

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRAVELLE, 75 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 82,5 j.m. wysoko oczyszczonego hormonu folikulotropowego (FSH) uzyskiwanego z moczu, urofolitropiny (*Urofollitropinum*) w postaci proszku. Po rozpuszczeniu proszku z jednej fiolki w dołączonym rozpuszczalniku roztwór zawiera 75 j.m. FSH.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Wygląd proszku: liofilizowana zbita masa w kolorze białym lub złamanej bieli.
Wygląd rozpuszczalnika: przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt BRAVELLE wskazany jest w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

Brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.

Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (ang. *In Vitro* Fertilisation/Embryo Transfer - IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Gallopian Transfer - GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcia plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI)].

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem BRAVELLE powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Istnieją duże między- i wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że ustalenie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. Dawkę należy dostosowywać indywidualnie w zależności od reakcji jajników. Wymaga to monitorowania reakcji jajników za pomocą ultrasonografii lub, najlepiej, ultrasonografii w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu. W kontrolowanej hiperstymulacji jajników produkt BRAVELLE może być podawany sam lub w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH). Brak jest doświadczenia z badań klinicznych w stosowaniu w produkcie BRAVELLE w skojarzeniu z antagonistami GnRH w tym wskazaniu. Zalecenia dotyczące dawkowania i czasu trwania leczenia mogą się zmienić w zależności od konkretnego protokołu leczenia.

Doświadczenie z badań klinicznych w stosowaniu produktu BRAVELLE opiera się na jednym cyklu leczenia w obu wskazaniach.

Kobiety z brakiem owulacji (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Celem leczenia produktem BRAVELLE jest uzyskanie rozwoju pojedynczego pęcherzyka Graafa, z którego, po podaniu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa.

Leczenie produktem BRAVELLE powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu miesięczkowego. Zalecana dawka początkowa produktu BRAVELLE wynosi 75 j.m. na dobę. Dawkę tę należy utrzymać przez co najmniej 7 dni. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki, ocenianej na podstawie danych klinicznych (w tym ultrasonografia jajników lub ultrasonografia jajników w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu). Zmiany dawki nie należy dokonywać częściej, niż co 7 dni. Zalecane zwiększenie dawki wynosi 37,5 j.m. na jedną zmianę. Nie należy zwiększać dawki jednorazowo o więcej niż 75 j.m.

Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 225 j.m. Jeśli u pacjentki nie stwierdza się odpowiedniej reakcji po 4 tygodniach leczenia, to ten cykl leczenia należy przerwać.

Gdy uzyskana jest optymalna reakcja, następnego dnia po ostatnim wstrzyknięciu produktu BRAVELLE należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 5.000 j.m. do 10.000 j.m. hCG. Pacjentce zaleca się odbycie stosunku płciowego w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie, może zostać przeprowadzona inseminacja domaciczna. Pacjentka powinna pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG. W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji na produkt BRAVELLE leczenie należy przerwać i odstąpić od podania hCG (patrz punkt 4.4), a pacjentka powinna zastosować mechaniczną metodę antykoncepcji lub powstrzymać się od stosunków płciowych do czasu wystąpienia następnego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety poddawane kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków w ramach technik wspomaganego rozrodu

Zgodnie z badaniami klinicznymi produktu BRAVELLE, które obejmowały desensybilizację przysadki mózgowej za pomocą agonistów GnRH, leczenie produktem BRAVELLE należy rozpocząć około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Zalecana dawka początkowa produktu BRAVELLE wynosi od 150 j.m. do 225 j.m. na dobę przez co najmniej 5 pierwszych dni leczenia. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki, ocenianej na podstawie danych klinicznych (w tym ultrasonografia jajników lub ultrasonografia jajników w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu). Jednorazowo nie należy zmieniać dawki o więcej niż 150 j.m. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 450 j.m. W większości przypadków nie zaleca się podawania produktu dłużej niż przez 12 dni.

W protokołach, które nie obejmują desensybilizacji przysadki mózgowej, leczenie produktem BRAVELLE należy rozpocząć w 2. lub 3. dniu cyklu miesięczkowego. Zalecane jest stosowanie dawek i schematu podawania, jak przedstawione powyżej dla protokołów z desensybilizacją przysadki mózgowej za pomocą agonistów GnRH.

Gdy uzyskana jest optymalna reakcja, należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu do 10 000 j.m. hCG w celu wywołania ostatniej fazy dojrzewania pęcherzyków, przygotowującej do pobrania oocytu. Pacjentka powinna pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG. W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji na produkt BRAVELLE leczenie należy przerwać i odstąpić od podania hCG (patrz punkt 4.4), a pacjentka powinna zastosować mechaniczną metodę antykoncepcji lub powstrzymać się od stosunków płciowych do czasu wystąpienia następnego krwawienia miesięczkowego.

