

Niniejszy dokument to zatwierdzone druki informacyjne produktu leczniczego Bemfola z wyróżnionymi zmianami wprowadzonymi od czasu poprzedniej procedury, mającymi wpływ na druki informacyjne (EMA/H/C/002615).

Więcej informacji znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bemfola>

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bemfola 75 j.m./0,125 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym  
Bemfola 150 j.m./0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym  
Bemfola 225 j.m./0,375 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym  
Bemfola 300 j.m./0,50 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym  
Bemfola 450 j.m./0,75 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. (co odpowiada 44 mikrogramom) folitropiny alfa\*.

Bemfola 75 j.m./0,125 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym:  
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 75 j.m. (co odpowiada 5,5 mikrograma) w 0,125 ml.  
Każdy wstrzykiwacz Bemfola 75 j.m. może dostarczyć następujące dawki: 37,5 j.m., 50 j.m., 62,5 j.m., 75 j.m.

Bemfola 150 j.m./0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym:  
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 150 j.m. (co odpowiada 11 mikrogramom) w 0,25 ml.  
Każdy wstrzykiwacz Bemfola 150 j.m. może dostarczyć następujące dawki: 75 j.m., 87,5 j.m., 100 j.m., 112,5 j.m., 125 j.m., 137,5 j.m., 150 j.m.

Bemfola 225 j.m./0,375 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym:  
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 225 j.m. (co odpowiada 16,5 mikrograma) w 0,375 ml.  
Każdy wstrzykiwacz Bemfola 225 j.m. może dostarczyć następujące dawki: 150 j.m., 162,5 j.m., 175 j.m., 187,5 j.m., 200 j.m., 212,5 j.m., 225 j.m.

Bemfola 300 j.m./0,50 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym:  
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 300 j.m. (co odpowiada 22 mikrogramom) w 0,5 ml.  
Każdy wstrzykiwacz Bemfola 300 j.m. może dostarczyć następujące dawki: 225 j.m., 237,5 j.m., 250 j.m., 262,5 j.m., 275 j.m., 287,5 j.m., 300 j.m.

Bemfola 450 j.m./0,75 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym:  
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 450 j.m. (co odpowiada 33 mikrogramom) w 0,75 ml.  
Każdy wstrzykiwacz Bemfola 450 IU może dostarczyć następujące dawki: 300 j.m., 325 j.m., 337,5 j.m., 350 j.m., 375 j.m., 400 j.m., 412,5 j.m., 425 j.m., 450 j.m.

\* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,7 do 7,3.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

## U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojazdowe podanie gamet oraz dojazdowe podanie zygoty.
- Folitropina alfa w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest wskazana w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.

## U dorosłych mężczyzn

- Folitropina alfa jest wskazana do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (ang. *human chorionic gonadotrophin*, hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie folitropiną alfa należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Pacjentom należy przekazać odpowiednią liczbę wstrzykiwaczy na cykl leczenia i należy przeszkolić ich w zakresie stosowania właściwych technik wstrzykiwań.

### Dawkowanie

Kliniczna ocena folitropiny alfa wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia powinny być dostosowane indywidualnie do pacjentki, tak aby zoptymalizować rozwój pęcherzyków i zminimalizować ryzyko niepożądanego hiperstymulacji jajników. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej zalecanych dawek początkowych.

### Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Folitropinę alfa można stosować w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

W badaniach rejestracyjnych według najczęściej stosowanego schematu podawania produktu rozpoczynał się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli było to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększano o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najlepiej co 14 dni.

W praktyce klinicznej dawka początkowa produktu jest zazwyczaj dostosowywana w oparciu o indywidualną charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak markery rezerwy jajnikowej, wiek, wskaźnik masy ciała i, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejszą odpowiedź jajników na stymulację.

