

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Bemfola, 75 i.j./0,125 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom
Bemfola, 150 i.j./0,25 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom
Bemfola, 225 i.j./0,375 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom
Bemfola, 300 i.j./0,5 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom
Bemfola, 450 i.j./0,75 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom

INN: folitropin alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora sadrži 600 i.j. (što odgovara 44 mikrograma) folitropina alfa*.

Jedan uložak sadrži 75 i.j. (što odgovara 5,5 mikrograma) folitropina alfa u 0,125 mL rastvora.
Jedan uložak sadrži 150 i.j. (što odgovara 11 mikrograma) folitropina alfa u 0,25 mL rastvora.
Jedan uložak sadrži 225 i.j. (što odgovara 16,5 mikrograma) folitropina alfa u 0,375 mL rastvora.
Jedan uložak sadrži 300 i.j. (što odgovara 22 mikrograma) folitropina alfa u 0,5 mL rastvora.
Jedan uložak sadrži 450 i.j. (što odgovara 33 mikrograma) folitropina alfa u 0,75 mL rastvora.

* rekombinantni humani folikulostimulirajući hormon (r-hFSH) proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (CHO, eng. *Chinese Hamster Ovary*).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u penu sa uloškom.
Bistar bezbojan rastvor.
pH rastvora je 6,7 – 7,3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kod odraslih žena

- Anovulacija (uključujući policistični ovarijalni sindrom, PCOS) kod žena koje nisu reagovale na terapiju klomifen-citratom.
- Stimulacija razvoja multiplih folikula kod pacijentkinja koje su podvrgnute superovulaciji radi primene tehnologija asistirane reprodukcije (ART) kao što su *in vitro* fertilizacija (IVF), intrafalopijalni transfer gameta (GIFT) i intrafalopijalni transfer zigota (ZIFT).
- Folitropin alfa zajedno sa preparatom luteinizirajućeg hormona (LH) se preporučuje za stimulaciju folikularnog razvoja kod žena sa ozbiljnom deficijencijom LH i FSH. U kliničkim studijama ove pacijentkinje su definisane na osnovu endogenog serumskog nivoa LH <1,2 i.j./L.

Kod odraslih muškaraca

- Folitropin alfa je indikovano za stimulaciju spermatogeneze kod muškaraca koji imaju kongenitalni ili stečeni hipogonadotropni hipogonadizam uz prateću terapiju humanim horionskim gonadotropinom (hCG).

4.2. Doziranje i način primene

Terapija lekom Bemfola treba da se započne pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju poremećaja fertiliteta.

Pacijentima se mora obezbediti odgovarajući broj penova i moraju se obučiti kako pravilno da primenjuju tehnike ubrizgavanja leka.

Doziranje

Preporuke o doziranju date za folitropin alfa su one koje se koriste za urinarni FSH. Klinička procena folitropina alfa ukazuje da njegove dnevne doze, način davanja i procedure za praćenje terapije ne treba da se razlikuju od onih koje se trenutno koriste za preparate koji sadrže urinarni FSH. Treba se pridržavati preporučene početne doze koja je navedena dalje u tekstu.

Komparativne kliničke studije su pokazale da je u proseku pacijentkinjama potrebna niža kumulativna doza i kraće trajanje terapije folitropinom alfa u odnosu na urinarni FSH. Stoga, smatra se opravdanim korišćenje manjih doza folitropina alfa nego urinarnog FSH, ne samo da bi se postigao dobar razvoj folikula već i da bi se izbegao sindrom ovarijalne hiperstimulacije (videti odeljak 5.1).

Žene sa anovulacijom (uključujući policistični ovarijalni sindrom, PCOS)

Bemfola može da se daje u obliku dnevnih injekcija. Kod pacijentkinja koje imaju menstruaciju, terapiju lekom treba započeti u toku prvih sedam dana menstrualnog ciklusa.

Uobičajeno korišćen režim počinje sa 75-150 i.j. FSH dnevno i povećava se, preporučljivo je, za 37,5 ili 75 i.j. u 7-dnevnim ili poželjno 14-dnevnim intervalima po potrebi, da bi se postigao odgovarajući, ali ne prenatraglašeni odgovor. Lečenje treba da bude prilagođeno odgovoru pojedinačne pacijentkinje, prema proceni koja se vrši merenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili praćenjem serumske koncentracije estrogena. Maksimalna dnevna doza obično nije viša od 225 i.j. FSH. Ukoliko pacijentkinja ne odgovori adekvatno posle 4 nedelje terapije, ciklus treba da se obustavi i pacijentkinja treba da se podvrgne daljoj proceni nakon čega može da započne terapiju sa višom početnom dozom od one u prethodnom ciklusu.