Dzieci i młodzież

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Rekovelle u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt BRAVELLE przeznaczony jest do wstrzyknięć podskórnych po rozpuszczeniu w dołączonym rozpuszczalniku. Proszek należy rozpuścić bezpośrednio przed użyciem. Aby uniknąć wstrzykiwania dużych objętości, w rozpuszczalniku z jednej ampułki można rozpuścić zawartość do 6 fiolek z proszkiem. Nie należy używać roztworu, jeśli zawiera stałe cząstki lub nie jest przezroczysty.

Wygląd roztworu po rozpuszczeniu: przejrzysty roztwór

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt BRAVELLE jest przeciwwskazany u kobiet, u których stwierdza się:

- nowotwory przysadki mózgowej lub podwzgórza,
- raka jajnika, macicy lub piersi,
- ciążę lub okres karmienia piersią,
- krwawienie z dróg rodnych o nieznanym przyczynie,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W następujących sytuacjach uzyskanie pozytywnego wyniku leczenia jest mało prawdopodobne i dlatego produkt BRAVELLE nie powinien być stosowany:

- pierwotna niewydolność jajników,
- torbiele jajników lub powiększone jajniki, nie związane z zespołem policystycznych jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży,
- włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt BRAVELLE jest silnie działającą substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane, i powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarzy mających gruntowną wiedzę i doświadczenie w zakresie niepłodności i jej leczenia.

Leczenie gonadotropinami wymaga zaangażowania czasowego lekarzy i wspomagającego personelu medycznego oraz dostępu do odpowiednich urządzeń monitorujących.

U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu BRAVELLE wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników za pomocą ultrasonografii lub, najlepiej, ultrasonografii w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu w surowicy krwi. Stopień reakcji na podanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentek, a u niektórych pacjentek reakcja może być słaba. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących wielokrotnej ekspozycji na produkt BRAVELLE.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu BRAVELLE należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarskim.

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać właściwej oceny niepłodności pary i wykluczyć możliwe przeciwwskazania do zajścia w ciążę. W szczególności należy przeprowadzić badania w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii, nowotworów przysadki i podwzgórza oraz zastosować odpowiednie, swoiste leczenie.

U pacjentek, u których stymulowany jest rozwój pęcherzyków, zarówno w leczeniu niepłodności spowodowanej brakiem owulacji jak i w ramach procedur ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu BRAVELLE oraz uważne monitorowanie leczenia ograniczy do minimum występowanie takich przypadków.

Wnikliwa interpretacja wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka powinna być dokonywana przez lekarza doświadczonego w interpretowaniu stosownych badań.

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

Zespół nadmiernej stymulacji jajników jest stanem klinicznym różniącym się od niepowikłanego powiększenia jajników. Charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i, rzadko, w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można obserwować następujące objawy: ból brzucha, rozdęcie brzucha, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą ujawnić hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwawienie do jamy otrzewnowej, wysięki opłucnowe, płyn w jamie opłucnowej, ostre zaburzenia oddechowe i zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

Nadmierna reakcja jajników na leczenie gonadotropiną rzadko prowadzi do OHSS, jeśli do wywołania owulacji nie podaje się hCG. Dlatego, w przypadku stwierdzenia zespołu hiperstymulacji jajników roztropnie jest odstąpić od podania hCG i pouczyć pacjentkę, aby przez co najmniej 4 dni powstrzymała się od stosunków płciowych lub zastosowała mechaniczną metodę antykoncepcji. OHSS może się szybko nasilać (w ciągu 24 godzin do kilku dni) i stać się ciężkim stanem klinicznym. Dlatego też pacjentki powinny pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu BRAVELLE oraz uważne monitorowanie leczenia ograniczy do minimum częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników i ciąży mnogiej (patrz punkt 4.2 i 4.8). W przypadku technik ART aspiracja wszystkich pęcherzyków przed owulacją może ograniczyć występowanie zespołu hiperstymulacji.

W przypadku zajścia w ciążę OHSS może mieć cięższą postać i trwać dłużej. Najczęściej OHSS występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga swoje największe nasilenie po około 7 do 10 dniach po leczeniu. Zazwyczaj OHSS ustępuje samoistnie z początkiem miesiączki.

Jeśli wystąpi ciężka postać OHSS, należy przerwać podawanie gonadotropin (o ile jest jeszcze w toku), hospitalizować pacjentkę i rozpocząć odpowiednie leczenie.

OHSS występuje z większą częstością u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

Ciąża mnoga

Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, pociąga za sobą zwiększone ryzyko powikłań u matki i płodów.

U pacjentek, u których stymuluje się owulację gonadotropinami, częstość występowania ciąż mnogich jest zwiększona w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. Większość ciąż mnogich stanowią ciążę bliźniacze. W celu ograniczenia do minimum ryzyka ciąży mnogiej zaleca się uważne monitorowanie reakcji jajników.

