatečnosti LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH (hypogonatotropní hypogonadismus) je cílem léčby folitropinem alfa spolu s lutropinem alfa tvorba jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého může být po podání lidského choriového gonadotropinu (hCG) uvolněn oocyt. Folitropin alfa má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Jelikož tyto pacientky mají amenoreu a mají nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba má být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky má probíhat v 7–14denních intervalech nejlépe s navýšením dávky o 37,5–75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa a lutropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG.

Případně může být provedeno IUI.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku *corpus luteum*.

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím.

#### Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

Folitropin alfa má být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba trvající alespoň 18 měsíců.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití folitropinu alfa u starších pacientů. Bezpečnost a účinnost folitropinu alfa u starších pacientů nebyly stanoveny.

##### Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost ani farmakokinetika folitropinu alfa u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

##### Pediatrická populace

Použití folitropinu alfa u pediatrické populace není relevantní.

##### Způsob podání

Přípravek Bemfola je určen k subkutánnímu podání. První injekce přípravku Bemfola má být podána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku Bemfola samotnou pacientkou / samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož je přípravek Bemfola v předplněném peru s jednodávkovou zásobní vložkou určen pouze na jednu injekci, je třeba dát pacientce/pacientovi přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití jednodávkové formy přípravku.

Návod k podávání pomocí předplněného pera je uveden v bodě 6.6 a v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo cysta na vaječniku, která není důsledkem syndromu polycystických ovarií

- gynekologické krvácení neznámé etiologie
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

Folitropin alfa se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- děložní myomy nádory dělohy inkompatibilní s těhotenstvím
- primární nedostatečnost varlat

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Dohledatelnost

Pro zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného léčivého přípravku jasně zaznamenáno v dokumentaci pacienta.

Folitropin alfa je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí účinky a která má být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti poruch fertility a jejich léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocný zdravotnický personál i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití folitropinu alfa monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným, nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů má být používána nejnižší účinná dávka dle cíle léčby.

##### Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině mají být během léčby folitropinem alfa pečlivě sledováni. Zhoršení nebo první výskyt tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

##### Léčba u žen

Před zahájením léčby má být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinemii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility, nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být minimalizován dodržáním doporučené dávky folitropinu alfa a schématu podávání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči folitropinu alfa při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, má být prováděno nejlépe v 7–14denních intervalech s navýšením dávky o 37,5–75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání folitropinu alfa/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s folitropinem alfa/LH je srovnatelná s hMG.

##### Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru

a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení tělesné hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy, jako je nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolemii, hemokoncentraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří syndrom polycystických ovarií s vysokou absolutní nebo rychle se zvyšující hladinou estradiolu v séru (např. > 900 pg/ml nebo 3 300 pmol/l při anovulaci, > 3 000 pg/ml nebo > 11 000 pmol/l při ART) a velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů (např. > 3 folikuly o průměru  $\geq$  14 mm při anovulaci nebo  $\geq$  20 folikulů o průměru  $\geq$  12 mm při ART).

Dodržování doporučené dávky folitropinu alfa a režimu podávání minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto, pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, např. zvýšení hladiny estradiolu v séru > 5 500 pg/ml nebo > 20 200 pmol/l a/nebo  $\geq$  40 folikulů celkem, se doporučuje hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po léčbě. Pacientky mají být po podání hCG sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem, pokud ještě probíhá, ukončit. Pacientka má být hospitalizována a má být zahájena vhodná léčba.

#### Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství ve srovnání s přirozeným početím zvýšený. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při třech a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby mají být pacientky upozorněny na možné riziko vícečetného těhotenství.

#### Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

#### Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím, nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je po ART ve srovnání s normální populací vyšší.

#### Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u infertilních žen či ne.

#### Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

#### Tromboembolické příhody

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním, a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení nebo vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

#### Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu folitropinem alfa / hCG. Folitropin alfa se nemá používat, jestliže není možné získat účinnou odpověď.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání folitropinu alfa s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco současné podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku folitropinu alfa nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby folitropinem alfa nebyly zaznamenány žádné další klinicky signifikantní lékové interakce.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití folitropinu alfa během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě používání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku folitropinu alfa.

#### Kojení

Folitropin alfa není indikován v období kojení.

#### Fertilita

Přípravek Bemfola je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Předpokládá se, že folitropin alfa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, ovariální cisty a lokální reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám, které jsou zpravidla spojeny s OHSS (viz bod 4.4).

##### Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou zařazeny do příslušných frekvencí výskytu podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Léčba u žen

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

##### Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

##### Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (související i nesouvisející s OHSS (viz bod 4.4)

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

##### Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, abdominální diskomfort, nauzea, zvracení, průjem

##### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cisty

Časté: Mírný až středně závažný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Závažný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace závažného OHSS

##### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematoma, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

#### Léčba u mužů

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

##### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

##### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

##### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematoma, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

##### Vyšetření

Časté: Přírůstek tělesné hmotnosti

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Účinky předávkování folitropinem alfa nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Bemfola je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobnější informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodynamické účinky

U žen je nejdůležitějším účinkem parenterálního podání FSH tvorba zralých Graafových folikulů. U žen s anovulací je cílem léčby folitropinem alfa vyvinutí jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého se po podání hCG uvolní vajíčko.

### Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka 1 níže) a u indukce ovulace byl folitropin alfa účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba folitropinem alfa v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka 1: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost folitropinu alfa s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	folitropin alfa (n = 130)	urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ( $p < 0,05$ ) pro všechna uvedená kritéria.

### Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává folitropin alfa podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem asi jeden den. Distribuční objem v rovnovážném stavu a celková clearance je 10 l a 0,6 l/h. Jedna osmina dávky folitropinu alfa se vylučuje močí.

Po subkutánním podání je absolutní biologická dostupnost asi 70%. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3–4 dní. U žen s potlačenou endogenní sekrecí gonadotropinu se ukázalo, že folitropin alfa efektivně stimuluje tvorbu folikulů a steroidogenezi navzdory neměřitelným hladinám LH.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

U potkanů vystavených delší dobu farmakologickým dávkám folitropinu alfa ( $\geq 40$  IU/kg/den) byla hlášena porucha fertility, a to ve formě snížení fertility.

Podávání vysokých dávek ( $\geq 5$  IU/kg/den) folitropinu alfa způsobilo snížení počtu životaschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož však folitropin alfa není indikován v těhotenství, mají tyto údaje omezený klinický význam.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**



## 6.1 Seznam pomocných látek

Poloxamer 188  
Sacharosa  
Methionin  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Kyselina fosforečná  
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky  
Po otevření má být léčivý přípravek neprodleně aplikován.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného chlazení. Pokud není léčivý přípravek po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

1,5ml zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem z halobutylové pryže s hliníkovým uzávěrem s pryžovou vložkou v předplněném peru.  
Jedna zásobní vložka obsahuje 0,375 ml injekčního roztoku.

Velikost balení: 1, 5 nebo 10 předplněných per včetně jehly na jedno použití a tamponu namočeného v alkoholu pro každé pero. 1 jehla a 1 tampon namočený v alkoholu pro použití s1 předplněným perem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok nemá být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Přípravek Bemfola 225 IU/0,375 ml (16,5 mikrogramů/0,375 ml) není určen k výměně zásobní vložky.

Použité pero a jehlu okamžitě po aplikaci injekce znehodnoťte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Instrukce ohledně aplikace předplněným perem viz příbalová informace.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 3. 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 11.2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 11.2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bemfola 300 IU/0,50 ml injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa\* 600 IU (odpovídá 44 mikrogramům). Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 300 IU (odpovídá 22 mikrogramům) v 0,5 ml.

\* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý bezbarvý roztok.

pH roztoku je 6,7–7,3.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií, PCOS) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet (GIFT) a intra-fallopický přenos zygot (ZIFT).
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je folitropin alfa doporučován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH. V klinických studiích byly tyto pacientky definovány endogenními sérovými hladinami LH < 1,2 IU/l.

#### Dospělí muži

- Folitropin alfa je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Pacienti musí obdržet pro svůj léčebný režim správný počet per a musí být vyškoleni v používání správné metody používání injekcí.