Kada se dobije optimalni odgovor, 24-48 sati nakon poslednje injekcije folitropina alfa treba dati pojedinačnu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog humanog horiagonadotropina alfa (r-hCG) ili 5000 i.j. do 10000 i.j. hCG. Pacijentkinji se preporučuje da ima seksualni odnos na dan i sledećeg dana nakon primene hCG. Alternativno, može da se izvede intrauterina inseminacija (IUI).

Ukoliko se dobije prenatraglašeni odgovor, potrebno je obustaviti terapiju i ne primenjivati hCG (videti odeljak 4.4). Terapiju treba ponovo započeti sledećeg ciklusa sa nižom dozom od one u prethodnom ciklusu.

Žene koje su podvrgnute ovarijalnoj stimulaciji radi razvoja multiplih folikula pre in vitro fertilizacije ili druge asistirane reproduktivne tehnologije:

Uobičajeno korišćen režim za superovulaciju uključuje davanje 150-225 i.j. folitropina alfa dnevno, sa početkom terapije drugog ili trećeg dana ciklusa. Terapija se nastavlja dok se ne postigne odgovarajući folikularni razvoj (procena se vrši praćenjem serumske koncentracije estrogena i/ili ultrazvučnim pregledom), sa dozom koja je prilagođena odgovoru pacijentkinje, obično ne preko 450 i.j. dnevno. Uglavnom se odgovarajući folikularni razvoj postiže u proseku desetog dana terapije (raspon 5 do 20 dana).

Pojedinačna injekcija od 250 mikrograma r-hCG ili 5000 i.j. do 10000 i.j. hCG se daje 24-48 sati nakon poslednje injekcije folitropina alfa da bi se indukovala finalna folikularna maturacija.

Nishodna regulacija agonistima ili antagonistima gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) se sada često koristi radi supresije oslobađanja endogenog LH i kontrole toničkih nivoa LH. U uobičajeno korišćenom protokolu, folitropin alfa počinje da se daje otprilike 2 nedelje nakon početka terapije agonistima, a zatim se oba leka daju dok se ne postigne adekvatni folikularni razvoj. Na primer nakon 2 nedelje terapije agonistima, daje se 150-225 i.j. folitropina alfa prvih 7 dana. Zatim se doza prilagođava prema odgovoru jajnika.

Sveukupno iskustvo sa IVF ukazuje da stopa uspeha terapije uglavnom ostaje stabilna tokom prva četiri pokušaja i postepeno se smanjuje nakon toga.

Žene sa anovulacijom usled teške LH i FSH deficijencije:

Kod žena sa LH i FSH deficijencijom (hipogonadotropni hipogonadizam), cilj terapije lekom Bemfola zajedno sa lutropinom alfa je da se razvije jedan zreo Grafov folikul iz koga će se nakon primene humanog horionskog gonadotropina (hCG) osloboditi oocit. Folitropin alfa treba davati u obliku dnevnih injekcija istovremeno sa lutropinom alfa. Pošto su ove pacijentkinje amenoreične i imaju nisku endogenu sekreciju estrogena, terapija može da počne bilo kada.

Preporučeni terapijski režim počinje sa 75 i.j. lutropina alfa dnevno sa 75-150 i.j. FSH. Terapija treba da bude prilagođena individualnom odgovoru pacijentkinje procenjenog merenjem veličine folikula ultrazvukom i odgovorom estrogena.

Ukoliko se povećanje doze FSH pokaže potrebnim, promena doze treba da bude po mogućstvu u 7-dnevnim ili 14-dnevnim intervalima i po mogućstvu sa povećanjem za 37,5-75 i.j.. Produženje trajanja stimulacije može da bude prihvatljivo u bilo kom ciklusu do 5 nedelja.

Kada se dobije optimalni odgovor, pojedinačna injekcija od 250 mikrograma r-hCG ili 5000 i.j. do 10000 i.j. hCG treba da se da 24-48 sati nakon poslednje injekcije folitropina alfa i lutropina alfa. Pacijentkinji se preporučuje da ima seksualni odnos na dan ili sledećeg dana nakon primene hCG. Alternativno, može da se izvede intrauterina inseminacija (IUI).