U pacjentek, u których wykonuje się procedury ART, ryzyko ciąży mnogiej związane jest głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakością i wiekiem pacjentki.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna być poinformowana o potencjalnym ryzyku ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Częstotliwość utraty ciąży wskutek niedonoszenia lub poronienia jest większa u pacjentek, u których wykonuje się stymulację wzrostu pęcherzyków w celu wywołania owulacji lub w ramach procedur ART, niż w normalnej populacji.

Ciąża pozamaciczna

Kobiety z chorobą jajowodów w wywiadzie narażone są na ryzyko ciąży pozamacicznej niezależnie od tego czy ciąża jest wynikiem zapłodnienia spontanicznego, czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamacicznych po zapłodnieniu pozaustrojowym (IVF) wynosi 2% do 5% w porównaniu z 1% do 1,5% w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet, u których stosowano wielorakie schematy podawania leków w celu leczenia niepłodności. Nie ustalono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko podstawowe wystąpienia tych nowotworów u niepłodnych kobiet.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po zastosowaniu ART może być nieco większa niż w zapłodnieniach spontanicznych. Uważa się, że jest to spowodowane różnicami w cechach rodzicielskich (np. wiek matki, parametry nasienia) i ciążami mnogimi.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, ujawnionymi w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym, otyłością znacznego stopnia (wskaźnik masy ciała $> 30 \text{ kg/m}^2$) lub trombofilią, ryzyko wystąpienia żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w trakcie lub po zakończeniu leczenia gonadotropinami może być większe. U kobiet tych należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści z podania gonadotropin. Należy jednak zauważyć, że ciąża sama w sobie niesie zwiększone ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Chociaż brak jest doświadczenia klinicznego, należy spodziewać się, że jednoczesne stosowanie produktu BRAVELLE i cytrynianu klomifenu może nasilać reakcję jajników.

Jeśli do desensybilizacji przysadki mózgowej stosuje się agonistę GnRH, to w celu uzyskania odpowiedniej reakcji jajników może być konieczne zastosowanie większej dawki produktu BRAVELLE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt BRAVELLE jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Do chwili obecnej nie odnotowano działania teratogenego gonadotropin stosowanych w praktyce klinicznej do kontrolowanej hiperstymulacji jajników. Dane dotyczące ekspozycji na lek w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest jednak mało prawdopodobne, aby produkt BRAVELLE wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia produktem BRAVELLE są ból głowy i ból brzucha - występujące u 10% pacjentek, a następnie nudności, krwawienia z pochwy, OHSS i rozcięcie jamy brzusznej - występujące u 5% do 9% pacjentek. Poniższa tabela przedstawia zdarzenia niepożądane występujące u więcej niż 1% pacjentek leczonych produktem BRAVELLE w badaniach klinicznych, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenie dróg moczowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	-
Zaburzenia naczyniowe	-	uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	nudności, wymioty, rozcięcie brzucha, dolegliwości brzuszne, biegunka, zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	skurcze mięśniowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	krwawienie z pochwy, OHSS, ból miednicy, tkliwość piersi, upławy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	ból, ból w miejscu podania, reakcje w miejscu podania (zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub), świąd)

Jako powikłania OHSS mogą wystąpić żylna zaburzenia zakrzepowo-zatorowe i skręt jajnika.

Podczas stosowania produktów zawierających gonadotropiny obserwowano miejscowe i uogólnione skórne reakcje alergiczne oraz nadwrażliwość typu późnego.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących wielokrotnej ekspozycji na produkt BRAVELLE.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane skutki przedawkowania, tym niemniej można spodziewać się wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Gonadotropiny, kod ATC: G03G A04

Produkt BRAVELLE zawiera wysoko oczyszczony FSH uzyskany z moczu kobiet po menopauzie. FSH pobudza wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych, a także wytwarzanie steroidów płciowych u kobiet, u których nie występuje pierwotna niewydolność jajników.

Skład izoform wysoko oczyszczonego FSH w produkcie BRAVELLE odznacza się większą liczbą izoform o budowie podstawowej niż ma to miejsce w innych produktach ufolitropiny i jest podobny do składu występującego w produktach zawierających rekombinowane FSH.

Zgodnie z danymi uzyskanymi w badaniach klinicznych odpowiedzi farmakodynamiczne na leczenie produktem BRAVELLE nie różnią się od odpowiedzi na leczenie rekombinowanym FSH, gdy podawane tą samą drogą. Po podaniu podskórnym produktu BRAVELLE stwierdzono, że reakcja pęcherzyków, maksymalne stężenia estradiolu, liczba pobranych oocytów i liczba dojrzałych oocytów były podobne jak w przypadku podania rekombinowanego FSH, bez różnic w zakresie całkowitej dawki FSH i czasu trwania leczenia.