#### Dávkování

Doporučená dávka folitropinu alfa odpovídá dávkování používanému u močových FSH. Klinické hodnocení folitropinu alfa ukazuje, že by se jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro

monitorování léčby neměly lišit od jiných v současnosti používaných léčivých přípravků obsahujících močový FSH. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Srovnávací klinické studie ukázaly, že pacientky vyžadují v průměru nižší kumulativní dávku a kratší dobu léčby folitropinem alfa ve srovnání s urinárním FSH. Proto je za vhodnou považována nižší celková dávka folitropinu alfa, než je obecně používaná dávka urinárního FSH, a to nejen pro optimalizaci vývoje folikulů, ale také pro minimalizaci rizika nežádoucí ovarialní hyperstimulace (viz bod 5.1).

#### Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovarii)

Folitropin alfa může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen má být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

Běžně používaný režim se zahajuje dávkou 75–150 IU FSH denně a zvyšuje se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7 či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi. Léčba má být upravena dle individuální odpovědi pacientky zhodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenu. Maximální denní dávka obvykle nepřekračuje 225 IU FSH. Pokud pacientka ani po 4 týdnech na léčbu neodpovídá, má být tento cyklus ukončen a pacientka má podstoupit další hodnocení, po kterém má znovu zahájit léčbu vyššími zahajovacími dávkami než v ukončeném cyklu.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena nitroděložní inseminace (IUI).

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

#### Ženy podstupující stimulaci ovarii za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

Běžně užívaným režimem na superovulaci je podání 150–225 IU folitropinu alfa denně, které se zahajuje 2. nebo 3. den cyklu. Léčba pokračuje do dosažení adekvátní tvorby folikulů (což se měří monitorováním sekrece estrogenu a/nebo ultrazvukovým vyšetřením), dávka se upravuje dle odpovědi pacientky, obvykle nepřekračuje 450 IU denně. V průměru je adekvátní tvorby folikulů dosaženo 10. den léčby (v rozmezí 5–20 dnů).

24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa se podá jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Down-regulace agonistou nebo antagonistou gonadoliberinu (GnRH) se dnes běžně používá k potlačení návalu endogenního LH a ke kontrole tonických hladin LH. V běžně užívaném protokolu se folitropin alfa zahajuje přibližně 2 týdny po zahájení léčby agonistou, pokračuje se v podávání obou přípravků až do dosažení adekvátní tvorby folikulů. Např. po 2 týdnech léčby agonistou se podává 150–225 IU folitropinu alfa po dobu prvních 7 dnů. Dávka se potom upraví dle ovarialní odpovědi.

Celkové zkušenosti s IVF ukazují, že procento úspěšnosti léčby zůstává stabilní během prvních 4 pokusů a potom postupně klesá.

#### Ženy s anovulací z důvodu vážné nedostatečnosti LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH (hypogonatotropní hypogonadismus) je cílem léčby folitropinem alfa spolu s lutropinem alfa tvorba jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého může být po podání lidského choriového gonadotropinu (hCG) uvolněn oocyt. Folitropin alfa má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Jelikož tyto pacientky mají amenoreu a mají nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba má být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky má probíhat v 7–14denních intervalech nejlépe s navýšením dávky o 37,5–75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa a lutropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG.

Případně může být provedeno IUI.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku *corpus luteum*.

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím.

#### Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

Folitropin alfa má být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba trvající alespoň 18 měsíců.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití folitropinu alfa u starších pacientů. Bezpečnost a účinnost folitropinu alfa u starších pacientů nebyly stanoveny.

##### Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika folitropinu alfa u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

##### Pediatrická populace

Použití folitropinu alfa u pediatrické populace není relevantní.

##### Způsob podání

Přípravek Bemfola je určen k subkutánnímu podání. První injekce přípravku Bemfola má být podána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku Bemfola samotnou pacientkou / samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož je přípravek Bemfola v předplněném peru s jednodávkovou zásobní vložkou určen pouze na jednu injekci, je třeba dát pacientce/pacientovi přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití jednodávkové formy přípravku.

Návod k podávání pomocí předplněného pera je uveden v bodě 6.6 a v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo cysta na vaječniku, která není důsledkem syndromu polycystických ovarií

- gynekologické krvácení neznámé etiologie
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

Folitropin alfa se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- děložní myomy dělohy inkompatibilní s těhotenstvím
- primární nedostatečnost varlat

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Dohledatelnost

Pro zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného léčivého přípravku jasně zaznamenáno v dokumentaci pacienta.

Folitropin alfa je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí účinky a která má být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti poruch fertility a jejich léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocný zdravotnický personál i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití folitropinu alfa monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným, nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů má být používána nejnižší účinná dávka dle cíle léčby.

##### Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině mají být během léčby folitropinem alfa pečlivě sledováni. Zhoršení nebo první výskyt tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

##### Léčba u žen

Před zahájením léčby má být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinemii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility, nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být minimalizován dodržáním doporučené dávky folitropinu alfa a schématu podání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči folitropinu alfa při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, má být prováděno nejlépe v 7–14denních intervalech s navýšením dávky o 37,5–75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání folitropinu alfa/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s folitropinem alfa/LH je srovnatelná s hMG.

##### Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru

a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení tělesné hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy, jako je nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolemii, hemokoncentraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří syndrom polycystických ovarií s vysokou absolutní nebo rychle se zvyšující hladinou estradiolu v séru (např. > 900 pg/ml nebo 3 300 pmol/l při anovulaci, > 3 000 pg/ml nebo > 11 000 pmol/l při ART) a velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů (např. > 3 folikuly o průměru  $\geq$  14 mm při anovulaci nebo  $\geq$  20 folikulů o průměru  $\geq$  12 mm při ART).

Dodržování doporučené dávky folitropinu alfa a režimu podávání minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto, pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, např. zvýšení hladiny estradiolu v séru > 5 500 pg/ml nebo > 20 200 pmol/l a/nebo  $\geq$  40 folikulů celkem, se doporučuje hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po léčbě. Pacientky mají být po podání hCG sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem, pokud ještě probíhá, ukončit. Pacientka má být hospitalizována a má být zahájena vhodná léčba.

#### Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství ve srovnání s přirozeným početím zvýšený. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při třech a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby mají být pacientky upozorněny na možné riziko vícečetného těhotenství.

#### Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

#### Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím, nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je po ART ve srovnání s normální populací vyšší.

#### Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u infertilních žen či ne.

#### Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

#### Tromboembolické příhody

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním, a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení nebo vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

#### Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu folitropinem alfa / hCG. Folitropin alfa se nemá používat, jestliže není možné získat účinnou odpověď.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání folitropinu alfa s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco současné podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku folitropinu alfa nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby folitropinem alfa nebyly zaznamenány žádné další klinicky signifikantní lékové interakce.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití folitropinu alfa během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě používání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku folitropinu alfa.

#### Kojení

Folitropin alfa není indikován v období kojení.

#### Fertilita

Folitropin alfa je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**



Předpokládá se, že folitropin alfa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, ovariální cisty a lokální reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám, které jsou zpravidla spojeny s OHSS (viz bod 4.4).

##### Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou zařazeny do příslušných frekvencí výskytu podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Léčba u žen

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

##### Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

##### Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (související i nesouvisející s OHSS (viz bod 4.4)

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

##### Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, abdominální diskomfort, nauzea, zvracení, průjem

##### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cisty

Časté: Mírný až středně závažný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Závažný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace závažného OHSS

##### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematoma, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

#### Léčba u mužů

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

##### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

##### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

##### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematoma, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

##### Vyšetření

Časté: Přírůstek tělesné hmotnosti

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Účinky předávkování folitropinem alfa nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Bemfola je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodynamické účinky

U žen je nejdůležitějším účinkem parenterálního podání FSH tvorba zralých Graafových folikulů. U žen s anovulací je cílem léčby folitropinem alfa vyvinutí jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého se po podání hCG uvolní vajíčko.

### Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka 1 níže) a u indukce ovulace byl folitropin alfa účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba folitropinem alfa v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka 1: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost folitropinu alfa s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	folitropin alfa (n = 130)	urinární FSF (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ( $p < 0,05$ ) pro všechna uvedená kritéria.

### Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává folitropin alfa podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem asi jeden den. Distribuční objem v rovnovážném stavu a celková clearance je 10 l a 0,6 l/h. Jedna osmina dávky folitropinu alfa se vylučuje močí.

Po subkutánním podání je absolutní biologická dostupnost asi 70%. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3–4 dní. U žen s potlačenou endogenní sekrecí gonadotropinu se ukázalo, že folitropin alfa efektivně stimuluje tvorbu folikulů a steroidogenezi navzdory neměřitelným hladinám LH.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

U potkanů vystavených delší dobu farmakologickým dávkám folitropinu alfa ( $\geq 40$  IU/kg/den) byla hlášena porucha fertility, a to ve formě snížení fertility.

Podávání vysokých dávek ( $\geq 5$  IU/kg/den) folitropinu alfa způsobilo snížení počtu životaschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož však folitropin alfa není indikován v těhotenství, mají tyto údaje omezený klinický význam.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

Poloxamer 188  
Sacharosa  
Methionin  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Kyselina fosforečná  
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky  
Po otevření má být léčivý přípravek neprodleně aplikován.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného chlazení. Pokud není léčivý přípravek po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

1,5ml zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem z halobutylové pryže s hliníkovým uzávěrem s pryžovou vložkou v předplněném peru.  
Jedna zásobní vložka obsahuje 0,5 ml injekčního roztoku.

Velikost balení: 1, 5 nebo 10 předplněných per včetně jehly na jedno použití a tamponu namočeného v alkoholu pro každé pero. 1 jehla a 1 tampon namočený v alkoholu pro použití s 1 předplněným perem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok nemá být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Přípravek Bemfola 300 IU/0,50 ml (22 mikrogramů/0,5 ml) není určen k výměně zásobní vložky.

Použitě pero a jehlu okamžitě po aplikaci injekce znehodnoťte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod pro použití předplněného pera najdete v příbalové informaci.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 3. 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 11.2018

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 11.2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bemfola 450 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa\* 600 IU (odpovídá 44 mikrogramům). Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 450 IU (odpovídá 33 mikrogramům) v 0,75 ml.

\* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý bezbarvý roztok.

pH roztoku je 6,7–7,3.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií, PCOS) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifenem citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet (GIFT) a intra-fallopický přenos zygot (ZIFT).
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je folitropin alfa doporučován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH. V klinických studiích byly tyto pacientky definovány endogenními sérovými hladinami LH < 1,2 IU/l.

#### Dospělí muži

- Folitropin alfa je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Pacienti musí obdržet pro svůj léčebný režim správný počet per a musí být vyškoleni v používání správné metody používání injekcí.

#### Dávkování

Doporučená dávka folitropinu alfa odpovídá dávkování používanému u močových FSH. Klinické hodnocení folitropinu alfa ukazuje, že by se jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro

monitorování léčby neměly lišit od jiných v současnosti používaných léčivých přípravků obsahujících močový FSH. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Srovnávací klinické studie ukázaly, že pacientky vyžadují v průměru nižší kumulativní dávku a kratší dobu léčby folitropinem alfa ve srovnání s urinárním FSH. Proto je za vhodnou považována nižší celková dávka folitropinu alfa, než je obecně používaná dávka urinárního FSH, a to nejen pro optimalizaci vývoje folikulů, ale také pro minimalizaci rizika nežádoucí ovariální hyperstimulace (viz bod 5.1).

#### Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovaríí)

Folitropin alfa může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen má být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

Běžně používaný režim se zahajuje dávkou 75–150 IU FSH denně a zvyšuje se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7 či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi. Léčba má být upravena dle individuální odpovědi pacientky zhodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenu. Maximální denní dávka obvykle nepřekračuje 225 IU FSH. Pokud pacientka ani po 4 týdnech na léčbu neodpovídá, má být tento cyklus ukončen a pacientka má podstoupit další hodnocení, po kterém má znovu zahájit léčbu vyššími zahajovacími dávkami než v ukončeném cyklu.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena nitroděložní inseminace (IUI).

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

#### Ženy podstupující stimulaci ovaríí za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

Běžně užívaným režimem na superovulaci je podání 150–225 IU folitropinu alfa denně, které se zahajuje 2. nebo 3. den cyklu. Léčba pokračuje do dosažení adekvátní tvorby folikulů (což se měří monitorováním sekrece estrogenu a/nebo ultrazvukovým vyšetřením), dávka se upravuje dle odpovědi pacientky, obvykle nepřekračuje 450 IU denně. V průměru je adekvátní tvorby folikulů dosaženo 10. den léčby (v rozmezí 5–20 dnů).

24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa se podá jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Down-regulace agonistou nebo antagonistou gonadoliberinu (GnRH) se dnes běžně používá k potlačení návalu endogenního LH a ke kontrole tonických hladin LH. V běžně užívaném protokolu se folitropin alfa zahajuje přibližně 2 týdny po zahájení léčby agonistou, pokračuje se v podávání obou přípravků až do dosažení adekvátní tvorby folikulů. Např. po 2 týdnech léčby agonistou se podává 150–225 IU folitropinu alfa po dobu prvních 7 dnů. Dávka se potom upraví dle ovariální odpovědi.

Celkové zkušenosti s IVF ukazují, že procento úspěšnosti léčby zůstává stabilní během prvních 4 pokusů a potom postupně klesá.

#### Ženy s anovulací z důvodu vážné nedostatečnosti LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH (hypogonatotropní hypogonadismus) je cílem léčby folitropinem alfa spolu s lutropinem alfa tvorba jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého může být po podání lidského choriového gonadotropinu (hCG) uvolněn oocyt. Folitropin alfa má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Jelikož tyto pacientky mají amenoreu a mají nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba má být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky má probíhat v 7–14denních intervalech nejlépe s navýšením dávky o 37,5–75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24–48 hodin po poslední injekci folitropinu alfa a lutropinu alfa. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG.

Případně může být provedeno IUI.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku *corpus luteum*.

V případě dosažení nadměrné odpovědi má být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím.

#### Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

Folitropin alfa má být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba trvající alespoň 18 měsíců.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití folitropinu alfa u starších pacientů. Bezpečnost a účinnost folitropinu alfa u starších pacientů nebyly stanoveny.

##### Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika folitropinu alfa u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

##### Pediatrická populace

Použití folitropinu alfa u pediatrické populace není relevantní.

##### Způsob podání

Přípravek Bemfola je určen k subkutánnímu podání. První injekce přípravku Bemfola má být podána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku Bemfola samotnou pacientkou / samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož je přípravek Bemfola v předplněném peru s jednodávkovou zásobní vložkou určen pouze na jednu injekci, je třeba dát pacientce/pacientovi přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití jednodávkové formy přípravku.

Návod k podávání pomocí předplněného pera je uveden v bodě 6.6 a v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo cysta na vaječniku, která není důsledkem syndromu polycystických ovarií



- gynekologické krvácení neznámé etiologie
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

Folitropin alfa se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- děložní myomy inkompatibilní s těhotenstvím
- primární nedostatečnost varlat

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Dohledatelnost

Pro zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného léčivého přípravku jasně zaznamenáno v dokumentaci pacienta.

Folitropin alfa je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí účinky a která má být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti poruch fertility a jejich léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocný zdravotnický personál i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití folitropinu alfa monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným, nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů má být používána nejnižší účinná dávka dle cíle léčby.

##### Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině mají být během léčby folitropinem alfa pečlivě sledováni. Zhoršení nebo první výskyt tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

##### Léčba u žen

Před zahájením léčby má být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinemii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility, nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být minimalizován dodržáním doporučené dávky folitropinu alfa a schématu podání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči folitropinu alfa při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, má být prováděno nejlépe v 7–14denních intervalech s navýšením dávky o 37,5–75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání folitropinu alfa/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s folitropinem alfa/LH je srovnatelná s hMG.

##### Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru

a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení tělesné hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy, jako je nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolemii, hemokoncentraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří syndrom polycystických ovarií s vysokou absolutní nebo rychle se zvyšující hladinou estradiolu v séru (např.  $> 900$  pg/ml nebo  $3\ 300$  pmol/l při anovulaci,  $> 3\ 000$  pg/ml nebo  $> 11\ 000$  pmol/l při ART) a velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů (např.  $> 3$  folikuly o průměru  $\geq 14$  mm při anovulaci nebo  $\geq 20$  folikulů o průměru  $\geq 12$  mm při ART).

Dodržování doporučené dávky folitropinu alfa a režimu podávání u minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace u (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto, pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, např. zvýšení hladiny estradiolu v séru  $> 5\ 500$  pg/ml nebo  $> 20\ 200$  pmol/l a/nebo  $\geq 40$  folikulů celkem, se doporučuje hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po léčbě. Pacientky mají být po podání hCG sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem, pokud ještě probíhá, ukončit. Pacientka má být hospitalizována a má být zahájena vhodná léčba.

#### Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství ve srovnání s přirozeným početím zvýšený. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při třech a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby mají být pacientky upozorněny na možné riziko vícečetného těhotenství.

#### Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

#### Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím, nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je po ART ve srovnání s normální populací vyšší.

#### Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u infertilních žen či ne.

#### Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

#### Tromboembolické příhody

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním, a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení nebo vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

#### Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu folitropinem alfa / hCG. Folitropin alfa se nemá používat, jestliže není možné získat účinnou odpověď.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání folitropinu alfa s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco současné podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku folitropinu alfa nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby folitropinem alfa nebyly zaznamenány žádné další klinicky signifikantní lékové interakce.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití folitropinu alfa během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě používání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku folitropinu alfa.

#### Kojení

Folitropin alfa není indikován v období kojení.

#### Fertilita

Folitropin alfa je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Předpokládá se, že folitropin alfa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, ovariální cisty a lokální reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám, které jsou zpravidla spojeny s OHSS (viz bod 4.4).

##### Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou zařazeny do příslušných frekvencí výskytu podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Léčba u žen

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

##### Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

##### Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (související i nesouvisející s OHSS (viz bod 4.4)

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

##### Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, abdominální diskomfort, nauzea, zvracení, průjem

##### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cisty

Časté: Mírný až středně závažný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Závažný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace závažného OHSS

##### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematoma, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

#### Léčba u mužů

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

##### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

##### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

##### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, erytém, hematoma, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

##### Vyšetření

Časté: Přírůstek tělesné hmotnosti

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Účinky předávkování folitropinem alfa nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Bemfola je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodynamické účinky

U žen je nejdůležitějším účinkem parenterálního podání FSH tvorba zralých Graafových folikulů. U žen s anovulací je cílem léčby folitropinem alfa vyvinutí jednoho zralého Graafova folikulu, ze kterého se po podání hCG uvolní vajíčko.

### Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka 1 níže) a u indukce ovulace byl folitropin alfa účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba folitropinem alfa v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka 1: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost folitropinu alfa s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	folitropin alfa (n = 130)	urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ( $p < 0,05$ ) pro všechna uvedená kritéria.

### Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává folitropin alfa podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem asi jeden den. Distribuční objem v rovnovážném stavu a celková clearance je 10 l a 0,6 l/h. Jedna osmina dávky folitropinu alfa se vylučuje močí.

Po subkutánním podání je absolutní biologická dostupnost asi 70%. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3–4 dní. U žen s potlačenou endogenní sekrecí gonadotropinu se ukázalo, že folitropin alfa efektivně stimuluje tvorbu folikulů a steroidogenezi navzdory neměřitelným hladinám LH.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

U potkanů vystavených delší dobu farmakologickým dávkám folitropinu alfa ( $\geq 40$  IU/kg/den) byla hlášena porucha fertility, a to ve formě snížení fertility.

Podávání vysokých dávek ( $\geq 5$  IU/kg/den) folitropinu alfa způsobilo snížení počtu životaschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož však folitropin alfa není indikován v těhotenství, mají tyto údaje omezený klinický význam.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

Poloxamer 188  
Sacharosa  
Methionin  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Kyselina fosforečná  
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky  
Po otevření má být léčivý přípravek neprodleně aplikován.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného chlazení. Pokud není léčivý přípravek po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

1,5ml zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem z halobutylové pryže s hliníkovým uzávěrem s pryžovou vložkou v předplněném peru.  
Jedna zásobní vložka obsahuje 0,75 ml injekčního roztoku.

Velikost balení: 1, 5 nebo 10 předplněných per včetně jehly na jedno použití a tamponu namočeného v alkoholu pro každé pero. 1 jehla a 1 tampon namočený v alkoholu pro použití s 1 předplněným perem.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok nemá být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Přípravek Bemfola 450 IU/0,75 ml (33 mikrogramů/0,75 ml) není určen k výměně zásobní vložky.

Použitě pero a jehlu okamžitě po aplikaci injekce znehodnoťte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Instrukce ohledně aplikace předplněným perem viz příbalová informace.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 3. 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 11.2018

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 11.2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH  
Donaustraße 99  
Klosterneuburg 3400  
Rakousko

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABIČKA S 1, 5, NEBO 10 PŘEDPLNĚNÝCH PERECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bemfola 75 IU/0,125 ml injekční roztok v předplněném peru  
follitropinum alfa

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 75 IU, odpovídá 5,5 mikrogramům v 0,125 ml.  
Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa 600 IU, odpovídá 44 mikrogramům.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Poloxamer 188, sacharosa, methionin, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněné pero  
1 injekční jehla  
1 tampon namočený v alkoholu

5 předplněných per  
5 injekčních jehel  
5 tamponů namočených v alkoholu

10 předplněných per  
10 injekčních jehel  
10 tamponů namočených v alkoholu

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

## **8. POUŽITELNOST**

EXP

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti může být neotevřený přípravek uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného uchovávání v chladničce. Pokud není po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

## **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

## **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Bemfola 75 IU/0,125 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉM PERU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Bemfola 75 IU/0,125 ml injekce  
follitropinum alfa  
SC

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,125 ml

**6. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABÍČKA S 1, 5, NEBO 10 PŘEDPLNĚNÝCH PERECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bemfola 150 IU/0,25 ml injekční roztok v předplněném peru  
follitropinum alfa

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 150 IU, odpovídá 11 mikrogramům v 0,25 ml. Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa 600 IU, odpovídá 44 mikrogramům.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Poloxamer 188, sacharosa, methionin, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněné pero  
1 injekční jehla  
1 tampon namočený v alkoholu

5 předplněných per  
5 injekčních jehel  
5 tamponů namočených v alkoholu

10 předplněných per  
10 injekčních jehel  
10 tamponů namočených v alkoholu

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

## **8. POUŽITELNOST**

EXP

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti může být neotevřený přípravek uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného uchovávání v chladničce. Pokud není po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

## **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

## **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Bemfola 150 IU/0,25 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉM PERU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Bemfola 150 IU/0,25 ml injekce  
follitropinum alfa  
SC

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,25 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABÍČKA S 1, 5, NEBO 10 PŘEDPLNĚNÝCH PERECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bemfola 225 IU/0,375 ml injekční roztok v předplněném peru  
follitropinum alfa

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 225 IU, odpovídá 16,5 mikrogramům v 0,375 ml.  
Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa 600 IU, odpovídá 44 mikrogramům.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Poloxamer 188, sacharosa, methionin, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněné pero  
1 injekční jehla  
1 tampon namočený v alkoholu

5 předplněných per  
5 injekčních jehel  
5 tamponů namočených v alkoholu

10 předplněných per  
10 injekčních jehel  
10 tamponů namočených v alkoholu

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti může být neotevřený přípravek uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného uchovávání v chladničce. Pokud není po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Bemfola 225 IU/0,375 ml

## **17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

## **18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉM PERU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Bemfola 225 IU/0,375 ml injekce  
follitropinum alfa  
SC

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,375 ml

**6. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABIČKA S 1, 5, NEBO 10 PŘEDPLNĚNÝCH PERECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bemfola 300 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru  
follitropinum alfa