Može se razmotriti podrška lutealnoj fazi jer nedostatak supstanci sa luteotrofnom aktivnošću (LH/hCG) nakon ovulacije može da dovede do preranog propadanja žutog tela.

Ukoliko dođe do prenaplašenog odgovora, potrebno je obustaviti terapiju i ne primenjivati hCG. Terapiju treba ponovo započeti sledećeg ciklusa sa nižom dozom FSH od one u prethodnom ciklusu.

Muškarci sa hipogonadotropnim hipogonadizmom:

Lek Bemfola treba primenjivati u dozi od 150 i.j. tri puta nedeljno, istovremeno sa hCG, minimum 4 meseca. Ukoliko u ovom periodu pacijent ne odreaguje, kombinovana terapija može da se nastavi; dosadašnje kliničko iskustvo ukazuje da terapija od najmanje 18 meseci može da bude neophodna da bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacijske grupe

Starije osobe

Nema relevantne indikacije za primenu leka Bemfola kod starije populacije. Bezbednost i efikasnost folitropina alfa kod starijih pacijenata nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Bezbednost, efikasnost i farmakokinetika folitropina alfa kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre nisu ispitani.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne indikacije za primenu folitropina alfa kod pedijatrijske populacije.

Način primene

Lek Bemfola je namenjen za supkutanu primenu. Prva injekcija leka Bemfola treba da bude pod direktnim medicinskim nadzorom. Samo pacijenti koji su dobro motivisani, odgovarajuće obučeni i kojima je savet stručnjaka lako dostupan treba samostalno da primenjuju lek Bemfola.

Budući da je napunjeni pen sa jednodoznim uloškom leka Bemfola namenjen samo za jednu injekciju, pacijentima se moraju dati jasne instrukcije kako bi se izbegla pogrešna primena jedne doze. Uputstvo za primeni napunjenog pena, videti u odeljaku 6.6 i Uputstvu za lek.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu folitropin alfa, FSH ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- tumori hipotalamusa i hipofize
- uvećanje jajnika ili cista na jajniku koja nije posledica policističnog oboljenja jajnika
- ginekološko krvarenje nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, materice ili dojke

Folitropin alfa se ne sme koristiti u stanjima kod kojih nije moguće postići adekvatan odgovor, kao što su:

- primarna ovarijalna insuficijencija
- malformacije polnih organa inkompatibilne sa trudnoćom
- fibroidni tumori uterusa inkompatibilni sa trudnoćom
- primarna testikularna insuficijencija

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Folitropin alfa je snažna gonadotropna supstanca koja može da izaziva blage do teške neželjene reakcije, i treba da se koristi jedino od strane lekara koji su potpuno upoznati sa problemima infertiliteta i njihovim lečenjem.

Terapija gonadotropinom zahteva određenu vremensku obavezu lekara i zdravstvenog osoblja, kao i dostupnost odgovarajuće opreme za praćenje. Kod žena, sigurna i efektivna upotreba folitropina alfa zahteva praćenje odgovora jajnika samo ultrazvukom, ili po mogućstvu u kombinaciji sa redovnim određivanjem koncentracije estradiola u serumu. Između pacijenata mogu postojati razlike u odgovoru na primenu FSH, pri čemu kod nekih pacijenata odgovor na FSH može biti slab, a dok kod drugih veoma snažan. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu leka u odnosu na cilj terapije kako kod žena tako i kod muškaraca.

Porfirija

Pacijenti sa porfirijom ili porodičnom anamnezom porfirije treba da budu pažljivo praćeni tokom terapije folitropinom alfa. Pogoršanje ili prva pojava ovog stanja može da zahteva obustavljanje terapije.

Terapija kod žena

Pre početka terapije, infertilitet para treba da bude ocenjen kao ogovarajući, a navodne kontraindikacije za trudnoću procenjene. Posebno, treba ispitati postojanje hipotiroidizma, adrenokortikalne deficijencije, hiperprolaktinemije i treba primeniti odgovarajuću specifičnu terapiju.