### Dawka początkowa

Dawka początkowa może być dostosowywana w sposób stopniowy (a) niższa niż 75 j.m. na dobę, jeśli spodziewana jest nadmierna odpowiedź jajników pod względem liczby pęcherzyków w oparciu o profil kliniczny pacjentki (wiek, wskaźnik masy ciała, rezerwa jajnikowa); lub (b) wyższa niż 75 j.m. do maksymalnie 150 j.m. na dobę może być rozważana, jeśli spodziewana jest niska odpowiedź jajników.

Odpowiedź pacjentki powinna być ściśle monitorowana poprzez pomiar wielkości i liczby pęcherzyków przy użyciu badania ultrasonograficznego i (lub) wydzielania estrogenu.

### Dostosowanie dawki

Jeśli u pacjentki nie wystąpi odpowiednia odpowiedź (niska lub nadmiernie wysoka odpowiedź jajników), należy ocenić kontynuację cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardem opieki

lekarskiej. W przypadku niskiej odpowiedzi jajników dawka dobową nie powinna przekraczać 225 j.m. FSH.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi jajników zgodnie z oceną lekarza, leczenie należy przerwać i wstrzymać podawanie hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w poprzednim cyklu.

#### *Ostateczna dojrzałość pęcherzyków*

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi jajników w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu folitropiny alfa należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie można przeprowadzić zapłodnienie wewnątrzmaciczne.

#### *Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.*

W badaniach rejestracyjnych najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmował podawanie 150 j.m. do 225 j.m. folitropiny alfa na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj określana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak markery rezerwy jajnikowej, wiek, wskaźnik masy ciała i, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejszą odpowiedź jajników na stymulację.

#### *Dawka początkowa*

Jeśli spodziewana jest niska odpowiedź jajników, dawka początkowa może być dostosowywana stopniowo do dawki nie wyższej niż 450 j.m. na dobę. Natomiast, jeśli spodziewana jest nadmierna odpowiedź jajników, dawkę początkową można zmniejszyć poniżej 150 j.m.

Odpowiedź pacjentki powinna być nadal ściśle monitorowana poprzez pomiar wielkości i liczby pęcherzyków badaniem ultrasonograficznym i (lub) wydzielania estrogenu, do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych. Produkt Bemfola może być podawany samodzielnie lub, w celu zapobiegania przedwczesnej luteinizacji, w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH).

#### *Dostosowanie dawki*

Jeśli u pacjentki nie wystąpi odpowiednia odpowiedź (niska lub nadmierna odpowiedź jajników), należy ocenić kontynuację cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardem opieki lekarskiej. W przypadku niskiej odpowiedzi jajników dawka dobową nie powinna przekraczać 450 j.m. FSH.

#### *Ostateczna dojrzałość pęcherzyków*

Po uzyskaniu ostatecznej dojrzałości pęcherzyków w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu folitropiny alfa podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

#### *Kobiety ze znacznym niedoborem LH i FSH*

U kobiet z niedoborem LH i FSH celem leczenia folitropiną alfa w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest pobudzenie rozwoju pęcherzyków jajnikowych, poprzez uzyskanie ostatecznej dojrzałości po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG). Folitropinę alfa należy podawać w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Jeśli pacjentka nie miesiączkuje i ma małe stężenie endogennego estrogenu, leczenie można rozpocząć w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie należy zmodyfikować w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 lub co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu folitropiny alfa i lutropiny alfa należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie dokonanej przez lekarza oceny danego przypadku klinicznego.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) po owulacji może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki FSH mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu (patrz punkt 4.4).

#### Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Folitropinę alfa należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeżeli po tym okresie u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenie kliniczne wskazuje, że w celu uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie folitropiny alfa u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności folitropiny alfa u pacjentów w podeszłym wieku.

##### Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki folitropiny alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

##### Dzieci i młodzież

Stosowanie folitropiny alfa u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

#### Sposób podawania

Produkt Bemfola przeznaczony jest do podawania podskórnego. Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Bemfola należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu Bemfola przez pacjenta może być wykonywane wyłącznie przez pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać codziennie.

Ponieważ wstrzykiwacz półautomatyczny z wkładem jednodawkowym produktu Bemfola jest przeznaczony do pojedynczego wstrzyknięcia, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu pojedynczej dawki.

Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej;
- Powiększenie jajników lub torbiel jajnika niezwiązana z zespołem policystycznych jajników i o nieznannej przyczynie;
- Krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie;
- Rak jajników, macicy lub piersi.

Folitropiny alfa nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników;
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży;
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży;
- pierwotna niewydolność jąder.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### Ogólne zalecenia

Folitropina alfa jest silną substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinna być stosowana przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania folitropiny alfa, wymagane jest regularne monitorowanie odpowiedzi jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja na podawanie FSH może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

##### Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia folitropiną alfa. Zaostrzenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

##### Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki folitropiny alfa, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien mieć doświadczenie w interpretacji wyników odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na folitropinę alfa, jeżeli jest ona podawana z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m., najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych folitropiny alfa/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany po zastosowaniu folitropiny alfa/LH jest podobny jak po zastosowaniu hMG.

#### Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników, zwykle bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS jest stanem, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, przesięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. Bardzo rzadko przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą młody wiek, beztłuszczowa masa ciała, zespół policystycznych jajników, większe dawki egzogennych gonadotropin, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi i wcześniejsze epizody OHSS, duża liczba rozwijających się pęcherzyków jajnika oraz duża liczba oocytów pozyskanych w cyklach z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ang. *assisted reproductive technology*, ART).

Przestrzeżenie zaleceń dotyczących dawki folitropiny alfa i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zaleca się monitorowanie cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się oznak nadmiernej stymulacji jajników, zaleca się przerwać stosowanie hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji jajników, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w

porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciąży bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko ciąży mnogiej, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

U pacjentek poddawanych ART ryzyko ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakością i wiekiem pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

#### Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

#### Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie istnieje ryzyko ciąży pozamacicznej, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

#### Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych, jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko tych nowotworów u kobiet niepłodnych.

#### Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

#### Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z niedawno przebytą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

#### Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia folitropiną alfa/hCG nie jest skuteczna. Folitropiny alfa nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie folitropiny alfa z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w celu wywołania owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy jednoczesne stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki folitropiny alfa potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi podczas leczenia folitropiną alfa.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wskazań do stosowania folitropiny alfa w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogenego (patrz punkt 5.3). W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia teratogenego wpływu folitropiny alfa.

##### Karmienie piersią

Folitropina alfa nie jest wskazana do stosowania podczas karmienia piersią.

##### Płodność

Folitropina alfa jest wskazana do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Folitropina alfa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Ciężki OHSS występuje niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

##### Lista działań niepożądanych

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Leczenie u kobiet

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i

wstrząs

#### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

#### Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i nie związane z OHSS)

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, nudności, wymioty, biegunka

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: torbiele jajników

Często: łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: powikłanie ciężkiego OHSS

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

#### Leczenie u mężczyzn

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub)

podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

### Badania diagnostyczne

Często:                   zwiększenie masy ciała

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znany wpływ przedawkowania folitropiny alfa. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Produkt Bemfola jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

### Mechanizm działania

Hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) i hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*, LH) są wydzielane przez przedni płat przysadki mózgowej w odpowiedzi na działanie GnRH i odgrywają rolę uzupełniającą w rozwoju pęcherzyka i owulacji. FSH pobudza rozwój pęcherzyków jajnikowych, natomiast działanie LH odgrywa rolę w rozwoju pęcherzyka, steroidogenezie i dojrzewaniu.

### Działanie farmakodynamiczne

Podanie r-hFSH powoduje wzrost stężenia inhibiny i estradiolu (E2), co prowadzi do indukcji rozwoju pęcherzyka jajnikowego. Zwiększenie stężenia inhibiny w surowicy następuje szybko i można je obserwować już trzeciego dnia podawania r-hFSH, natomiast wzrost stężenia E2 następuje wolniej i jest zauważalny dopiero od czwartego dnia leczenia. Całkowita objętość pęcherzyków zaczyna zwiększać się po upływie 4 do 5 dni od rozpoczęcia codziennego podawania r-hFSH. W zależności od odpowiedzi pacjentki maksymalne działanie występuje po około 10 dniach od rozpoczęcia podawania r-hFSH.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia endogennego LH w surowicy krwi < 1,2 j.m./l (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela 1 poniżej) oraz w indukcji owulacji, folitropina alfa była