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 300 IU, odpovídá 22 mikrogramům v 0,5 ml. Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa 600 IU, odpovídá 44 mikrogramům.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Poloxamer 188, sacharosa, methionin, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněné pero  
1 injekční jehla  
1 tampon namočený v alkoholu

5 předplněných per  
5 injekčních jehel  
5 tamponů namočených v alkoholu

10 předplněných per  
10 injekčních jehel  
10 tamponů namočených v alkoholu

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti může být neotevřený přípravek uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného uchovávání v chladničce. Pokud není po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

## 13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

č.š.:

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Bemfola 300 IU/0,5 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉM PERU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Bemfola 300 IU/0,5 ml injekce  
follitropinum alfa  
SC

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABIČKA S 1, 5, NEBO 10 PŘEDPLNĚNÝCH PERECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bemfola 450 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněném peru  
follitropinum alfa

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero dodává follitropinum alfa 450 IU, odpovídá 33 mikrogramům v 0,75 ml.  
Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa 600 IU, odpovídá 44 mikrogramům.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Poloxamer 188, sacharosa, methionin, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněné pero  
1 injekční jehla  
1 tampon namočený v alkoholu

5 předplněných per  
5 injekčních jehel  
5 tamponů namočených v alkoholu

10 předplněných per  
10 injekčních jehel  
10 tamponů namočených v alkoholu

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti může být neotevřený přípravek uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného uchovávání v chladničce. Pokud není po 3 měsících spotřebován, musí být zlikvidován.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Bemfola 450 IU/0,75 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉM PERU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Bemfola 450 IU/0,75 ml injekce  
follitropinum alfa  
SC

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,75 ml

**6. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

**Bemfola 75 IU/0,125 ml injekční roztok v předplněném peru**  
**Bemfola 150 IU/0,25 ml injekční roztok v předplněném peru**  
**Bemfola 225 IU/0,375 ml injekční roztok v předplněném peru**  
**Bemfola 300 IU/0,50 ml injekční roztok v předplněném peru**  
**Bemfola 450 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněném peru**

follitropinum alfa

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bemfola a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bemfola používat
3. Jak se přípravek Bemfola používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bemfola uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Bemfola a k čemu se používá

##### Co je přípravek Bemfola

Tento přípravek obsahuje léčivou látku folitropin alfa, která je téměř shodná s přirozeným hormonem produkovaným Vaším tělem, tzv. hormonem stimulujícím folikuly (FSH). FSH je gonadotropin, typ hormonu, který se významně podílí na rozmnožování a plodnosti u lidí. U žen je FSH nezbytný pro růst a vývoj vajíček (folikulů) ve vaječnicích, které obsahují vajíčka. U mužů je FSH nezbytný ke tvorbě spermií.

##### K čemu se přípravek Bemfola používá

U **dospělých žen** se přípravek Bemfola používá:

- k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, které nemohou ovulovat a které neodpovídají na léčbu lékem zvaným klomifen-citrát.
- společně s dalším lékem, tzv. lutropinem alfa (luteinizační hormon, LH), k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, které neovulují, protože jejich tělo vytváří pouze velmi malé množství gonadotropinů (FSH a LH).
- k vyvolání tvorby více folikulů (tedy více vajíček) u žen podstupujících asistovanou reprodukci (proceduru, která Vám může pomoci otěhotnět), jako např. „*in vitro* fertilizaci“, „intra-fallopický přenos gamet“ nebo „intra-fallopický přenos zygot“.

U **dospělých mužů** se přípravek Bemfola používá:

- společně s dalším lékem, lidským choriovým gonadotropinem (hCG), k vyvolání tvorby spermií u mužů, kteří trpí neplodností z důvodu nízké hladiny určitých hormonů.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bemfola používat

Před zahájením léčby má být lékařem se zkušenostmi s léčbou neplodnosti vyšetřena neplodnost Vaše a Vašeho partnera.

### **Nepoužívejte přípravek Bemfola**

- jestliže jste alergický(á) na hormon stimulující folikuly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte nádor mozku v částech nazývaných hypotalamus a hypofýza.
- jestliže jste **žena**:
  - máte-li zvětšené vaječníky nebo váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku) neznámého původu,
  - trpíte-li nevysvětleným krvácením z pochvy,
  - máte-li rakovinu vaječnicků, dělohy nebo prsu,
  - trpíte-li onemocněním, které obvykle brání normálnímu otěhotnění, např. tzv. ovariálním selháním (předčasnou menopauzou) nebo deformací reprodukčních orgánů.
- jestliže jste **muž**:
  - trpíte-li poškozením varlat, které nelze vyléčit.

Pokud se Vás některý z výše popsaných stavů týká, přípravek Bemfola nepoužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem nebo lékárníkem, než začnete tento lék používat.

### **Upozornění a opatření**

#### Porfyrie

Pokud trpíte porfyrií (neschopnost rozkládat porfyriny, onemocnění, které se může přenášet z rodičů na děti) nebo se porfyrie vyskytuje ve Vaší rodině, máte o tom informovat lékaře, než s léčbou začnete.

Lékaře informujte ihned, jestliže:

- Vaše pokožka začne slábnout a začnou se na ní snadno tvořit puchýře, zvláště v místech, která jsou často vystavena slunečnímu světlu, a/nebo
- Vás bude bolet žaludek nebo končetiny.

V případech uvedených výše Vám může lékař doporučit ukončení léčby.

#### Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

U žen tento lék zvyšuje riziko rozvoje OHSS. To je stav, kdy folikuly narostou příliš a stanou se z nich velké cysty. Pokud budete mít bolest v podbřišku, budete rychle přibývat na váze, bude Vám špatně nebo budete zvracet nebo pokud budete mít dýchací potíže, řekněte o tom ihned svému lékaři, který Vás pak možná požádá, abyste lék přestala používat (viz bod 4).

Pokud však nemáte ovulaci a pokud se dodržují doporučené dávky a režim podávání, je syndrom OHSS málo pravděpodobný. Léčba přípravkem Bemfola vzácně způsobuje závažný syndrom OHSS, pokud není podán lék používaný k vyvolání finálního dozrání folikulů (obsahující lidský choriový gonadotropin, hCG). Pokud se u Vás syndrom OHSS projeví, je možné, že Vám lékař v průběhu daného cyklu léčby nebude podávat hormon hCG a požádá Vás, abyste se po dobu alespoň čtyř dnů zdržela pohlavního styku nebo používala některou z bariérových metod antikoncepce.

#### Vícečetné těhotenství

Při užívání přípravku Bemfola máte vyšší riziko, že otěhotníte s více než jedním plodem zároveň (tzv. „vícečetné těhotenství“, obvykle se jedná o dvojčata), než kdyby bylo dítě počato přirozeně.

S vícečetným těhotenstvím mohou být spojeny zdravotní komplikace pro Vás nebo pro Vaše děti. Riziko vícečetného těhotenství můžete snížit užíváním správné dávky přípravku Bemfola ve správnou dobu. Míra rizika vícečetného těhotenství při podstupování asistované reprodukce závisí na věku, kvalitě a počtu umístěných oplodněných vajíček nebo embryí.

#### Potrat

Při podstupování asistované reprodukce nebo stimulace vaječnicků, aby produkovaly vajíčka, je pravděpodobnost ztráty těhotenství (potratu) vyšší než u průměrných žen.

### Problémy se srážlivostí krve (tromboembolické příhody)

Jestliže jste někdy v minulosti nebo nedávno trpěla krevními sraženinami v nohou nebo plicích nebo jste prodělala srdeční infarkt či cévní mozkovou příhodu, případně těmito onemocněními trpěl někdo z Vaší rodiny, může být riziko, že se u Vás takové problémy během léčby přípravkem Bemfola projeví nebo zhorší, vyšší.