Kod pacijentkinja koje su podvrgnute stimulaciji rasta folikula, bilo u okviru terapije za anovulatorni infertilitet ili u sklopu ART procedure, može doći do uvećanja jajnika ili razvoja hiperstimulacije. Pridržavanjem preporučenog režima doziranja folitropina alfa i pažljivim praćenjem terapije može se smanjiti incidence ovakvih pojava. Kako bi tačno tumačio indekse razvoja folikula i maturacije lekar mora da ima određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim studijama je pokazano povećanje ovarijalne senzitivnosti na folitropin alfa kada se primenjuje zajedno sa lutropinom alfa. Ukoliko se ukaže potreba za povećanjem doze FSH, adaptacija doze po mogućstvu treba da bude u 7- ili 14-dnevnim intervalima i to za 37,5- 75 i.j..

Nije izvedeno direktno poređenje folitropin alfa/LH i humanog menopauzalnog gonadotropina (hMG). Poređenje sa podacima iz literature sugerise da je stopa dobijene ovulacije sa folitropin alfa/LH slična onoj dobijenoj sa hMG.

Sindrom ovarijalne hiperstimulacije (SOHS)

Određeni stepen uvećanja jajnika je očekivani efekat kontrolisane stimulacije jajnika. Češće se viđa kod žena sa sindromom policističnih jajnika i obično se povlači bez terapije.

Za razliku od nekomplikovanog uvećanja jajnika, SOHS je stanje koje može da se manifestuje sa rastućim stepenima ozbiljnosti. Obuhvata znatno uvećanje jajnika, visok nivo polnih steroida u serumu i povećanje vaskularnog permeabiliteta koja može da dovede do nakupljanja tečnosti u peritonealnoj, pleuralnoj i retko perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima SOHS mogu se uočiti sledeći simptomi: abdominalni bol, abdominalna distenzija, ozbiljno uvećanje jajnika, povećanje telesne mase, dispnea, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i dijareju. Kliničkom procenom može se otkriti i pojava hipovolemije, hemokonzracije, neravnoteže elektrolita, ascitesa, hemoperitoneuma, pleuralne efuzije, hidrotoraksa ili akutnog plućnog distresa. Veoma retko, teški oblici SOHS mogu biti praćeni komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijski događaji, poput plućne embolije, ishemijskog moždanog udara ili infarkta miokarda.

Nezavisni faktori rizika za razvoj SOHS su sindrom policističnih jajnika sa visokim apsolutnim ili brzorastućim koncentracijama estradiola u serumu (npr. > 900 pikograma/mL ili >3300 pikomola/L kod anovulacije; >3300 pikograma/mL ili > 11000 pikomola/L kod ART) i veliki broj ovarijalnih folikula (npr. >3 folikula \geq 14 mm u prečniku kod anovulacije; \geq 20 folikula \geq 12 mm u prečniku kod ART).

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primene folitropina alfa, smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (videti odeljke 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije ultrazvukom kao i određivanje nivoa estradiola se preporučuju radi ranog otkrivanja faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju na to da hCG igra ključnu ulogu kao okidač za pojavu SOHS i da ovaj sindrom može biti teži i trajati duže ukoliko dođe do trudnoće. Stoga, ukoliko se pojave znaci ovarijalne hiperstimulacije kao što su koncentracije serumskog estradiola >5500 pikograma/mL ili >20200 pikomola/L i/ili \geq 40 folikula ukupno, preporučuje se obustavljanje upotrebe hCG, a pacijentkinji se savetuje da se uzdrži od koitusa ili da koristi barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. SOHS može brzo da napreduje (u 24 sata) ili tokom nekoliko dana i da postane ozbiljno medicinsko stanje. Najčešće, SOHS se javlja nakon prekida hormonske terapije i dostiže maksimum otprilike sedmog do desetog dana nakon terapije. Pacijentkinje zbog toga treba pratiti najmanje dve nedelje nakon primene hCG-a.

Kod ART-a, aspiracija svih folikula pre ovulacije može smanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umereni oblici SOHS obično spontano prolaze. Ukoliko dođe do pojave teškog oblika SOHS, preporučuje se da se obustavi terapija gonadotropinom, ukoliko još traje, i da se pacijentkinja hospitalizuje i započne odgovarajuća terapija.

Višestruka trudnoća

Kod pacijentkinja koje su podvrgnute indukciji ovulacije incidenca višestruke trudnoće je povećana u poređenju sa prirodnim začećem. Većina višestrukih trudnoća su blizanačke. Višestruke trudnoće, posebno one sa većim brojem plodova, nose povećani rizik od neželjenih maternalnih i perinatalnih ishoda.