bardziej skuteczna od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART folitropiny alfa podawana w mniejszej dawce całkowitej i przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania folitropiny alfa z FSH uzyskiwanego z moczu w technikach wspomaganego rozrodu)

	folitropina alfa (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie znamienne ( $p < 0,05$ ) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie folitropiny alfa w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie ma interakcji farmakokinetycznych między folitropiną alfa i lutropiną alfa w przypadku, gdy oba hormony są podawane jednocześnie.

#### Dystrybucja

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym 14 do 17 godzin. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się w zakresie 9 do 11 l.

Bezwzględna dostępność biologiczna leku po podaniu podskórnym wynosi 66%. a pozorny okres półtrwania dla fazy końcowej mieści się w zakresie 24 do 59 godzin. Proporcjonalność dawki po podaniu podskórnym wykazano do dawki 900 j.m. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni.

#### Eliminacja

Całkowity klirens wynosi 0,6 l/h, a około 12% dawki folitropiny alfa jest wydalana z moczem.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa ( $\geq 40$  j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach ( $\geq 5$  j.m./kg mc./dobę) była przyczyną zmniejszonej liczby zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że folitropina alfa jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Poloksamer 188  
Sacharoza  
Metionina  
Disodu fosforan dwuwodny  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Kwas fosforowy  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po otwarciu produkt leczniczy należy natychmiast wstrzyknąć.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można wyjąć z lodówki i nie umieszczając go ponownie w lodówce przechowywać przez okres do 3 miesięcy w temperaturze do 25°C. Produkt leczniczy musi być usunięty, jeśli nie został użyty po 3 miesiącach.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1,5 ml wkład (szkło typu I), z tłokiem (guma halobutyłowa) oraz aluminiową nasadką z gumową wkładką, założony na wstrzykiwacz półautomatyczny.

Bemfola 75 j.m./0,125 ml:  
Każdy wkład zawiera 0,125 ml roztworu do wstrzykiwań.

Bemfola 150 j.m./0,25 ml:  
Każdy wkład zawiera 0,25 ml roztworu do wstrzykiwań.

Bemfola 225 j.m./0,375 ml:  
Każdy wkład zawiera 0,375 ml roztworu do wstrzykiwań.

Bemfola 300 j.m./0,50 ml:  
Każdy wkład zawiera 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Bemfola 450 j.m./0,75 ml:  
Każdy wkład zawiera 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań.

Wielkość opakowań: 1, 5 lub 10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy, w tym jedna jednorazowa igła i jeden gazik nasączony alkoholem dołączone do wstrzykiwacza. Jedna igła i jeden gazik nasączony alkoholem do użycia ze wstrzykiwaczem w celu wykonania wstrzyknięcia.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Bemfola wstrzykiwacz półautomatyczny jest tak zaprojektowany, że nie jest możliwe usunięcie wkładu ze wstrzykiwacza.

Użyty igłę i wstrzykiwacz należy usunąć natychmiast po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcje dotyczące stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego znajdują się w ulotce dla pacjenta.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Węgry

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bemfola 75 j.m./0,125 ml:  
EU/1/13/909/001  
EU/1/13/909/006  
EU/1/13/909/007

Bemfola 150 j.m./0,25 ml:  
EU/1/13/909/002  
EU/1/13/909/008  
EU/1/13/909/009

Bemfola 225 j.m./0,375 ml:  
EU/1/13/909/003  
EU/1/13/909/010  
EU/1/13/909/011

Bemfola 300 j.m./0,50 ml:  
EU/1/13/909/004  
EU/1/13/909/012  
EU/1/13/909/013

Bemfola 450 j.m./0,75 ml:  
EU/1/13/909/005

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27/03/2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12/11/2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23.03.2026 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>