Zwykle po zakończeniu leczenia produktem BRAVELLE podaje się hCG w celu wywołania ostatniej fazy dojrzewania pęcherzyków i owulacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podskórnym podaniu pojedynczych dawek produktu BRAVELLE maksymalne stężenie FSH osiągnęto w ciągu 21 godzin. Stan stacjonarny (efekt plateau) stwierdzano po 4 do 5 dobach. Po 7 dobach wielokrotnego podawania, maksymalne stężenia FSH uzyskiwane były po 10 godzinach po wstrzyknięciu.

Po podskórnym podaniu pojedynczych dawek produktu BRAVELLE średni okres półtrwania w fazie eliminacji FSH wynosił 41 godzin. Po 7 dobach wielokrotnego podawania średni okres półtrwania w fazie eliminacji FSH dla podania podskórnego wynosił 30 godzin.

Po 7 dobach podawania produktu BRAVELLE drogą podskórną największe stężenie FSH (C_{max}) wynosiło 11,1 j.m./L, a pole pod krzywą stężeń (AUC) FSH w stanie stacjonarnym wynosiło 235 j.m./L*godz.

Nie badano farmakokinetyki produktu BRAVELLE u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oraz tolerancji miejscowej, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów, którym podawano przez dłuższy czas duże dawki rekombinowanej folitropiny, obserwowano zmniejszenie płodności. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów wykazały, że duże dawki produktu BRAVELLE mogą upośledzać płodność z powodu zarośnięcia pęcherzyków i torbieli jajników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Laktoza jednowodna

Polisorbat 20

Sodu wodorofosforan siedmiowodny (w celu dostosowania pH)

Kwas fosforowy (w celu dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek

Kwas solny (w celu dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego BRAVELLE nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rekonstytucji zużyć bezpośrednio.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek:

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dostarczany jest w zawierających pojedynczą dawkę fiolkach z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 2 ml z korkiem z bromobutyłowej gumy, zamkniętej kapslem z aluminium i polipropylenu.

Rozpuszczalnik:

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dostarczany jest w zawierających pojedynczą dawkę ampulek z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 1 ml.

Produkt BRAVELLE dostarczany jest w następujących opakowaniach:

5 fiolek z proszkiem + 5 ampulek z rozpuszczalnikiem

10 fiolek z proszkiem + 10 ampulek z rozpuszczalnikiem

5 fiolek z proszkiem + 5 ampulek z rozpuszczalnikiem,

5 strzykawkę z igłami do rozpuszczania proszku, 5 igieł iniekcyjnych,

5 jednorazowego użytku gazików nasączonych alkoholem

10 fiolek z proszkiem + 10 ampulek z rozpuszczalnikiem,

10 strzykawkę z igłami do rozpuszczania proszku, 10 igieł iniekcyjnych,

10 jednorazowego użytku gazików nasączonych alkoholem

30 fiolek z proszkiem + 30 ampulek z rozpuszczalnikiem,

15 strzykawkę z igłami do rozpuszczania proszku, 15 igieł iniekcyjnych,

15 jednorazowego użytku gazików nasączonych alkoholem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed użyciem produkt BRAVELLE należy rozpuszczać wyłącznie w dołączonym rozpuszczalniku.

Założyć igłę na strzykawkę. Pobrać pełną zawartość z ampułki z rozpuszczalnikiem i wstrzyknąć całą zawartość do fiolki z proszkiem. Proszek powinien się rozpuścić w ciągu 2 minut, tworząc przezroczysty roztwór. Jeśli nie, należy delikatnie kołysać fiolką dopóki roztwór nie stanie się przezroczysty. Należy unikać energicznego potrząsania fiolką.

Po rozpuszczeniu, roztwór może być przed podaniem mieszany z menotropiną (hMG) MENOPUR proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań firmy Ferring. W badaniach wykazano, że skojarzone podawanie produktu BRAVELLE i produktu MENOPUR nie zmienia w istotny sposób oczekiwanej aktywności biologicznej.

W razie potrzeby roztwór może być ponownie pobierany do strzykawki i przenoszony do następnej fiolki z proszkiem aż do uzyskania przepisanej dawki. W jednej ampułce rozpuszczalnika można rozpuścić do 6 fiolek proszku (450 j.m.).

Po uzyskaniu przepisanej dawki, pobrać roztwór z fiolki do strzykawki, zmienić igłę na igłę do wstrzykiwań podskórnych i natychmiast podać.

Nie należy używać roztworu, jeśli zawiera stałe cząstki lub nie jest przezroczysty.

Produkt BRAVELLE należy podawać natychmiast po rozpuszczeniu.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14593

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20/07/2016