Za minimizaciju rizika od višestrukih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Kod pacijentkinja koje su podvrgnute ART procedurama rizik od višestruke trudnoće je povezan uglavnom sa brojem vraćenih embriona, njihovim kvalitetom i starošću pacijentkinje.

Pre početka terapije, pacijentkinje treba upozoriti na potencijalan rizik od višestrukih rađanja.

Neuspela trudnoća

Incidenca neuspelih trudnoća koje se završe spontanim pobačajem ili abortusom je viša kod pacijentkinja koje su podvrgnute stimulaciji rasta folikula radi indukcije ovulacije ili ART nego nakon prirodnog začeća.

Ektopična trudnoća

Žene sa oboljenjem jajovoda u istoriji bolesti su izložene riziku od ektopične trudnoće, bilo da je trudnoća nastala spontanim začećem ili usled terapije fertiliteta. Prevalenca ektopične trudnoće posle ART je viša u poređenju sa istom u opštoj populaciji.

Neoplazme reproduktivnog sistema

Prijavljene su neoplazme jajnika i drugih reproduktivnih organa, kako benigne tako i maligne kod žena koje su prošle više ciklusa lečenja nepolodnosti. Još uvek nije utvrđeno da li terapija gonadotropinima povećava osnovni rizik od ovih tumora kod žena sa infertilitetom ili ne.

Kongenitalna malformacija

Prevalenca kongenitalnih malformacija nakon ART može da bude neznatno viša nego nakon spontanog začeća. Smatra se da je ovo posledica razlike u roditeljskim karakteristikama (npr. starost majke, karakteristike sperme) i usled višestrukih trudnoća.

Tromboembolijski događaji

Kod žena sa nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili kod žena sa opšte prepoznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su lična i porodična anamneza, terapija gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. Kod ovih žena, koristi od primene gonadotropina treba uporediti sa rizicima. Takođe treba imati u vidu i da trudnoća sama po sebi, baš kao i SOHS, takođe nosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Terapija kod muškaraca

Povišeni nivoi endogenog FSH ukazuju na primarnu testikularnu insuficijenciju. Takvi pacijenti ne reaguju na folitropin alfa/hCG terapiju. Folitropin alfa ne treba koristiti kada se ne može dobiti željeni odgovor.

Preporučuje se analiza sperme 4 do 6 meseci nakon započinjanja terapije radi procene odgovora.

Sadržaj natrijuma

Lek Bemfola sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena upotreba folitropina alfa sa drugim lekovima koji stimulišu ovulaciju (npr. hCG, klomifen-citrat) može da potencira folikularni odgovor, dok istovremena primena agonista ili antagonista GnRH radi izazivanja desenzitizacije hipofize može da poveća dozu folitropina alfa koja je neophodna da izazove adekvatan odgovor jajnika. Nijedna druga klinički značajna interakcija sa lekovima nije prijavljena tokom terapije folitropinom alfa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema indikacije za upotrebu leka Bemfola tokom trudnoće. Ograničeni podaci kod trudnica (manje od 300 ishoda trudnoća) ukazuju da folitropin alfa nema malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost.

U studijama na životinjama nije zabeležen teratogeni efekat (videti odeljak 5.3). U slučaju izloženosti tokom trudnoće, klinički podaci nisu dovoljni da isključe teratogeni efekat folitropina alfa.

Dojenje

Lek Bemfola nije indikovano za primenu tokom dojenja.

Plodnost

Lek Bemfola je indikovano za lečenje infertiliteta (videti odeljak 4.1).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Očekuje se da Bemfola nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su glavobolja, ovarijalne ciste i lokalne reakcije na mestu primene injekcije (npr. bol, eritem, hematoma, otok, i/ili iritacija na mestu primene injekcije).

Blagi ili umereni sindrom ovarijalne hiperstimulacije je često prijavljivan i treba ga smatrati intrinzičnim rizikom procedure stimulacije jajnika. Težak SOHS zabeležen je povremeno (videti odeljak 4.4).

Tromboembolizam se može dogoditi veoma retko, obično povezan sa teškim SOHS (videti odeljak 4.4).

Neželjene reakcije su prema njihovoj učestalosti definisane na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$).

