

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vemfola 75 IU/0,125 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU (еквивалентни на 44 микрограма) фолитропин алфа (follitropin alfa)\*. Всяка предварително напълнена писалка доставя 75 IU (еквивалентни на 5,5 микрограма) в 0,125 ml.

\* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (инжекция).

Бистър, безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7 - 7,3.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### При жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза, СОПК) при жени, неподдаващи са на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране на едновременното развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като „оплождане ин витро“, интрафалопиев трансфер на гамета (ИФТГ) и интрафалопиев трансфер на зигота (ИФТЗ).
- Фолитропин алфа в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (ЛН), се препоръчва за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на ЛН и FSH. При клиничните проучвания такива пациентки се определят по ниво на ЛН в ендогенния серум < 1,2 IU/l.

#### При мъже

- Фолитропин алфа е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорион-гонадотропин (hCG).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Vemfola трябва да бъде започната под наблюдението на лекар специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

### Дозировка

Препоръките за дозиране на фолитропин алфа са същите, които важат и за уринарния FSH. Клиничната оценка на фолитропин алфа показва, че дневните дози, терапевтичните режими и процедурите за проследяване на лечението не трябва да се различават от понастоящем прилаганите при терапия с лекарствени продукти, съдържащи уринарен FSH. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Сравнителните клинични проучвания са показали, че средно пациентите се нуждаят от по-ниска кумулативна доза и по-кратка продължителност на лечението с фолитропин алфа в сравнение с уринарния FSH. Поради това се приема, че е уместно да се прилага по-ниска обща доза фолитропин алфа от обикновено използваната при уринарния FSH, не само за да се оптимизира развитието на фоликулите, но също и за да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация (вижте точка 5.1).

### Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

Vemfola може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

Най-често прилаганата терапевтична схема започва с доза от 75-150 IU FSH дневно, която се увеличава за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигане на адекватен, но не и прекомерен отговор. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и/или измерване нивото на секреция на естроген. Максималната дневна доза обикновено не надвишава 225 IU FSH. Ако след 4-седмично лечение не бъде постигнат адекватен отговор, прилаганият цикъл трябва да се прекрати и пациентката трябва да бъде изследвана допълнително, след което тя може да започне отново терапия с по-висока начална доза, отколкото в прекратения цикъл.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорион-гонадотропин алфа (r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последната инжекция с фолитропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG и през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване (ВМО).

При постигане на прекомерен отговор, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

### Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди „оплождане ин витро“ или други асистирани репродуктивни технологии

Най-често прилаганата терапевтична схема за предизвикване на свръховулация включва прилагането на 150-225 IU фолитропин алфа дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла. Лечението продължава до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите (установена чрез измерване концентрациите на естроген в серума и/или ултразвуково изследване), като дозата се коригира според отговора на пациентката, обикновено до не повече от 450 IU дневно. Обикновено адекватна степен на фоликулно развитие се достига средно на 10-ия ден от лечението (в диапазон от 5 до 20 дни).

24-48 часа след последната инжекция фолитропин алфа се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

За потискане на ендогенната хиперсекреция на LH и тоничен контрол на нивата му понастоящем обикновено се прилага супресия с агонист или антагонист на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH). Според обичайно използвания протокол, лечението с фолитропин алфа започва приблизително 2 седмици след началото на лечението с агонист, като и двете продължават до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите. Например, след двуседмично лечение с агонист се прилагат 150-225 IU фолитропин алфа през първите 7 дни. След това дозата се коригира според овариалния отговор.

Клиничният опит с ИВО сочи, че като цяло степента на успеваемост на лечението се задържа на едно и също ниво по време на първите четири опита и след това постепенно спада.

#### Жени с ановулация, дължаща се на тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH (хипогонадотропен хипогонадизъм) целта на лечението с Vemfola в комбинация с лутропин алфа е да се развие единичен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагане на човешки хорион-гонадотропин (hCG). Фолитропин алфа трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Тъй като тези пациентки са с аменорея и ниска ендогенна секреция на естрогени, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75-150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счтено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последните инжекции с фолитропин алфа и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден.

Като алтернатива може да бъде проведено ВМО.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза на FSH, отколкото в предишния цикъл.

#### Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

Vemfola трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

#### Специални популации

##### Пациенти в старческа възраст

Няма съответно приложение на Vemfola при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на Vemfola при пациенти в старческа възраст не са установени.

### Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на Vemfola при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

### Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Vemfola при педиатрични пациенти.

### Начин на приложение

Vemfola е предназначен за подкожно приложение. Първата инжекция Vemfola трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на Vemfola трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка Vemfola с еднородов патрон е предназначена само за една инжекция, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на еднородовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и листовката.

## **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата;
- уголемяване на яйчниците или овариална киста, които не се дължат на синдром на овариална поликистоза;
- гинекологични кръвотечения с неизвестна етиология;
- карцином на яйчника, матката или гърдата.

Фолитропин алфа не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност;
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност;
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност;
- първична тестикуларна недостатъчност.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Фолитропин алфа е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на фолитропин алфа налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други – прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

### Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с фолитропин алфа. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

#### Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и съответно трябва да бъдат лекувани.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановуляторно безплодие, или във връзка с АРТ, може да се наблюдава уголемяване на яйчниците или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на съответните изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към фолитропин алфа, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от фолитропин алфа/LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с фолитропин алфа/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

#### Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Известна степен на уголемяване на яйчниците е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложненото уголемяване на яйчниците, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертано уголемяване на яйчниците, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значително уголемяване на яйчниците, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват синдром на овариална поликистоза, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол (напр. > 900 pg/ml или > 3 300 pmol/l при ановулация; > 3 000 pg/ml или > 11 000 pmol/l при АРТ) и голям брой развиващи се овариални фоликули (напр. > 3 фоликула с диаметър  $\geq$  14 mm при ановулация;  $\geq$  20 фоликула с диаметър  $\geq$  12 mm при АРТ).

Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация като серумно ниво на естрадиол > 5 500 pg/ml или > 20 200 pmol/l и/или общо  $\geq 40$  фоликула, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ, аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лекият или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

#### Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодно зачеване са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

#### Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради спонтанен аборт или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

#### Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

#### Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

#### Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

### Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

### Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с фолитропин алфа няма ефект. Фолитропин алфа не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

### Съдържание на натрий

Vemfola съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на фолитропин алфа и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усилва фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата фолитропин алфа, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими взаимодействия с лекарствени продукти по време на терапия с фолитропин алфа.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма съответни показания за употреба на Vemfola по време на бременност. Данните от ограничен брой случаи на експозиция при бременни жени (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на фолитропин алфа.

### Кърмене

Vemfola не е показан по време на кърмене.

### Фертилитет

Vemfola е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се Vemfola да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и



локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежкят СОХС е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

#### Списък на нежелани реакции

За използваната терминология по отношение на честотата се прилагат следните определения:

много чести ( $\geq 1/10$ ),  
чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),  
нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ),  
редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ),  
много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Лечение при жени

##### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

##### Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

##### Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със СОХС, така и отделно от него)

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

##### Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

##### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране)

## Лечение при мъже

### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране)

### Изследвания

Чести: Повишаване на теглото

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

## **4.9 Предозиране**

Ефектът от предозирането на фолитропин алфа е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Vemfola е биологично подобен лекарствен продукт, т.е. лекарство, за което е доказано, че е със сходно качество, безопасност и ефикасност като референтния лекарствен продукт GONAL-f. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

### Фармакодинамични ефекти

При жени най-важният ефект от парентералното приложение на FSH е развитието на зрели Граафови фоликули. При жени с ановулация целта на лечението с фолитропин алфа е да се

развие един единствен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагането на hCG.

#### Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежък дефицит на FSH и LH се определят по нивото на LH в ендогенния серум < 1,2 IU/l, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Трябва обаче да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при АРТ (вж. таблица 1 по-долу), и при предизвикване на овулация, фолитропин алфа е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При АРТ фолитропин алфа в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица 1: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на фолитропин алфа с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	фолитропин алфа (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими (p < 0,05) по отношение на всички изброени критерии.

#### Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH фолитропин алфа, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларната течност с начален полуживот около 2 часа и се елиминира от организма с терминален полуживот около един ден. Стационарният обем на разпределение и общият клирънс са съответно 10 l и 0,6 l/h. Една осма част от дозата фолитропин алфа се екскретира с урината.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е около 70%. При многократно прилагане фолитропин алфа кумулира трикратно, като стационарно състояние се постига в рамките на 3-4 дни. При жени с потисната ендогенна секреция на гонадотропин фолитропин алфа ефективно стимулира фоликулното развитие и стероидогенезата, въпреки че нивата на LH не могат да бъдат измерени.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В допълнение към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните изпитвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа ( $\geq 40$  IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози ( $\geq 5$  IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните фетуси, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като Bemfola не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полоксамер 188  
Захароза  
Метионин  
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Фосфорна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и в рамките на срока на годност лекарственият продукт може да се извади от хладилника и да се съхранява до 3 месеца при температура до под 25°C, без да се поставя отново в хладилник. Продуктът трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е бил употребен.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,125 ml инжекционен разтвор в 1,5 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от гума.

Опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба. Една игла и един тампон със спирт, за да се използва с писалката за администриране.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Вижте листовката.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Bemfola 75 IU/0,125 ml (5,5 микрограма/0,125 ml) е разработен така, че не позволява отстраняване на патрона.

Изхвърлете използваната писалка и игла веднага след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27/03/2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vemfola 150 IU/0,25 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU (еквивалентни на 44 микрограма) фолитропин алфа (follitropin alfa)\*. Всяка предварително напълнена писалка доставя 150 IU (еквивалентни на 11 микрограма) в 0,25 ml.

\* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (инжекция).

Бистър, безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7 - 7,3.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### При жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза , СОПК) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране на едновременното развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като „оплождане ин витро“, интрафалопиев трансфер на гамета (ИФТГ) и интрафалопиев трансфер на зигота (ИФТЗ).
- Фолитропин алфа в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (ЛН), се препоръчва за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на ЛН и FSH. При клиничните проучвания такива пациентки се определят по ниво на ЛН в ендогенния серум < 1,2 IU/l.

#### При мъже

- Фолитропин алфа е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорион-гонадотропин (hCG).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Vemfola трябва да бъде започната под наблюдението на лекар специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

### Дозировка

Препоръките за дозиране на фолитропин алфа са същите, които важат и за уринарния FSH. Клиничната оценка на фолитропин алфа показва, че дневните дози, терапевтичните режими и процедурите за проследяване на лечението не трябва да се различават от настоящем прилаганите при терапия с лекарствени продукти, съдържащи уринарен FSH. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Сравнителните клинични проучвания са показали, че средно пациентите се нуждаят от по-ниска кумулативна доза и по-кратка продължителност на лечението с фолитропин алфа в сравнение с уринарния FSH. Поради това се приема, че е уместно да се прилага по-ниска обща доза фолитропин алфа от обикновено използваната при уринарния FSH, не само за да се оптимизира развитието на фоликулите, но също и за да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация (вижте точка 5.1).

### Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

Vemfola може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

Най-често прилаганата терапевтична схема започва с доза от 75-150 IU FSH дневно, която се увеличава за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигане на адекватен, но не и прекомерен отговор. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и/или измерване нивото на секреция на естроген. Максималната дневна доза обикновено не надвишава 225 IU FSH. Ако след 4-седмично лечение не бъде постигнат адекватен отговор, прилаганият цикъл трябва да се прекрати и пациентката трябва да бъде изследвана допълнително, след което тя може да започне отново терапия с по-висока начална доза, отколкото в прекратения цикъл.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорион-гонадотропин алфа (r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последната инжекция с фолитропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG и през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване (ВМО).

При постигане на прекомерен отговор, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

### Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди „оплождане ин витро“ или други асистирани репродуктивни технологии

Най-често прилаганата терапевтична схема за предизвикване на свръховулация включва прилагането на 150-225 IU фолитропин алфа дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла. Лечението продължава до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите (установена чрез измерване концентрациите на естроген в серума и/или ултразвуково изследване), като дозата се коригира според отговора на пациентката, обикновено до не повече от 450 IU дневно. Обикновено адекватна степен на фоликулно развитие се достига средно на 10-ия ден от лечението (в диапазон от 5 до 20 дни).

24-48 часа след последната инжекция фолитропин алфа се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

За потискане на ендогенната хиперсекреция на LH и тоничен контрол на нивата му понастоящем обикновено се прилага супресия с агонист или антагонист на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH). Според обичайно използвания протокол, лечението с фолитропин алфа започва приблизително 2 седмици след началото на лечението с агонист, като и двете продължават до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите. Например, след двуседмично лечение с агонист се прилагат 150-225 IU фолитропин алфа през първите 7 дни. След това дозата се коригира според овариалния отговор.

Клиничният опит с ИВО сочи, че като цяло степента на успеваемост на лечението се задържа на едно и също ниво по време на първите четири опита и след това постепенно спада.

#### Жени с ановулация, дължаща се на тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH (хипогонадотропен хипогонадизъм) целта на лечението с Vemfola в комбинация с лутропин алфа е да се развие единичен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагане на човешки хорион-гонадотропин (hCG). Фолитропин алфа трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Тъй като тези пациентки са с аменорея и ниска ендогенна секреция на естрогени, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75-150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде сметено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последните инжекции с фолитропин алфа и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден.

Като алтернатива може да бъде проведено ВМО.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза на FSH, отколкото в предишния цикъл.

#### Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

Vemfola трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

#### Специални популации

##### Пациенти в старческа възраст

Няма съответно приложение на Vemfola при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на Vemfola при пациенти в старческа възраст не са установени.



### Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на Vemfola при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

### Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Vemfola при педиатрични пациенти.

### Начин на приложение

Vemfola е предназначен за подкожно приложение. Първата инжекция Vemfola трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на Vemfola трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка Vemfola с едnodозов патрон е предназначена само за една инжекция, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на едnodозовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и листовката.

## **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата;
- уголемяване на яйчниците или овариална киста, които не се дължат на синдром на овариална поликистоза;
- гинекологични кръвотечения с неизвестна етиология;
- карцином на яйчника, матката или гърдата.

Фолитропин алфа не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност;
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност;
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност;
- първична тестикуларна недостатъчност.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Фолитропин алфа е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на фолитропин алфа налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други – прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

### Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с фолитропин алфа. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

#### Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и съответно трябва да бъдат лекувани.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановуляторно безплодие, или във връзка с АРТ, може да се наблюдава уголемяване на яйчниците или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на съответните изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към фолитропин алфа, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде сметено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от фолитропин алфа/LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с фолитропин алфа/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

#### Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Известна степен на уголемяване на яйчниците е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложненото уголемяване на яйчниците, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертано уголемяване на яйчниците, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значително уголемяване на яйчниците, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват синдром на овариална поликистоза, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол (напр. > 900 pg/ml или > 3 300 pmol/l при ановулация; > 3 000 pg/ml или > 11 000 pmol/l при АРТ) и голям брой развиващи се овариални фоликули (напр. > 3 фоликула с диаметър  $\geq$  14 mm при ановулация;  $\geq$  20 фоликула с диаметър  $\geq$  12 mm при АРТ).

Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация като серумно ниво на естрадиол > 5 500 pg/ml или > 20 200 pmol/l и/или общо  $\geq$  40 фоликула, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ, аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лекият или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

#### Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодно зачеване са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

#### Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради спонтанен аборт или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

#### Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

#### Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

#### Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

### Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

### Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с фолитропин алфа няма ефект. Фолитропин алфа не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

### Съдържание на натрий

Vemfola съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на фолитропин алфа и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усилва фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата фолитропин алфа, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими взаимодействия с лекарствени продукти по време на терапия с фолитропин алфа.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма съответни показания за употреба на Vemfola по време на бременност. Данните от ограничен брой случаи на експозиция при бременни жени (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на фолитропин алфа.

### Кърмене

Vemfola не е показан по време на кърмене.

### Фертилитет

Vemfola е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се Vemfola да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или

дразнене на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежкят СОХС е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

#### Списък на нежелани реакции

За използваната терминология по отношение на честотата се прилагат следните определения:

много чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\,000$ )

#### Лечение при жени

##### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

##### Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

##### Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със СОХС, така и отделно от него)

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

##### Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

##### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране)

#### Лечение при мъже

### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране)

### Изследвания

Чести: Повишаване на теглото

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Ефектът от предозирането на фолитропин алфа е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Vemfola е биологично подобен лекарствен продукт, т.е. лекарство, за което е доказано, че е със сходно качество, безопасност и ефикасност като референтния лекарствен продукт GONAL-f. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

### Фармакодинамични ефекти

При жени най-важният ефект от парентералното приложение на FSH е развитието на зрели Граафови фоликули. При жени с ановулация целта на лечението с фолитропин алфа е да се развие един единствен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагането на hCG.

### Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежък дефицит на FSH и LH се определят по нивото на LH в ендогенния серум < 1,2 IU/l, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Трябва обаче да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при АРТ (вж. таблица 1 по-долу), и при предизвикване на овулация, фолитропин алфа е бил по-мощен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При АРТ фолитропин алфа в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица 1: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на фолитропин алфа с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	фолитропин алфа (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими (p < 0,05) по отношение на всички изброени критерии.

### Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH фолитропин алфа, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларната течност с начален полуживот около 2 часа и се елиминира от организма с терминален полуживот около един ден. Стационарният обем на разпределение и общият клирънс са съответно 10 l и 0,6 l/h. Една осма част от дозата фолитропин алфа се екскретира с урината.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е около 70%. При многократно прилагане фолитропин алфа кумулира трикратно, като стационарно състояние се постига в рамките на 3-4 дни. При жени с потисната ендогенна секреция на гонадотропин фолитропин алфа ефективно стимулира фоликулното развитие и стероидогенезата, въпреки че нивата на LH не могат да бъдат измерени.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В допълнение към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните изпитвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа ( $\geq 40$  IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози ( $\geq 5$  IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните фетуси, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като Bemfola не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полоксамер 188  
Захароза  
Метионин  
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Фосфорна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и в рамките на срока на годност лекарственият продукт може да се извади от хладилника и да се съхранява до 3 месеца при температура до под 25°C, без да се поставя отново в хладилник. Продуктът трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е бил употребен.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,25 ml инжекционен разтвор в 1,5 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от гума.

Опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба. Една игла и един тампон със спирт, за да се използва с писалката за администриране.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Вижте листовката.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Bemfola 150 IU/0,25 ml (11 микрограма/0,25 ml) е разработен така, че не позволява отстраняване на патрона.

Изхвърлете използваната писалка и игла веднага след инжектиране.



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27/03/2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vemfola 225 IU/0,375 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU (еквивалентни на 44 микрограма) фолитропин алфа (follitropin alfa)\*. Всяка предварително напълнена писалка доставя 225 IU (еквивалентни на 16,5 микрограма) в 0,375 ml.

\* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (инжекция).

Бистър, безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7 - 7,3.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### При жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза, СОПК) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране на едновременното развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като „оплождане ин витро“, интрафалопиев трансфер на гамета (ИФТГ) и интрафалопиев трансфер на зигота (ИФТЗ).
- Фолитропин алфа в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (ЛН), се препоръчва за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на ЛН и FSH. При клиничните проучвания такива пациентки се определят по ниво на ЛН в ендогенния серум < 1,2 IU/l.

#### При мъже

- Фолитропин алфа е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорион-гонадотропин (hCG).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Vemfola трябва да бъде започната под наблюдението на лекар специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

### Дозировка

Препоръките за дозиране на фолитропин алфа са същите, които важат и за уринарния FSH. Клиничната оценка на фолитропин алфа показва, че дневните дози, терапевтичните режими и процедурите за проследяване на лечението не трябва да се различават от понастоящем прилаганите при терапия с лекарствени продукти, съдържащи уринарен FSH. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Сравнителните клинични проучвания са показали, че средно пациентите се нуждаят от по-ниска кумулативна доза и по-кратка продължителност на лечението с фолитропин алфа в сравнение с уринарния FSH. Поради това се приема, че е уместно да се прилага по-ниска обща доза фолитропин алфа от обикновено използваната при уринарния FSH, не само за да се оптимизира развитието на фоликулите, но също и за да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация (вижте точка 5.1).

### Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

Vemfola може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

Най-често прилаганата терапевтична схема започва с доза от 75-150 IU FSH дневно, която се увеличава за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигане на адекватен, но не и прекомерен отговор. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и/или измерване нивото на секреция на естроген. Максималната дневна доза обикновено не надвишава 225 IU FSH. Ако след 4-седмично лечение не бъде постигнат адекватен отговор, прилаганият цикъл трябва да се прекрати и пациентката трябва да бъде изследвана допълнително, след което тя може да започне отново терапия с по-висока начална доза, отколкото в прекратения цикъл.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорион-гонадотропин алфа (r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последната инжекция с фолитропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG и през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване (ВМО).

При постигане на прекомерен отговор, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

### Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди „оплождане ин витро“ или други асистирани репродуктивни технологии

Най-често прилаганата терапевтична схема за предизвикване на свръховулация включва прилагането на 150-225 IU фолитропин алфа дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла. Лечението продължава до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите (установена чрез измерване концентрациите на естроген в серума и/или ултразвуково изследване), като дозата се коригира според отговора на пациентката, обикновено до не повече от 450 IU дневно. Обикновено адекватна степен на фоликулно развитие се достига средно на 10-ия ден от лечението (в диапазон от 5 до 20 дни).

24-48 часа след последната инжекция фолитропин алфа се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

За потискане на ендогенната хиперсекреция на LH и тоничен контрол на нивата му понастоящем обикновено се прилага супресия с агонист или антагонист на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH). Според обичайно използвания протокол, лечението с фолитропин алфа започва приблизително 2 седмици след началото на лечението с агонист, като и двете продължават до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите. Например, след двуседмично лечение с агонист се прилагат 150-225 IU фолитропин алфа през първите 7 дни. След това дозата се коригира според овариалния отговор.

Клиничният опит с ИВО сочи, че като цяло степента на успеваемост на лечението се задържа на едно и също ниво по време на първите четири опита и след това постепенно спада.

#### Жени с ановулация, дължаща се на тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH (хипогонадотропен хипогонадизъм) целта на лечението с Vemfola в комбинация с лутропин алфа е да се развие единичен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагане на човешки хорион-гонадотропин (hCG). Фолитропин алфа трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Тъй като тези пациентки са с аменорея и ниска ендогенна секреция на естрогени, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75-150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счтено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последните инжекции с фолитропин алфа и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден.

Като алтернатива може да бъде проведено ВМО.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза на FSH, отколкото в предишния цикъл.

#### Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

Vemfola трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

#### Специални популации

##### Пациенти в старческа възраст

Няма съответно приложение на Vemfola при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на Vemfola при пациенти в старческа възраст не са установени.

### Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на Vemfola при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

### Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Vemfola при педиатрични пациенти.

### Начин на приложение

Vemfola е предназначен за подкожно приложение. Първата инжекция Vemfola трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на Vemfola трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка Vemfola с едnodозов патрон е предназначена само за една инжекция, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на едnodозовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и листовката.

## **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата;
- уголемяване на яйчниците или овариална киста, които не се дължат на синдром на овариална поликистоза;
- гинекологични кръвотечения с неизвестна етиология;
- карцином на яйчника, матката или гърдата.

Фолитропин алфа не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност;
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност;
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност;
- първична тестикуларна недостатъчност.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Фолитропин алфа е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на фолитропин алфа налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други – прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

### Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с фолитропин алфа. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

#### Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и съответно трябва да бъдат лекувани.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или във връзка с АРТ, може да се наблюдава уголемяване на яйчниците или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на съответните изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към фолитропин алфа, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде сметено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от фолитропин алфа/LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с фолитропин алфа/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

#### Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Известна степен на уголемяване на яйчниците е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложненото уголемяване на яйчниците, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертано уголемяване на яйчниците, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значително уголемяване на яйчниците, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват синдром на овариална поликистоза, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол (напр. > 900 pg/ml или > 3 300 pmol/l при ановулация; > 3 000 pg/ml или > 11 000 pmol/l при АРТ) и голям брой развиващи се овариални фоликули (напр. > 3 фоликула с диаметър  $\geq$  14 mm при ановулация;  $\geq$  20 фоликула с диаметър  $\geq$  12 mm при АРТ).

Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация като серумно ниво на естрадиол  $> 5\ 500\ \text{pg/ml}$  или  $> 20\ 200\ \text{pmol/l}$  и/или общо  $\geq 40$  фоликула, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ, аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лекият или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

#### Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодно зачеване са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

#### Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради спонтанен аборт или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

#### Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

#### Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

#### Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

#### Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

#### Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с фолитропин алфа няма ефект. Фолитропин алфа не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

#### Съдържание на натрий

Vemfola съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на фолитропин алфа и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усилва фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата фолитропин алфа, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими взаимодействия с лекарствени продукти по време на терапия с фолитропин алфа.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма съответни показания за употреба на Vemfola по време на бременност. Данните от ограничен брой случаи на експозиция при бременни жени (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на фолитропин алфа.

#### Кърмене

Vemfola не е показан по време на кърмене.

#### Фертилитет

Vemfola е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се Vemfola да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и



локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежкят СОХС е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

#### Списък на нежелани реакции

За използваната терминология по отношение на честотата се прилагат следните определения:

много чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\ 000$ )

#### Лечение при жени

##### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

##### Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

##### Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със СОХС, така и отделно от него)

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

##### Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

##### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране)

## Лечение при мъже

### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране)

### Изследвания

Чести: Повишаване на теглото

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Ефектът от предозирането на фолитропин алфа е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Vemfola е биологично подобен лекарствен продукт, т.е. лекарство, за което е доказано, че е със сходно качество, безопасност и ефикасност като референтния лекарствен продукт GONAL-f. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

### Фармакодинамични ефекти

При жени най-важният ефект от парентералното приложение на FSH е развитието на зрели Граафови фоликули. При жени с ановулация целта на лечението с фолитропин алфа е да се

развие един единствен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагането на hCG.

#### Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежък дефицит на FSH и LH се определят по нивото на LH в ендогенния серум < 1,2 IU/l, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Трябва обаче да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при АРТ (вж. таблица 1 по-долу), и при предизвикване на овулация, фолитропин алфа е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При АРТ фолитропин алфа в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица 1: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на фолитропин алфа с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	фолитропин алфа (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими (p < 0,05) по отношение на всички изброени критерии.

#### Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH фолитропин алфа, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларната течност с начален полуживот около 2 часа и се елиминира от организма с терминален полуживот около един ден. Стационарният обем на разпределение и общият клирънс са съответно 10 l и 0,6 l/h. Една осма част от дозата фолитропин алфа се екскретира с урината.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е около 70%. При многократно прилагане фолитропин алфа кумулира трикратно, като стационарно състояние се постига в рамките на 3-4 дни. При жени с потисната ендогенна секреция на гонадотропин фолитропин алфа ефективно стимулира фоликулното развитие и стероидогенезата, въпреки че нивата на LH не могат да бъдат измерени.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В допълнение към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните изпитвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа ( $\geq 40$  IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози ( $\geq 5$  IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните фетуси, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като Bemfola не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полоксамер 188  
Захароза  
Метионин  
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Фосфорна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и в рамките на срока на годност лекарственият продукт може да се извади от хладилника и да се съхранява до 3 месеца при температура до под 25°C, без да се поставя отново в хладилник. Продуктът трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е бил употребен.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,375 ml инжекционен разтвор в 1,5 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от гума.

Опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба. Една игла и един тампон със спирт, за да се използва с писалката за администриране.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Вижте листовката.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Bemfola 225 IU/0,375 ml (16,5 микрограма/0,375 ml) е разработен така, че не позволява отстраняване на патрона.

Изхвърлете използваната писалка и игла веднага след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27/03/2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vemfola 300 IU/0,50 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU (еквивалентни на 44 микрограма) фолитропин алфа (follitropin alfa)\*. Всяка предварително напълнена писалка доставя 300 IU (еквивалентни на 22 микрограма) в 0,5 ml.

\* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (инжекция).

Бистър, безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7 - 7,3.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### При жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза, СОПК) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране на едновременното развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като „оплождане ин витро“, интрафалопиев трансфер на гамета (ИФТГ) и интрафалопиев трансфер на зигота (ИФТЗ).
- Фолитропин алфа в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (ЛН), се препоръчва за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на ЛН и FSH. При клиничните проучвания такива пациентки се определят по ниво на ЛН в ендогенния серум < 1,2 IU/l.

#### При мъже

- Фолитропин алфа е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорион-гонадотропин (hCG).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Vemfola трябва да бъде започната под наблюдението на лекар специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

### Дозировка

Препоръките за дозиране на фолитропин алфа са същите, които важат и за уринарния FSH. Клиничната оценка на фолитропин алфа показва, че дневните дози, терапевтичните режими и процедурите за проследяване на лечението не трябва да се различават от понастоящем прилаганите при терапия с лекарствени продукти, съдържащи уринарен FSH. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Сравнителните клинични проучвания са показали, че средно пациентите се нуждаят от по-ниска кумулативна доза и по-кратка продължителност на лечението с фолитропин алфа в сравнение с уринарния FSH. Поради това се приема, че е уместно да се прилага по-ниска обща доза фолитропин алфа от обикновено използваната при уринарния FSH, не само за да се оптимизира развитието на фоликулите, но също и за да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация (вижте точка 5.1).

### Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

Vemfola може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

Най-често прилаганата терапевтична схема започва с доза от 75-150 IU FSH дневно, която се увеличава за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигане на адекватен, но не и прекомерен отговор. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и/или измерване нивото на секреция на естроген. Максималната дневна доза обикновено не надвишава 225 IU FSH. Ако след 4-седмично лечение не бъде постигнат адекватен отговор, прилаганият цикъл трябва да се прекрати и пациентката трябва да бъде изследвана допълнително, след което тя може да започне отново терапия с по-висока начална доза, отколкото в прекратения цикъл.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорион-гонадотропин алфа (r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последната инжекция с фолитропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG и през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване (ВМО).

При постигане на прекомерен отговор, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

### Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди „оплождане ин витро“ или други асистирани репродуктивни технологии

Най-често прилаганата терапевтична схема за предизвикване на свръховулация включва прилагането на 150-225 IU фолитропин алфа дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла. Лечението продължава до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите (установена чрез измерване концентрациите на естроген в серума и/или ултразвуково изследване), като дозата се коригира според отговора на пациентката, обикновено до не повече от 450 IU дневно. Обикновено адекватна степен на фоликулно развитие се достига средно на 10-ия ден от лечението (в диапазон от 5 до 20 дни).

24-48 часа след последната инжекция фолитропин алфа се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

За потискане на ендогенната хиперсекреция на LH и тоничен контрол на нивата му понастоящем обикновено се прилага супресия с агонист или антагонист на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH). Според обичайно използвания протокол, лечението с фолитропин алфа започва приблизително 2 седмици след началото на лечението с агонист, като и двете продължават до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите. Например, след двуседмично лечение с агонист се прилагат 150-225 IU фолитропин алфа през първите 7 дни. След това дозата се коригира според овариалния отговор.

Клиничният опит с ИВО сочи, че като цяло степента на успеваемост на лечението се задържа на едно и също ниво по време на първите четири опита и след това постепенно спада.

#### Жени с ановулация, дължаща се на тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH (хипогонадотропен хипогонадизъм) целта на лечението с Vemfola в комбинация с лутропин алфа е да се развие единичен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагане на човешки хорион-гонадотропин (hCG). Фолитропин алфа трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Тъй като тези пациентки са с аменорея и ниска ендогенна секреция на естрогени, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75-150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде сметено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последните инжекции с фолитропин алфа и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден.

Като алтернатива може да бъде проведено ВМО.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза на FSH, отколкото в предишния цикъл.

#### Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

Vemfola трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

#### Специални популации

##### Пациенти в старческа възраст

Няма съответно приложение на Vemfola при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на Vemfola при пациенти в старческа възраст не са установени.



### Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на Vemfola при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

### Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Vemfola при педиатрични пациенти.

### Начин на приложение

Vemfola е предназначен за подкожно приложение. Първата инжекция Vemfola трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на Vemfola трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка Vemfola с едnodозов патрон е предназначена само за една инжекция, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на едnodозовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и листовката.

## **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата;
- уголемяване на яйчниците или овариална киста, които не се дължат на синдром на овариална поликистоза;
- гинекологични кръвотечения с неизвестна етиология;
- карцином на яйчника, матката или гърдата.

Фолитропин алфа не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност;
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност;
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност;
- първична тестикуларна недостатъчност.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Фолитропин алфа е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на фолитропин алфа налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други – прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

### Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с фолитропин алфа. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

#### Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и съответно трябва да бъдат лекувани.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или във връзка с АРТ, може да се наблюдава уголемяване на яйчниците или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на съответните изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към фолитропин алфа, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от фолитропин алфа/LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с фолитропин алфа/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

#### Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Известна степен на уголемяване на яйчниците е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложненото уголемяване на яйчниците, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертано уголемяване на яйчниците, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значително уголемяване на яйчниците, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват синдром на овариална поликистоза, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол (напр. > 900 pg/ml или > 3 300 pmol/l при ановулация; > 3 000 pg/ml или > 11 000 pmol/l при АРТ) и голям брой развиващи се овариални фоликули (напр. > 3 фоликула с диаметър  $\geq$  14 mm при ановулация;  $\geq$  20 фоликула с диаметър  $\geq$  12 mm при АРТ).

Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация като серумно ниво на естрадиол > 5 500 pg/ml или > 20 200 pmol/l и/или общо  $\geq 40$  фоликула, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ, аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лекият или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

#### Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодно зачеване са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

#### Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради спонтанен аборт или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

#### Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

#### Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

#### Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

#### Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

#### Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с фолитропин алфа няма ефект. Фолитропин алфа не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

#### Съдържание на натрий

Vemfola съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на фолитропин алфа и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усилва фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата фолитропин алфа, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими взаимодействия с лекарствени продукти по време на терапия с фолитропин алфа.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма съответни показания за употреба на Vemfola по време на бременност. Данните от ограничен брой случаи на експозиция при бременни жени (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на фолитропин алфа.

#### Кърмене

Vemfola не е показан по време на кърмене.

#### Фертилитет

Vemfola е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се Vemfola да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и

локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежният СОХС е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

#### Списък на нежелани реакции

За използваната терминология по отношение на честотата се прилагат следните определения:

много чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\ 000$ )

#### Лечение при жени

##### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

##### Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

##### Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със СОХС, така и отделно от него)

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

##### Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

##### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране)

## Лечение при мъже

### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране)

### Изследвания

Чести: Повишаване на теглото

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Ефектът от предозирането на фолитропин алфа е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Vemfola е биологично подобен лекарствен продукт, т.е. лекарство, за което е доказано, че е със сходно качество, безопасност и ефикасност като референтния лекарствен продукт GONAL-f. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

### Фармакодинамични ефекти

При жени най-важният ефект от парентералното приложение на FSH е развитието на зрели Граафови фоликули. При жени с ановулация целта на лечението с фолитропин алфа е да се

развие един единствен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагането на hCG.

#### Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежък дефицит на FSH и LH се определят по нивото на LH в ендогенния серум < 1,2 IU/l, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Трябва обаче да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при АРТ (вж. таблица 1 по-долу), и при предизвикване на овулация, фолитропин алфа е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При АРТ фолитропин алфа в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица 1: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на фолитропин алфа с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	фолитропин алфа (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими (p < 0,05) по отношение на всички изброени критерии.

#### Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH фолитропин алфа, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларната течност с начален полуживот около 2 часа и се елиминира от организма с терминален полуживот около един ден. Стационарният обем на разпределение и общият клирънс са съответно 10 l и 0,6 l/h. Една осма част от дозата фолитропин алфа се екскретира с урината.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е около 70%. При многократно прилагане фолитропин алфа кумулира трикратно, като стационарно състояние се постига в рамките на 3-4 дни. При жени с потисната ендогенна секреция на гонадотропин фолитропин алфа ефективно стимулира фоликулното развитие и стероидогенезата, въпреки че нивата на LH не могат да бъдат измерени.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В допълнение към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните изпитвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа ( $\geq 40$  IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози ( $\geq 5$  IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните фетуси, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като Bemfola не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полоксамер 188  
Захароза  
Метионин  
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Фосфорна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и в рамките на срока на годност лекарственият продукт може да се извади от хладилника и да се съхранява до 3 месеца при температура до под 25°C, без да се поставя отново в хладилник. Продуктът трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е бил употребен.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml инжекционен разтвор в 1,5 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от гума.

Опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба. Една игла и един тампон със спирт, за да се използва с писалката за администриране.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Вижте листовката.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Bemfola 300 IU/0,50 ml (22 микрограма/0,5 ml) е разработен така, че не позволява отстраняване на патрона.

Изхвърлете използваната писалка и игла веднага след инжектиране.



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27/03/2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vemfola 450 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU (еквивалентни на 44 микрограма) фолитропин алфа (follitropin alfa)\*. Всяка предварително напълнена писалка доставя 450 IU (еквивалентни на 33 микрограма) в 0,75 ml.

\* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (инжекция).

Бистър, безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7 - 7,3.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### При жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза, СОПК) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране на едновременното развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като „оплождане ин витро“, интрафалопиев трансфер на гамета (ИФТГ) и интрафалопиев трансфер на зигота (ИФТЗ).
- Фолитропин алфа в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (ЛН), се препоръчва за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на ЛН и FSH. При клиничните проучвания такива пациентки се определят по ниво на ЛН в ендогенния серум < 1,2 IU/l.

#### При мъже

- Фолитропин алфа е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорион-гонадотропин (hCG).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Vemfola трябва да бъде започната под наблюдението на лекар специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

### Дозировка

Препоръките за дозиране на фолитропин алфа са същите, които важат и за уринарния FSH. Клиничната оценка на фолитропин алфа показва, че дневните дози, терапевтичните режими и процедурите за проследяване на лечението не трябва да се различават от настоящем прилаганите при терапия с лекарствени продукти, съдържащи уринарен FSH. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Сравнителните клинични проучвания са показали, че средно пациентите се нуждаят от по-ниска кумулативна доза и по-кратка продължителност на лечението с фолитропин алфа в сравнение с уринарния FSH. Поради това се приема, че е уместно да се прилага по-ниска обща доза фолитропин алфа от обикновено използваната при уринарния FSH, не само за да се оптимизира развитието на фоликулите, но също и за да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация (вижте точка 5.1).

### Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

Vemfola може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

Най-често прилаганата терапевтична схема започва с доза от 75-150 IU FSH дневно, която се увеличава за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигане на адекватен, но не и прекомерен отговор. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и/или измерване нивото на секреция на естроген. Максималната дневна доза обикновено не надвишава 225 IU FSH. Ако след 4-седмично лечение не бъде постигнат адекватен отговор, прилаганият цикъл трябва да се прекрати и пациентката трябва да бъде изследвана допълнително, след което тя може да започне отново терапия с по-висока начална доза, отколкото в прекратения цикъл.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорион-гонадотропин алфа (r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последната инжекция с фолитропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG и през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване (ВМО).

При постигане на прекомерен отговор, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

### Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди „оплождане ин витро“ или други асистирани репродуктивни технологии

Най-често прилаганата терапевтична схема за предизвикване на свръховулация включва прилагането на 150-225 IU фолитропин алфа дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла. Лечението продължава до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите (установена чрез измерване концентрациите на естроген в серума и/или ултразвуково изследване), като дозата се коригира според отговора на пациентката, обикновено до не повече от 450 IU дневно. Обикновено адекватна степен на фоликулно развитие се достига средно на 10-ия ден от лечението (в диапазон от 5 до 20 дни).

24-48 часа след последната инжекция фолитропин алфа се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

За потискане на ендогенната хиперсекреция на LH и тоничен контрол на нивата му понастоящем обикновено се прилага супресия с агонист или антагонист на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH). Според обичайно използвания протокол, лечението с фолитропин алфа започва приблизително 2 седмици след началото на лечението с агонист, като и двете продължават до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите. Например, след двуседмично лечение с агонист се прилагат 150-225 IU фолитропин алфа през първите 7 дни. След това дозата се коригира според овариалния отговор.

Клиничният опит с ИВО сочи, че като цяло степента на успеваемост на лечението се задържа на едно и също ниво по време на първите четири опита и след това постепенно спада.

#### Жени с ановулация, дължаща се на тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH (хипогонадотропен хипогонадизъм) целта на лечението с Vemfola в комбинация с лутропин алфа е да се развие единичен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи оцитът след прилагане на човешки хорион-гонадотропин (hCG). Фолитропин алфа трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Тъй като тези пациентки са с аменорея и ниска ендогенна секреция на естрогени, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75-150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде сметено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5000 IU до 10 000 IU hCG 24-48 часа след последните инжекции с фолитропин алфа и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден.

Като алтернатива може да бъде проведено ВМО.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза на FSH, отколкото в предишния цикъл.

#### Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

Vemfola трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

#### Специални популации

##### Пациенти в старческа възраст

Няма съответно приложение на Vemfola при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на Vemfola при пациенти в старческа възраст не са установени.

### Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на Vemfola при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

### Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Vemfola при педиатрични пациенти.

### Начин на приложение

Vemfola е предназначен за подкожно приложение. Първата инжекция Vemfola трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на Vemfola трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка Vemfola с едnodозов патрон е предназначена само за една инжекция, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на едnodозовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и листовката.

## **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата;
- уголемяване на яйчниците или овариална киста, които не се дължат на синдром на овариална поликистоза;
- гинекологични кръвотечения с неизвестна етиология;
- карцином на яйчника, матката или гърдата.

Фолитропин алфа не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност;
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност;
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност;
- първична тестикуларна недостатъчност.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Фолитропин алфа е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на фолитропин алфа налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други – прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

### Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с фолитропин алфа. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

#### Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и съответно трябва да бъдат лекувани.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или във връзка с АРТ, може да се наблюдава уголемяване на яйчниците или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на съответните изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към фолитропин алфа, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде сметено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7-14 дни и в количества от 37,5-75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от фолитропин алфа/LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с фолитропин алфа/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

#### Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Известна степен на уголемяване на яйчниците е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложненото уголемяване на яйчниците, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертано уголемяване на яйчниците, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значително уголемяване на яйчниците, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват синдром на овариална поликистоза, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол (напр. > 900 pg/ml или > 3 300 pmol/l при ановулация; > 3 000 pg/ml или > 11 000 pmol/l при АРТ) и голям брой развиващи се овариални фоликули (напр. > 3 фоликула с диаметър  $\geq$  14 mm при ановулация;  $\geq$  20 фоликула с диаметър  $\geq$  12 mm при АРТ).

Придържането към препоръчаните за фолитропин алфа дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация като серумно ниво на естрадиол > 5 500 pg/ml или > 20 200 pmol/l и/или общо  $\geq 40$  фоликула, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ, аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лекият или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

#### Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодно зачеване са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

#### Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради спонтанен аборт или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

#### Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

#### Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

#### Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

### Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

### Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с фолитропин алфа няма ефект. Фолитропин алфа не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

### Съдържание на натрий

Vemfola съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на фолитропин алфа и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усилва фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата фолитропин алфа, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими взаимодействия с лекарствени продукти по време на терапия с фолитропин алфа.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма съответни показания за употреба на Vemfola по време на бременност. Данните от ограничен брой случаи на експозиция при бременни жени (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на фолитропин алфа.

### Кърмене

Vemfola не е показан по време на кърмене.

### Фертилитет

Vemfola е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се Vemfola да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и



локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежкят СОХС е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко, обикновено свързана с тежък СОХС (вж. точка 4.4).

#### Списък на нежелани реакции

За използваната терминология по отношение на честотата се прилагат следните определения:

много чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\ 000$ )

#### Лечение при жени

##### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

##### Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

##### Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със СОХС, така и отделно от него)

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

##### Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

##### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване

и/или дразнене на мястото на инжектиране)

#### Лечение при мъже

##### Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

##### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или дразнене на мястото на инжектиране)

##### Изследвания

Чести: Повишаване на теллото

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Ефектът от предозирането на фолитропин алфа е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Vemfola е биологично подобен лекарствен продукт, т.е. лекарство, за което е доказано, че е със сходно качество, безопасност и ефикасност като референтния лекарствен продукт GONAL-f. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

##### Фармакодинамични ефекти

При жени най-важният ефект от парентералното приложение на FSH е развитието на зрели Граафови фоликули. При жени с ановулация целта на лечението с фолитропин алфа е да се развие един единствен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагането на hCG.

#### Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежък дефицит на FSH и LH се определят по нивото на LH в ендогенния серум < 1,2 IU/l, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Трябва обаче да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при АРТ (вж. таблица 1 по-долу), и при предизвикване на овулация, фолитропин алфа е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При АРТ фолитропин алфа в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица 1: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на фолитропин алфа с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	фолитропин алфа (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими ( $p < 0,05$ ) по отношение на всички изброени критерии.

#### Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH фолитропин алфа, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларната течност с начален полуживот около 2 часа и се елиминира от организма с терминален полуживот около един ден. Стационарният обем на разпределение и общият клирънс са съответно 10 l и 0,6 l/h. Една осма част от дозата фолитропин алфа се екскретира с урината.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е около 70%. При многократно прилагане фолитропин алфа кумулира трикратно, като стационарно състояние се постига в рамките на 3-4 дни. При жени с потисната ендогенна секреция на гонадотропин фолитропин алфа ефективно стимулира фоликулното развитие и стероидогенезата, въпреки че нивата на LH не могат да бъдат измерени.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В допълнение към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните изпитвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа ( $\geq 40$  IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози ( $\geq 5$  IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните фетуси, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като Bemfola не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полоксамер 188  
Захароза  
Метионин  
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Фосфорна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Да не се замразява.

Преди отваряне и в рамките на срока на годност лекарственият продукт може да се извади от хладилника и да се съхранява до 3 месеца при температура до под  $25^{\circ}\text{C}$ , без да се поставя отново в хладилник. Продуктът трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е бил употребен.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,75 ml инжекционен разтвор в 1,5 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от гума.

Опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба. Една игла и един тампон със спирт, за да се използва с писалката за администриране.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Вижте листовката.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Bemfola 450 IU/0,75 ml (33 микрограма/0,75 ml) е разработен така, че не позволява отстраняване на патрона.

Изхвърлете използваната писалка и игла веднага след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27/03/2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH  
Donaustraße 99  
Klosterneuburg 3400  
Австрия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партиди

Finox Biotech AG  
Gewerbestrasse 7  
FL-9496 Balzers  
Лихтенщайн

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при поискване от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 1, 5 ИЛИ 10 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ХИМИКАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

bemfola 75 IU/0,125 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Фолитропин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка доставя 75 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 5,5 микрограма в 0,125 ml. Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 44 микрограма.

**3 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Полоксамер 188, захароза, метионин, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, фосфорна киселина и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

1 предварително напълнената писалка

1 инжекционна игла

5 предварително напълнени писалки

5 инжекционни игли

10 предварително напълнени писалки

10 инжекционни игли

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на срока на годност лекарството може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя отново в хладилник, и трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е било употребено.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

bemfola 75 iu/0,125 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

bemfola 75 IU/0,125 ml инжекция  
фолитропин алфа  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,125 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 1, 5 ИЛИ 10 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ХИМИКАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

bemfola 150 IU/0,25 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Фолитропин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка доставя 150 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 11 микрограма, в 0,25 ml. Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 44 микрограма.

**3 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Полоксамер 188, захароза, метионин, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, фосфорна киселина и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

1 предварително напълнената писалка

1 инжекционна игла

5 предварително напълнени писалки

5 инжекционни игли

10 предварително напълнени писалки

10 инжекционни игли

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на срока на годност лекарството може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя отново в хладилник, и трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е било употребено.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

bemfola 150 iu/0,25 ml



**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

bemfola 150 IU/0,25 ml инжекция  
фолитропин алфа  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,25 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 1, 5 ИЛИ 10 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ХИМИКАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

bemfola 225 IU/0,375 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Фолитропин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка доставя 225 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 16,5 микрограма, в 0,375 ml. Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 44 микрограма.

**3 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Полоксамер 188, захароза, метионин, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, фосфорна киселина и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

1 предварително напълнената писалка

1 инжекционна игла

5 предварително напълнени писалки

5 инжекционни игли

10 предварително напълнени писалки

10 инжекционни игли

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на срока на годност лекарството може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя отново в хладилник, и трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е било употребено.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

bemfola 225 iu/0,375 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

bemfola 225 IU/0,375 ml инжекция  
фолитропин алфа  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,375 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 1, 5 ИЛИ 10 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ХИМИКАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

bemfola 300 IU/0,50 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Фолитропин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка доставя 300 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 22 микрограма, в 0,5 ml. Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 44 микрограма.

**3 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Полоксамер 188, захароза, метионин, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, фосфорна киселина и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

1 предварително напълнената писалка

1 инжекционна игла

5 предварително напълнени писалки

5 инжекционни игли

10 предварително напълнени писалки

10 инжекционни игли

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на срока на годност лекарството може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя отново в хладилник, и трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е било употребено.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

bemfola 300 iu/0,5 ml



**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

bemfola 300 IU/0,50 ml инжекция  
фолитропин алфа  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 1, 5 ИЛИ 10 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ХИМИКАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

bemfola 450 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Фолитропин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка доставя 450 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 33 микрограма, в 0,75 ml. Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 44 микрограма.

**3 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Полоксамер 188, захароза, метионин, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, фосфорна киселина и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

1 предварително напълнената писалка

1 инжекционна игла

5 предварително напълнени писалки

5 инжекционни игли

10 предварително напълнени писалки

10 инжекционни игли

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на срока на годност лекарството може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя отново в хладилник, и трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е било употребено.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

bemfola 450 iu/0,75 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

bemfola 450 IU/0,75 ml инжекция  
фолитропин алфа  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,75 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Vemfola 75 IU/0,125 ml** инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
**Vemfola 150 IU/0,25 ml** инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
**Vemfola 225 IU/0,375 ml** инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
**Vemfola 300 IU/0,50 ml** инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
**Vemfola 450 IU/0,75 ml** инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Фолитропин алфа (Follitropin alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vemfola и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vemfola
3. Как да използвате Vemfola
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vemfola
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Vemfola и за какво се използва

##### Какво представлява Vemfola

Това лекарство съдържа активното вещество фолитропин алфа, което е почти идентично с естествен хормон, произвеждан от организма Ви, наречен „фоликулостимулиращ хормон“ (FSH). FSH е гонадотропин, вид хормон, който играе важна роля при фертилитета и репродукцията при хората. При жените FSH е необходим за растежа и развитието на торбичките (фоликулите) в яйчниците, които съдържат яйцеклетките. При мъжете FSH е необходим за производството на сперматозоиди.

##### За какво се използва Vemfola

При жени, Vemfola се използва:

- за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат“.
- заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа“ („лутеинизиращ хормон“ или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация, тъй като организъмът им произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
- за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържащ яйцеклетка) при жени, подложени на асистиран репродуктивни технологии (процедури, които може да



Ви помогнат да забременеете), като „оплождане ин витро“, „интрафалопиев трансфер на гамета“ или „интрафалопиев трансфер на зигота“.

**При мъже**, Vemfola се използва:

- заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорион-гонадотропин“ (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vemfola**

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

### **Не използвайте Vemfola**

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
- Ако сте **жена**:
  - с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
  - с необяснимо вагинално кървене
  - с рак на яйчниците, матката или гърдата.
- ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
- Ако сте **мъж**:
  - с нелечимо увреждане на тестисите.

Не използвайте Vemfola, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

#### Порфирия

Информирайте Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирины, което може да се предава от родители на деца).

Информирайте Вашия лекар веднага, ако:

- кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
- ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.

В случай на описаните по-горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

#### Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на СОХС. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гади Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на СОХС е по-малко вероятна. Лечението с Vemfola рядко причинява тежък СОХС, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорион-гонадотропин – hCG). Ако

развивате СОХС, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

#### Многоплодна бременност

Когато използвате Vemfola, съществува по-голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност“, най-често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност, като прилагате точната доза Vemfola в точния момент. Когато сте подложена на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност е свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембрионите, въведени във Вас.

#### Спонтанен аборт

Когато сте подложена на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по-голяма вероятност за спонтанен аборт, отколкото при другите жени.

#### Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по-висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с Vemfola.

#### Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSH в кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, Vemfola не действа. Ако Вашият лекар реши да опита лечение с Vemfola, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

#### **Деца и юноши**

Vemfola не е показан за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

#### **Други лекарства и Vemfola**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Ако използвате Vemfola с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
- Ако използвате Vemfola едновременно с агонист или антагонист на „гонадотропин-освобождаващ хормон“ (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по-висока доза Vemfola за образуване на фоликули.

#### **Бременност и кърмене**

Не използвайте Vemfola, ако сте бременна или кърмите.

#### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви да шофирате и да работите с машини.

#### **Vemfola съдържа натрий**

Vemfola съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, затова се счита, че практически не съдържа натрий.

### 3. Как да използвате Vemfola

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Използване на това лекарство

- Vemfola е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно). Предварително напълнената писалка се използва само веднъж и след това се изхвърля. Пригответният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.
- Първата инжекция Vemfola трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да използвате Vemfola предварително напълнената писалка за инжектиране на лекарството.
- Ако прилагате сами Vemfola, прочетете внимателно инструкциите за употреба и ги следвайте. Тези инструкции могат да се намерят в края на листовката.

#### Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да прилагате и колко често. Дозите, описани по-долу, са посочени в международни единици (IU) и милилитри (ml).