### Muži se zvýšenou hladinou FSH v krvi

U mužů může být zvýšená hladina FSH v krvi známkou poškození varlat. V takových případech obvykle není přípravek Bemfola účinný. Pokud se lékař rozhodne léčbu přípravkem Bemfola vyzkoušet, může Vás v rámci sledování léčby požádat o poskytnutí semene na testy 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Bemfola není určen pro použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Bemfola**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Pokud používáte přípravek Bemfola s dalšími léky, které podporují ovulaci (např. hCG nebo klomifen-citrát), může to zvyšovat odpověď folikulů na léčbu.
- Pokud používáte přípravek Bemfola ve stejnou dobu jako tzv. agonistu nebo antagonistu „hormonu uvolňujícího gonadotropin“ (GnRH), což jsou léky, které snižují hladinu pohlavních hormonů a zabraňují ovulaci, je možné, že budete k vytváření folikulů muset používat vyšší dávku přípravku Bemfola.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte-li, přípravek Bemfola nepoužívejte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neočekává se, že by tento léčivý přípravek měl vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Bemfola obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Bemfola používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Požívání tohoto léčivého přípravku**

- Přípravek Bemfola je určen k podávání pomocí injekce těsně pod kůži (tzv. podkožní neboli subkutánní podávání). Předplněné pero použijte jen jednou, poté ho bezpečně znehodnoťte. Nepodávejte roztok, pokud obsahuje částice nebo není čirý.
- První injekci přípravku Bemfola máte dostat pod dohledem lékaře.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak používat předplněné pero Bemfola k podávání injekcí.
- Pokud si budete přípravek Bemfola aplikovat sama/sám, přečtěte si, prosím, „Návod k použití“ a řiďte se jím. Tento návod naleznete konci této příbalové informace.

### **Kolik přípravku používat**

O tom, kolik přípravku budete používat a jak často, rozhodne Váš lékař. Níže popisované dávky jsou uváděny v mezinárodních jednotkách (IU) a v mililitrech (ml).

## Ženy

### **Jestliže neovulujete a máte nepravidelnou menstruaci, případně nemenstruujete vůbec**

- Přípravek Bemfola je obvykle podáván každý den.
- Pokud máte nepravidelnou menstruaci, začněte přípravek Bemfola používat během prvních 7 dnů menstruačního cyklu. Pokud nemenstruujete vůbec, můžete ho začít používat kterýkoli den, kdy se Vám to bude hodit.
- Obvyklá počáteční dávka přípravku Bemfola je 75 až 150 IU (0,12 až 0,25 ml) denně.
- Dávka přípravku Bemfola Vám může být zvyšována vždy jednou za 7 nebo 14 dnů o 37,5 až 75 IU, dokud se u Vás neprojeví žádoucí odpověď nebo Vám lékař neřekne, abyste s aplikací přestala, viz níže.
- Maximální denní dávka přípravku Bemfola obvykle nebývá vyšší než 225 IU (0,375 ml).
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. „rekombinantního hCG“ (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku Bemfola. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté.

Pokud u Vás lékař nezaznamená do 4 týdnů žádoucí odpověď, má být cyklus léčby přípravkem Bemfola ukončen. V dalším léčebném cyklu Vám pak lékař bude podávat vyšší počáteční dávku přípravku Bemfola než předtím.

Pokud bude odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, syndrom OHSS). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku Bemfola než předtím.

### **Jestliže neovulujete, nemenstruujete a byla Vám zjištěna velmi nízká hladina hormonů FSH a LH**

- Obvyklá počáteční dávka přípravku Bemfola je 75 až 150 IU (0,12 až 0,25 ml) podávaná společně se 75 IU (0,12 ml) lutropinu alfa.
- Oba tyto léky budete používat každý den po dobu až pěti týdnů.
- Dávka přípravku Bemfola Vám může být zvyšována vždy jednou za 7 nebo 14 dnů o 37,5 až 75 IU, dokud se u Vás neprojeví žádoucí odpověď.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. „rekombinantního hCG“ (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku Bemfola a lutropinu alfa. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté. Jako alternativa může být provedena také nitroděložní inseminace vpravením spermatu do děložní dutiny.

Pokud u Vás lékař nezaznamená do 5 týdnů odpověď, má být cyklus léčby přípravkem Bemfola ukončen. V dalším léčebném cyklu Vám pak lékař bude podávat vyšší počáteční dávku přípravku Bemfola než předtím.

Pokud bude odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba přípravkem Bemfola ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, syndrom OHSS). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku Bemfola než předtím.

### **Jestliže je třeba, aby Vaše tělo vytvořilo několik vajíček k odběru před zákrokem asistované reprodukce**

- Obvyklá počáteční dávka přípravku Bemfola je 150 až 225 IU (0,25 až 0,37 ml) každý den počínaje 2. nebo 3. dnem léčebného cyklu.
- Dávku přípravku Bemfola je možné podle Vaší odpovědi zvyšovat. Maximální denní dávka je 450 IU (0,75 ml).

- V léčbě se pokračuje, dokud se vajíčka nevyvinou do požadovaného stadia. Obvykle to trvá asi 10 dnů, ale může to trvat od 5 do 20 dnů. Ke zjištění, kdy požadované stadium nastane, použije Váš lékař krevní testy a/nebo vyšetření ultrazvukem.
- Až budou vajíčka připravená, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. „rekombinantního hCG“ (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody rekombinace DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku Bemfola. Vajíčka pak budou připravena k odebrání.

V ostatních případech je možné, že lékař nejprve přeruší ovulaci tím, že Vám podá agonistu nebo antagonistu hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH). S léčbou přípravkem Bemfola se pak začíná přibližně dva týdny po zahájení podávání agonisty. Přípravek Bemfola a agonista GnRH jsou podávány až do doby, než se folikuly rozvinou do požadovaného stadia. Například po dvou týdnech léčby agonistou GnRH je přípravek Bemfola podáván po dobu 7 dnů v dávce od 150 do 225 IU. Poté je dávka upravena podle odpovědi vaječnicků. Je-li podáván antagonist GnRH, začíná se s jeho podáváním 5. nebo 6. den léčby přípravkem Bemfola a pokračuje se až do spuštění ovulace.

### **Muži**

- Obvyklá dávka přípravku Bemfola je 150 IU (0,25 ml) podávaná společně s hCG.
- Tyto dva léčivé přípravky budete používat třikrát týdně po dobu minimálně 4 měsíců.
- Pokud u Vás lékař do 4 měsíců nezaznamená odpověď na léčbu, bude Vám moci navrhnout, abyste tyto dva přípravky používal po dobu dalších aspoň 18 měsíců.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Bemfola, než jste měl(a)**

Účinek předávkování přípravkem Bemfola není znám. Lze však očekávat syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který je popsán v bodě 4. K syndromu OHSS však může dojít jen při současném podání hCG (viz bod 2, pod nadpisem „OHSS“).

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Bemfola**

Jestliže si přípravek Bemfola zapomenete aplikovat, nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jakmile zjistíte, že jste zapomněl(a) aplikovat dávku, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Závažné nežádoucí účinky u žen**

- Bolest v podbřišku v kombinaci s pocitem na zvracení nebo zvracením může být příznakem tzv. syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). To může znamenat, že vaječnický reagovaly na léčbu příliš a vytvořily se velké vaječnickové cysty (viz též bod 2 „Zvláštní opatření při použití přípravku Bemfola je zapotřebí“). Takový nežádoucí účinek je častý (může postihnout až 1 osobu z 10).
- Syndrom OHSS může být závažný s jasně zvětšenými vaječnickými, sníženou tvorbou moči, úbytkem tělesné hmotnosti, dýchacími potížemi a případně hromaděním tekutiny v břiše nebo v hrudníku. Takový nežádoucí účinek je méně častý (může postihnout až 1 osobu ze 100).
- Vzácně mohou být se syndromem OHSS spojeny komplikace v podobě přetočení vaječnicku nebo vzniku krevní sraženiny (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000).

- Ve velmi vzácných případech se mohou objevit komplikace spojené se vznikem krevních sraženin (tzv. tromboembolické příhody) někdy nezávisle na syndromu OHSS (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000). Ty pak mohou způsobovat bolest na hrudi, dušnost, cévní mozkovou příhodu nebo srdeční infarkt (viz též bod 2 „Problémy se srážlivostí krve“).