Terapija kod žena:

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retke: Blage do teške reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česte: Glavobolja

Vaskularni poremećaji

Veoma retke: Tromboembolizam, obično povezan sa teškim SOHS (videti odeljak 4.4.)

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Veoma retke: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Gastrointestinalni poremećaji

Česte: Abdominalni bol, distenzija abdomena, nelagodnost u abdomenu, mučnina, povraćanje, dijareja

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma česta: Ovarijalne ciste

Česta: Blag ili umeren SOHS (uključujući pridruženu simptomatologiju)

Povremena: Težak SOHS (uključujući pridruženu simptomatologiju) (videti odeljak 4.4)

Retka: Komplikacija teškog SOHS

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma česte: Reakcije na mestu primene injekcije (npr. bol, eritem, hematoma, otok i/ili iritacija na mestu primene injekcije)

Terapija kod muškaraca

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retke: Blage do teške reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Veoma retka: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česta: Akne

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Česte: Ginekomastija, varikokele

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma česte: Reakcije na mestu primene injekcije (npr. bol, eritem, hematoma, otok i/ili iritacija na mestu primene)

Ispitivanja

Česta: Povećanje telesne mase

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Efekti predoziranja folitropinom alfa nisu poznati, bez obzira na to može se očekivati pojava sindroma ovarijalne hiperstimulacije (SOHS) (videti odeljak 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; Gonadotropini

ATC šifra: G03GA05

Bemfola je biološki sličan lek, odnosno lek koji se po svom kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti pokazao sličan referentnom leku *Gonal-f*. Detaljnije informacije su dostupne na sajtu Evropske Agencije za lekove <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamski efekti

Kod žena, najvažniji efekat koji se dobija parenteralnom primenom FSH je razvoj zrelih Grafovih folikula. Kod žena sa anovulacijom, cilj terapije folitropinom alfa je nastajanje pojedinačnog zrelog Grafovog folikula iz koga se oslobađa jajna ćelija nakon administracije hCG.

Klinička efikasnost i bezbednost kod žena

U kliničkim studijama, pacijenti sa teškom FSH i LH deficijencijom su definisani serumskim nivoom endogenog LH <1,2 i.j./L izmerenim u centralnoj laboratoriji. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između LH merenja izvedenim u različitim laboratorijama.

Tokom kliničkih studija koje su poredile r-h FSH (folitropin alfa) i urinarni FSH u postupku primene tehnika asistirane reprodukcije i indukcije ovulacije, folitropin alfa je pokazao veću efikasnost od urinarnog FSH u smislu niže ukupne doze i kraćeg perioda terapije potrebnog za sazrevanje folikula (videti tabelu u nastavku).

Tokom primene tehnika asistirane reprodukcije, folitropin alfa je u manjoj dozi i u kraćem vremenskom periodu u odnosu na urinarni FSH, omogućio dobijanje značajno većeg broja oocita.

Tabela: Rezultati studije GF 8407 (randomizovana studija sa paralelnim grupama koja poredi efikasnost i bezbednost folitropina alfa sa urinarnim FSH kod ART).

	folitropin alfa (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobijenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju sa FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupna potrebna doza FSH (broj FSH 75 i.j. ampula)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između 2 grupe su bile statistički značajne (p< 0,05) za sve navedene kriterijume.

Klinička efikasnost i bezbednost kod muškaraca

Kod muškaraca sa deficijencijom FSH, primena folitropina alfa istovremeno sa hCG kroz najmanje 4 meseca indukuje spermatogenezu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon intravenske primene, folitropin alfa se distribuira u prostor ekstracelularne tečnosti sa inicijalnim poluvremenom eliminacije od približno 2 sata i eliminiše se iz organizma sa terminalnim poluvremenom eliminacije od približno jednog dana. Volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosi 10 L, a ukupni klirens 0,6 L/h. Jedna osmina doze folitropina alfa se izlučuje urinom.

Nakon supkutane primene, apsolutna biološka raspoloživost je približno 70%. Nakon ponovljene primene, folitropin alfa se akumulira 3 puta postići stanje ravnoteže u roku od 3 do 4 dana. Kod žena kod kojih je suprimirana endogena sekrecija gonadotropina, pokazano je da folitropin alfa efektivno stimuliše folikularni razvoj i steroidogenezu, uprkos nemerljivim nivoima LH.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi pored onih navedenih u drugim delovima ovog *Sažetka karakteristika leka*.