#### Жени

##### Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация

- Vemfola обикновено се прилага ежедневно.
- Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате Vemfola в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
- Обичайната начална доза Vemfola е 75 до 150 IU (0,12 до 0,25 ml) всеки ден.
- Вашата доза Vemfola може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
- Максималната дневна доза Vemfola обикновено е не по-висока от 225 IU (0,375 ml).
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG“ (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция Vemfola. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не установи желаните отговори след 4 седмици, този цикъл на лечение с Vemfola трябва да се прекъсне. За следващия цикъл на лечение Вашият лекар ще Ви предпише начална доза Vemfola, по-висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде приложен hCG (вижте точка 2, СОХС). За следващия цикъл на лечение Вашият лекар ще Ви предпише по-ниска доза Vemfola от предишната.

##### Ако нямате овулация, нямате менструация и при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH

- Обичайната начална доза Vemfola е 75 до 150 IU (0,12 до 0,25 ml) заедно със 75 IU (0,12 ml) лутропин алфа.
- Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
- Вашата доза Vemfola може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.

- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG“ (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция Vemfola и лутропин алфа. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване чрез въвеждане на сперма в маточната кухина.

Ако Вашият лекар не установи желаните отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с Vemfola трябва да се прекъсне. За следващия цикъл на лечение Вашият лекар ще Ви предпише начална доза Vemfola по-висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с Vemfola ще бъде спряно и няма да Ви бъде приложен hCG (вижте точка 2, СОХС). За следващия цикъл на лечение Вашият лекар ще Ви предпише по-ниска доза Vemfola от предишната.

### **Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология**

- Обичайната начална доза Vemfola е 150 до 225 IU (0,25 до 0,37 ml) всеки ден, от ден 2 или 3 на цикъла Ви на лечение.
- Дозата Vemfola може да се увеличи според достигнатия отговор. Максималната дневна доза е 450 IU (0,75 ml).
- Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Това отнема обикновено около 10 дни, но може да варира между 5 и 20 дни. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.
- Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG“ (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална рекомбинантна ДНК технология) или 5000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция Vemfola. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

В други случаи Вашият лекар може първо да попречи на овулацията Ви чрез прилагане на агонист или антагонист на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH). След това се започва лечение с Vemfola приблизително две седмици след започване на лечението с агониста. След това Vemfola и агонистът на GnRH се прилагат едновременно до развитие на фоликулите до желаното ниво. Например, след двуседмично лечение с агонист на GnRH се прилагат 150 до 225 IU Vemfola в продължение на 7 дни. След това дозата се коригира според отговора на яйчниците. Когато се използва антагонист на GnRH, той се прилага от 5<sup>ия</sup> или 6<sup>ия</sup> ден от лечението с Vemfola и се продължава до постигане на овулация.

### **Мъже**

- Обичайната доза Vemfola е 150 IU (0,25 ml) заедно с hCG.
- Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
- Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Vemfola**

Не са известни ефектите от използване на прекалено много Vemfola. Въпреки това може да се очаква появата на Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който е описан в точка 4. СОХС обаче би се появил само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, СОХС).

### **Ако сте пропуснали да използвате Vemfola**

Ако сте пропуснали да използвате Vemfola, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Vemfola може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Важни нежелани реакции**

###### Сериозни нежелани реакции при жени

- Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също точка 2, „Обърнете специално внимание при употребата на Vemfola“). Тази нежелана реакция е честа (възможно е да засегне до 1 на 10 души).
- СОХС може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на телото, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (възможно е да засегне до 1 на 100 души).
- Рядко може да се развият усложнения на СОХС като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (възможно е да засегнат до 1 на 1000 души).
- Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от СОХС (възможно е да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки при употребата на Vemfola“).

###### Сериозни нежелани реакции при мъже и жени

- Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тези нежелани реакции са много редки (възможно е да засегне до 1 на 10 000 души).

Ако забележите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на Vemfola.

##### **Други нежелани реакции при жени**

###### Много чести (възможно е да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
- Главоболие
- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или дразнене

###### Чести (възможно е да засегнат до 1 на 10 души):

- Болка в корема
- Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

###### Много редки (възможно е да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.

- Астмата Ви може да се влоши.

### **Други нежелани реакции при мъже**

Много чести (възможно е да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или дразнене.

Чести (възможно е да засегнат до 1 на 10 души):

- Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
- Развитие на гърди, акне или повишаване на телното

Много редки (възможно е да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка, нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Bemfola**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката или картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

В рамките на срока на годност неотвореният продукт може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя отново в хладилник, и трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е бил употребен.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

След отваряне лекарството трябва да се инжектира веднага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Bemfola**

- Активното вещество е фолитропин алфа.

- Vemfola 75 IU/0,125 ml: Всеки патрон съдържа 75 IU (еквивалентни на 5,5 микрограма) фолитропин алфа в 0,125 ml разтвор.
- Vemfola 150 IU/0,25 ml: Всеки патрон съдържа 150 IU (еквивалентни на 11 микрограма) фолитропин алфа в 0,25 ml разтвор.
- Vemfola 225 IU/0,375 ml: Всеки патрон съдържа 225 IU (еквивалентни на 16,5 микрограма) фолитропин алфа в 0,375 ml разтвор.
- Vemfola 300 IU/0,50 ml: Всеки патрон съдържа 300 IU (еквивалентни на 22 микрограма) фолитропин алфа в 0,50 ml разтвор.
- Vemfola 450 IU/0,75 ml: Всеки патрон съдържа 450 IU (еквивалентни на 33 микрограма) фолитропин алфа в 0,70 ml разтвор.
- Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU (еквивалентни на 44 микрограма) фолитропин алфа.
- Другите съставки са полоксамер 188, захароза, метионин, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, фосфорна киселина и вода за инжекции.

### **Как изглежда Vemfola и какво съдържа опаковката**

- Vemfola е под формата на бистра, безцветна течност в предварително напълнена писалка.
- Vemfola се предлага в опаковки с 1, 5 или 10 предварително напълнени писалки, 1, 5 или 10 еднократни игли и 1, 5 или 10 тампона със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба:  
 Gedeon Richter Plc.  
 Gyömrői út 19-21.  
 1103 Budapest  
 Унгария

Производител:  
 FINOX Biotech AG, Gewerbestrasse 7, FL-9496 Balzers

Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Унгария

### **Дата на последно преразглеждане на листовката:**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

**Vemfola 75 IU/0,125 ml** предварително напълнена писалка  
**Vemfola 150 IU/0,25 ml** предварително напълнена писалка  
**Vemfola 225 IU/0,375 ml** предварително напълнена писалка  
**Vemfola 300 IU/0,50 ml** предварително напълнена писалка  
**Vemfola 450 IU/0,75 ml** предварително напълнена писалка

## Инструкции за употреба

### СЪДЪРЖАНИЕ

1. Как да използвате Vemfola предварително напълнената писалка
2. Преди да започнете да използвате Вашата предварително напълнена писалка
3. Подготвяне на Вашата предварително напълнена писалка за инжектиране
4. Задаване на дозата
5. Инжектиране на дозата
6. След инжектирането

#### 1. Как да използвате Vemfola предварително напълнената писалка

- Преди да започнете да използвате Вашата предварително напълнена писалка, първо прочетете изцяло тези указания.
- Използвайте тази писалка само за себе си, не позволявайте на никой друг да я използва.
- Числата в прозорчето за дозата са в международни единици или IU. **Вашият лекар Ви е казал колко IU да си инжектирате всеки ден.**
- **Вашият лекар/фармацевт ще Ви каже колко Vemfola писалки ще трябва да използвате за Вашия пълен курс на лечение.**
- Поставайте си инжекцията по едно и също време всеки ден.

#### 2. Преди да започнете да използвате Вашата предварително напълнена писалка

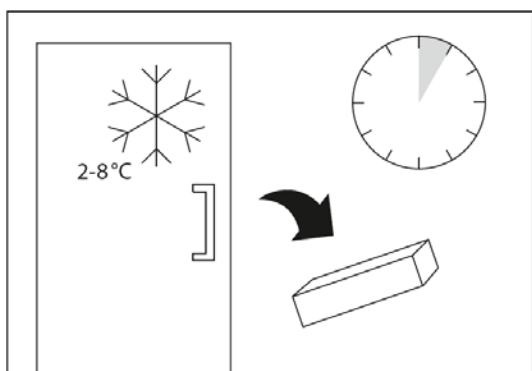
##### 2.1. Измийте ръцете си

- Важно е ръцете Ви и нещата, които използвате за подготвяне на писалката, да бъдат възможно най-чисти.

##### 2.2. Намерете чисто място

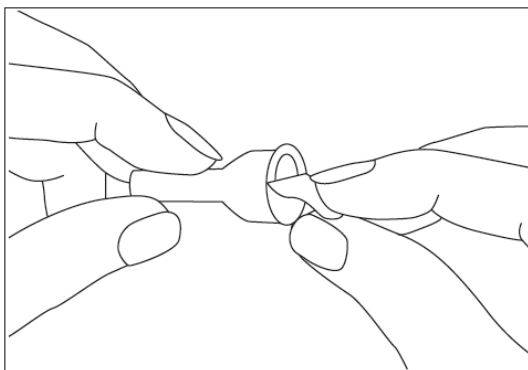
- Подходящо място е чиста маса или повърхност.