#### **Závažné nežádoucí účinky u žen a mužů**

- Alergické reakce, jako je vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje s dýchacími potížemi, mohou být někdy závažné. Takový nežádoucí účinek je velmi vzácný.

Pokud zpozorujete jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře, který Vás možná požádá, abyste přestal(a) přípravek Bemfola používat.

#### **Další nežádoucí účinky u žen**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku)
- Bolest hlavy
- Místní reakce v místě vpichu, jako je bolest, zarudnutí, modřina, otok a/nebo podráždění

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Bolest břicha
- Pocit na zvracení, zvracení, průjem, křeče v břiše a nadýmání

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000):

- Mohou se projevit alergické reakce, jako je vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

#### **Další nežádoucí účinky u mužů**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Místní reakce v místě vpichu, jako je bolest, zarudnutí, modřina, otok nebo podráždění

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Otékání žil nad varlaty nebo za nimi (varikokéla).
- Zvětšení prsních žláz, akné nebo zvýšení tělesné hmotnosti.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000):

- Mohou se projevit alergické reakce, jako je vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Bemfola uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku pera a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti může být neotevřené pero uchováváno při teplotě do 25 °C po dobu až 3 měsíců bez opětovného uchovávání v chladničce. Pokud není po 3 měsících spotřebováno, musí být zlikvidováno.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížení jakosti, pokud roztok obsahuje nějaké částice nebo pokud není čirý.

Po otevření musí být přípravek okamžitě aplikován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Bemfola obsahuje**

- Léčivou látkou je follitropinum alfa.
- Bemfola 75 IU/0,125 ml: Jedna zásobní vložka obsahuje follitropinum alfa 75 IU (odpovídá 5,5 mikrogramům) v 0,125 ml roztoku.
- Bemfola 150 IU/0,25 ml: Jedna zásobní vložka obsahuje follitropinum alfa 150 IU (odpovídá 11 mikrogramům) v 0,25 ml roztoku.
- Bemfola 225 IU/0,375 ml: Jedna zásobní vložka obsahuje follitropinum alfa 225 IU (odpovídá 16,5 mikrogramům) v 0,375 ml roztoku.
- Bemfola 300 IU/0,50 ml: Jedna zásobní vložka obsahuje follitropinum alfa 300 IU (odpovídá 22 mikrogramům) v 0,50 ml roztoku.
- Bemfola 450 IU/0,75 ml: Jedna zásobní vložka obsahuje follitropinum alfa 450 IU (odpovídá 33 mikrogramům) v 0,75 ml roztoku.
- Jeden ml roztoku obsahuje follitropinum alfa 600 IU (odpovídá 44 mikrogramům).
- Dalšími složkami jsou poloxamer 188, sacharosa, methionin, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

### **Jak přípravek Bemfola vypadá a co obsahuje toto balení**

- Přípravek Bemfola se dodává ve formě čiré bezbarvé tekutiny pro injekční podání pomocí předplněného pera.
- Přípravek Bemfola je dodáván v balení po 1, 5 a 10 předplněných perech, 1, 5 a 10 jehlách na jedno použití a s 1, 5 a 10 tampony namočenými v alkoholu. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci:

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v listopadu 2018.**



Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

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

## Návod k použití

### OBSAH

- 1. Jak používat předplněné pero Bemfola**
- 2. Než začnete předplněné pero používat**
- 3. Příprava předplněného pera pro injekci**
- 4. Nastavení dávky**
- 5. Aplikace dávky**
- 6. Po injekci**

#### 1. Jak používat předplněné pero Bemfola

- Než začnete předplněné pero používat, přečtěte si nejprve všechny následující pokyny a příbalovou informaci.
- Toto pero používejte pouze Vy, nepůjčujte ho nikomu dalšímu.
- Čísla na displeji dávky jsou uvedena v mezinárodních jednotkách (IU). **Lékař Vám řekne, kolik mezinárodních jednotek přípravku si budete každý den aplikovat.**
- **Lékař/lékárník Vám řekne, kolik per přípravku Bemfola potřebujete použít, aby byl Váš léčebný režim kompletní.**
- Injekci si píchejte každý den ve stejnou denní dobu.

#### 2. Než začnete předplněné pero používat

##### 2.1. Umyjte si ruce

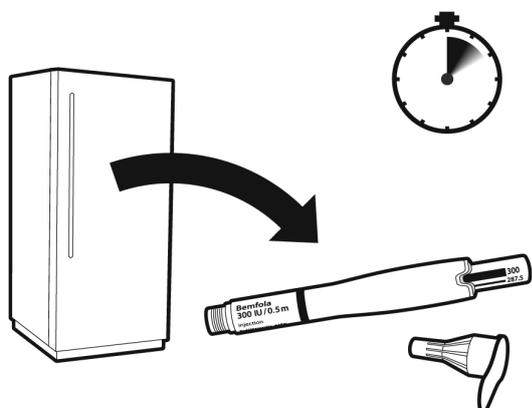
- Je důležité, aby Vaše ruce a všechny věci, které budete používat při přípravě pera, byly co možná nejčistší.

##### 2.2. Najděte si nějaké čisté místo

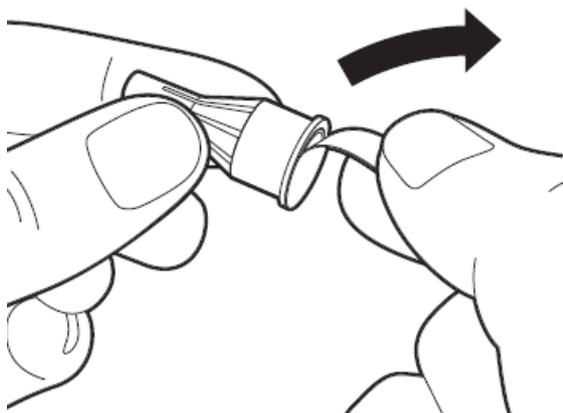
- Vhodným místem je například čistý stůl nebo jiná plocha.

#### 3. Příprava předplněného pera pro injekci

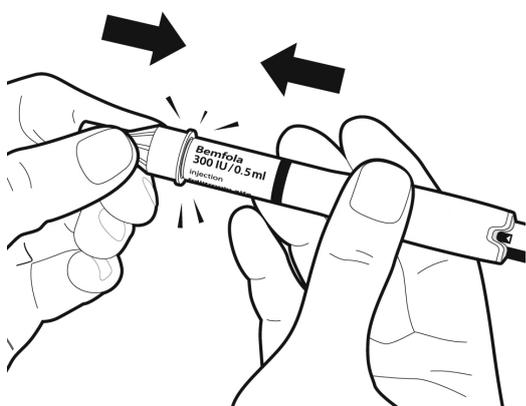
### Popis částí předplněného pera



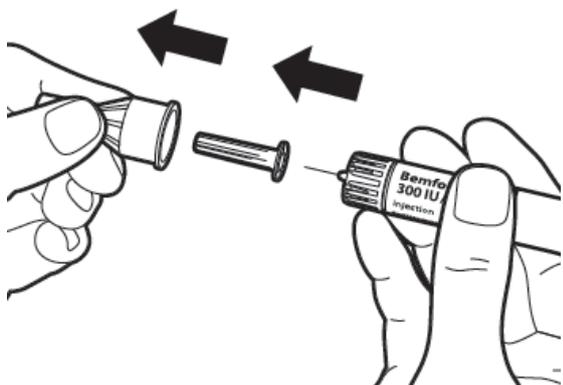
Injekci si aplikujte každý den přibližně ve stejnou dobu. Vyměňte pero z chladničky 5 až 10 minut před použitím.  
 Poznámka: Překontrolujte prosím, zda přípravek není zmrzlý.



Odstraňte snímací víčko z injekční jehly.