Oštećenje fertiliteta je prijavljeno kod pacova izloženih farmakološkim dozama folitropina alfa (>40 i.j./kg/dnevno) u produženim periodima, kroz smanjenu plodnost.

Primenjen u visokim dozama (više od 5 i.j./kg/dnevno) folitropin alfa uzrokuje smanjenje broja vijabilnih fetusa bez teratogenosti, i otežane porođaje slično onima koji su primećeni kod primene urinarnog hMG. Međutim, kako lek Bemfola nije indikovana u trudnoći, ovi podaci su od ograničenog kliničkog značaja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Poloksamer 188
Saharoza
Metionin
Dinatrijum-hidrogenfosfat, dihidrat
Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat
Fosforna kiselina (1M)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2°C-8°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

U okviru roka upotrebe, neotvoren lek se može izvaditi i jednokratno čuvati van frižidera do 3 meseca na temperaturi do 25°C, bez ponovnog odlaganja u frižider. Lek se mora baciti ako nije iskorišćen nakon 3 meseca.

Lek se mora primeniti odmah nakon otvaranja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje:

Bemfola, 75 i.j./0,125 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom

0,125 mL rastvora za injekciju se nalazi u ulošku od providnog stakla tipa I, nominalne zapremine 1,5 mL, sa gumenim klipnim zatvaračem od brombutil gume i diskom od brombutil gume koji zatvara uložak sa gornje strane i koji je obezbeđen aluminijumskom kapicom.

Bemfola, 150 i.j./0,25 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom

0,25 mL rastvora za injekciju se nalazi u ulošku od providnog stakla tipa I, nominalne zapremine 1,5 mL, sa gumenim klipnim zatvaračem od brombutil gume i diskom od brombutil gume koji zatvara uložak sa gornje strane i koji je obezbeđen aluminijumskom kapicom.

Bemfola, 225 i.j./0,375 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom

0,375 mL rastvora za injekciju se nalazi u ulošku od providnog stakla tipa I, nominalne zapremine 1,5 mL, sa gumenim klipnim zatvaračem od brombutil gume i diskom od brombutil gume koji zatvara uložak sa gornje strane i koji je obezbeđen aluminijumskom kapicom.

Bemfola, 300 i.j./0,5 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom

0,5 mL rastvora za injekciju se nalazi u ulošku od providnog stakla tipa I, nominalne zapremine 1,5 mL, sa gumenim klipnim zatvaračem od brombutil gume i diskom od brombutil gume koji zatvara uložak sa gornje strane i koji je obezbeđen aluminijumskom kapicom.

Bemfola, 450 i.j./0,75 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom

0,75 mL rastvora za injekciju se nalazi u ulošku od providnog stakla tipa I, nominalne zapremine 1,5 mL, sa gumenim klipnim zatvaračem od brombutil gume i diskom od brombutil gume koji zatvara uložak sa gornje strane i koji je obezbeđen aluminijumskom kapicom.

Spoljašnje pakovanje:

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija. U kutiji se nalazi 1 pen sa uloškom, igla od nerđajućeg čelika, 1 alkoholni tupfer i Uputstvo za lek. Jedna igla i jedan alkoholni tupfer treba da se upotrebe sa penom za primenu leka.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Videti *Uputstvo za lek*.

Rastvor ne treba koristiti ukoliko sadrži čestice ili nije bistar.

Bemfola, pen sa uloškom, nije napravljen tako da se uložak može ukloniti.

Upotrebljeni pen i iglu treba baciti odmah po injektovanju.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

<i>Bemfola, 75 i.j./0,125 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	515-01-01361-16-001
<i>Bemfola, 150 i.j./0,25 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	515-01-01362-16-001
<i>Bemfola, 225 i.j./0,375 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	515-01-01363-16-001
<i>Bemfola, 300 i.j./0,5 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	515-01-01364-16-001
<i>Bemfola, 450 i.j./0,75 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	515-01-01365-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

<i>Bemfola, 75 i.j./0,125 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	19.12.2016.
<i>Bemfola, 150 i.j./0,25 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	19.12.2016.
<i>Bemfola, 225 i.j./0,375 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	19.12.2016.
<i>Bemfola, 300 i.j./0,5 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	19.12.2016.
<i>Bemfola, 450 i.j./0,75 mL, rastvor za injekciju u penu sa uloškom</i>	19.12.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2016.