#### 3. Подготвяне на Вашата предварително напълнена писалка за инжектиране

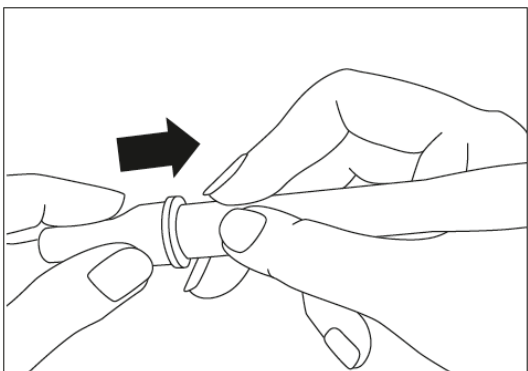


Поставяйте инжекцията всеки ден по едно и също време. Извадете писалката от хладилника 5 до 10 минути преди да я използвате. Забележка: проверете дали лекарството не е замръзнало.

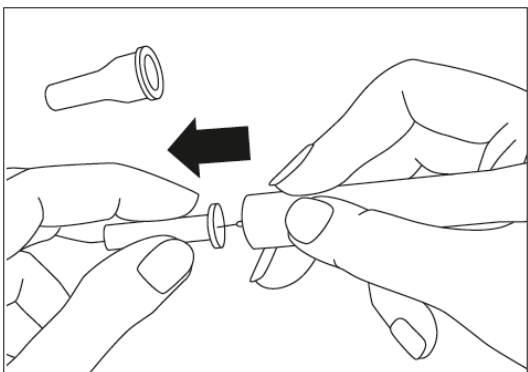




Махнете отлепящия се етикет от  
инжекционната игла.

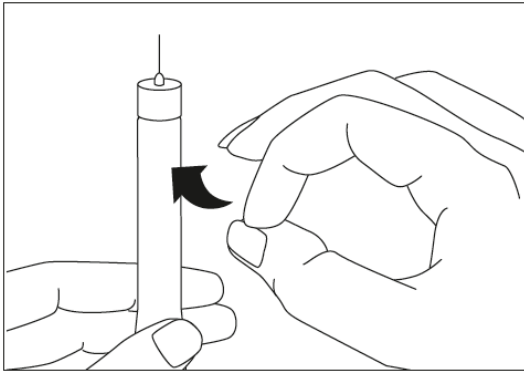


Прикрепете инжекционната игла до здравето  
и фиксиране. Внимание: не натискайте бутона  
за задаване на дозата, докато щраквате върху  
инжекционната игла.

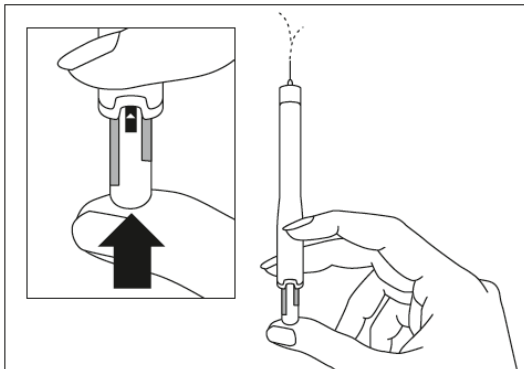


Отстранете външната и вътрешната  
предпазна капачка на иглата.

#### 4. Задаване на дозата

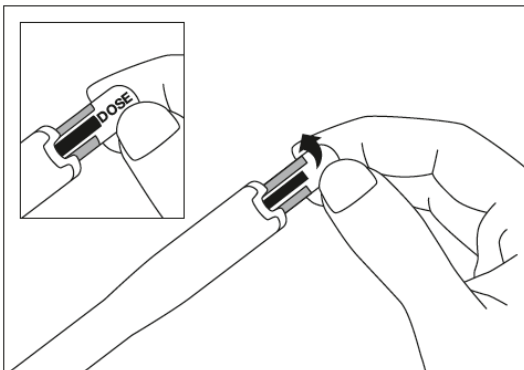


Хванете писалката с поставената игла насочена нагоре. Потупайте леко писалката, за да накарате евентуално образувалите се въздушните мехурчета да изплуват.



Хванете писалката с поставената игла, насочена нагоре. Натискайте бутона за дозата до стоп позиция. Забележка: лентата за активиране се скрива и малко количество течност излиза навън.

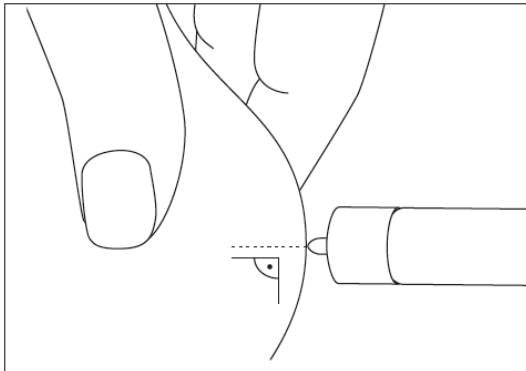
Ако не изпръска малко количество течност, писалката не трябва да се използва.



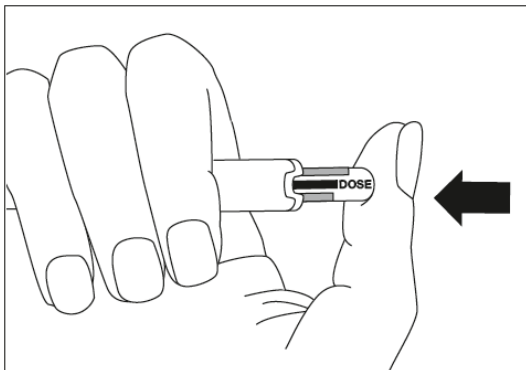
Завъртете бутона за дозата, докато желаната доза (линията на дозата) се появи на прозорчето на дисплея. Забележка: писалката вече е готова за инжектиране. Внимание: не натискайте бутона за задаване на дозата.

## 5. Инжектиране на дозата

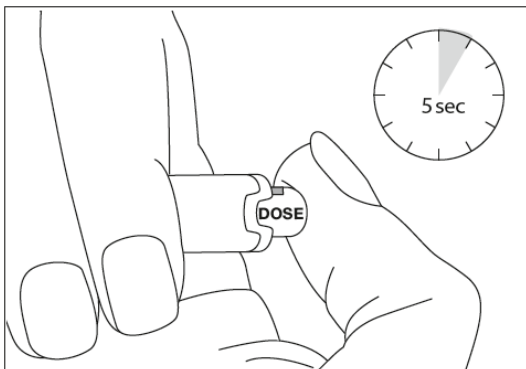
**Инжектирайте разтвора веднага: Вашият лекар или медицинска сестра са Ви посъветвали къде да поставите инжекцията (напр. корема, предната част на бедрото). За да сведете до минимум дразненето на кожата, всеки ден избирайте различно място за инжектиране.**



Почистете мястото на инжектиране с тампона, напоен със спирт. Леко захванете кожата, за да се образува гънка, и въведете инжекционната игла докрай под ъгъл от 45° до 90° с рязко движение. Внимание: докато въвеждате инжекционната игла, не натискайте бутона за задаване на дозата.



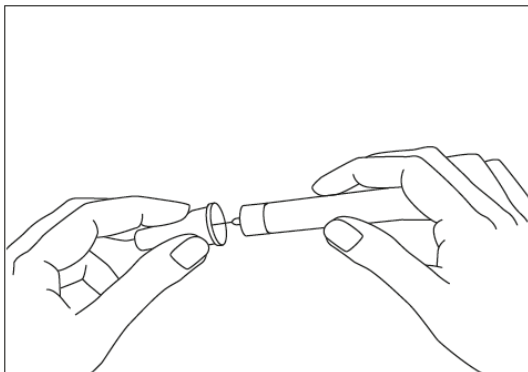
Натиснете бутона за задаване на дозата, докато спре. Забележка: натискайте бавно, но непрекъснато; линията на дозата се скрива.



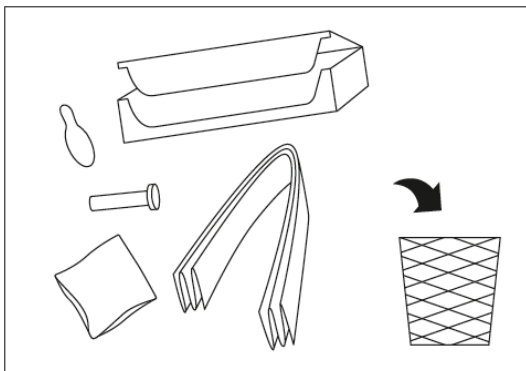
Край на инжектирането: линията на дозата се е скрила напълно зад прозорчето на дисплея (прозорчето на дисплея показва инжектираната доза). Изчакайте 5 секунди, след това извадете инжекционната игла.

След изваждането на иглата: почистете кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.

## 6. След инжектирането



Внимателно поставете обратно външната капачка на иглата.



Изхвърлете картонената кутия, вътрешната капачка на иглата, отлепящия се етикет, тампона, напоен със спирт, и инструкциите за употреба в контейнера за домашни отпадъци. Върнете използваните предварително напълнени писалки на Вашия фармацевт.