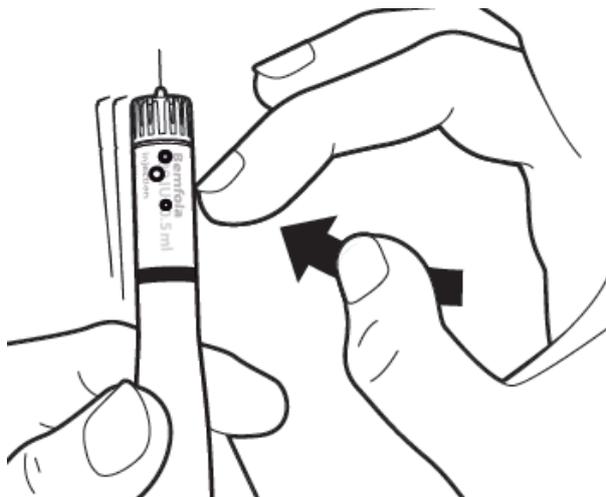


Držte pero po stranách a nasad'te injekční jehlu na místo až zacvakne. Neotáčejte s ní. Až bude jehla bezpečně upevněná, uslyšíte cvaknutí.  
Upozornění:  
Při nasazování injekční jehly netlačte na píst předplněného pera.

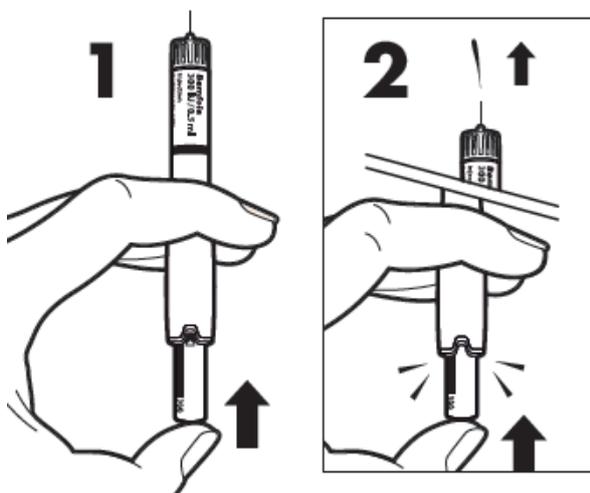


Odstraňte vnější kryt injekční jehly. **Uchovejte ho pro pozdější použití. Budete ho potřebovat po aplikaci injekce.**  
Odstraňte vnitřní kryt injekční jehly.

#### 4. Nastavení dávky

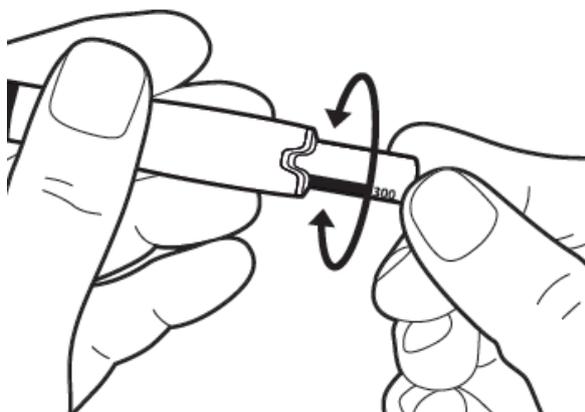


Držte pero tak, aby jehla směřovala nahoru. Jemně poklepejte na pero, aby velké vzduchové bubliny vystoupaly nahoru.



Držte pero stále směrem vzhůru, stiskněte píst pera tak, až aktivací proužek s malou šipkou zmizí. Musíte uslyšet cvaknutí a vystříkne malé množství tekutiny (to je normální). Nyní je pero připravené k nastavení dávky.

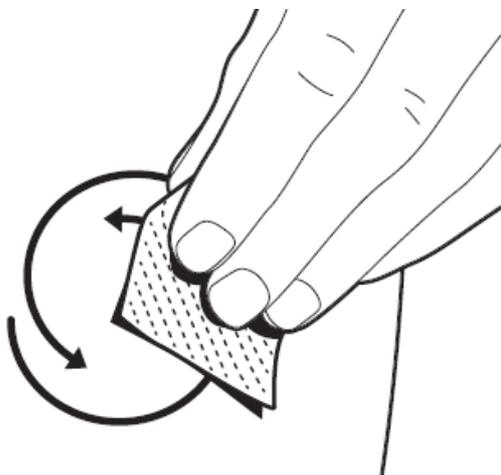
Pokud žádná tekutina nevystříkla, pero nesmí být použito.



Otáčejte pístem předplněného pera, dokud není ve výřezu nastavena předepsaná dávka. Poznámka: Pero je nyní připraveno k použití. Upozornění: Nyní již netlačte na píst předplněného pera.

## 5. Aplikace dávky

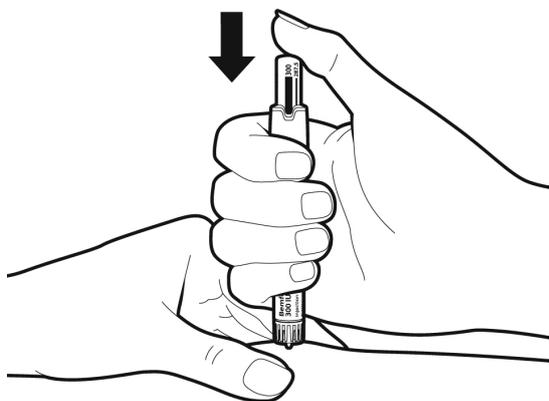
Nyní jste připraveni k aplikaci injekce: Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám již poradili, kam si máte injekci aplikovat (např. do břicha nebo do přední části stehna). Aby bylo podráždění pokožky co nejmenší, volte každý den jiné místo pro aplikaci injekce.



Místo na pokožce, do kterého si budete injekci aplikovat, otřete krouživým pohybem tamponem namočeným v alkoholu.



Jemně stiskněte kůži v místě, kam si budete injekci aplikovat. Držte pero přibližně kolmo k tomuto místu a celou jehlu plynulým pohybem vpíchněte do kůže. Upozornění: Při vpichování injekční jehly netlačte na píst předplněného pera.

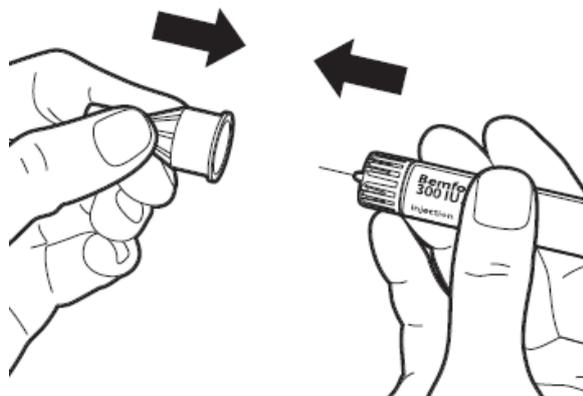


Pomalou a plynule tiskněte píst předplněného pera tak daleko, jak je to jen možné a dokud dávkovací proužek nezmizí.

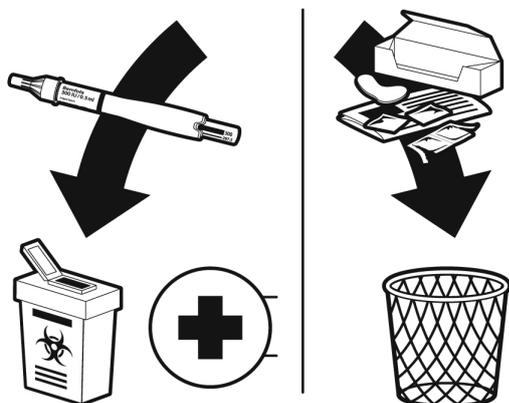
Jehlu hned nevytahujte, počkejte **5 sekund**, než ji vytáhnete.

Po vytažení jehly: kůži očistěte krouživým pohybem pomocí tamponu namočeného v alkoholu.

## 6. Po injekci



Vnější kryt jehly opatrně nasadte zpátky na jehlu.



Krabičku, vnitřní kryt jehly, snímací víčko z jehly, tampon namočený v alkoholu a návod k použití vyhodte do běžného domácího odpadu. Nevylévejte žádné léčivé přípravky do odpadních vod do umyvadla, dřezu nebo toalety a ani nevyhazujte žádné léčivé přípravky do domácího odpadu. Použitá pera s jehlami je třeba odložit do nádoby na ostré předměty a vrátit do lékárny, která zajistí správný způsob likvidace. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte.