

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bravelle 75 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 82,5 i.e. visoko prečiščenega urinarnega folikle stimulirajočega hormona (FSH), urofolitropina. Po rekonstituciji s priloženim vehiklom ena viala zagotavlja 75 i.e. FSH.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Videz praška: Liofiliziran bel do sivobel prašek v obliki skupka.

Videz vehikla: Bistra in brezbarvna raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bravelle je indicirano za zdravljenje ženske neplodnosti v naslednjih kliničnih okoliščinah:

Anovulacija (vključno z boleznijo policističnih jajčnikov (PCOD; "*polycystic ovarian disease*")) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifenijevim citratom.

Nadzorovana hiperstimulacija jajčnikov za indukcijo razvoja multiplih foliklov pri postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ART; "*assisted reproductive technologies*") (npr. zunajtelesna oploditev/prenos zarodkov v maternico (IVF/ET; "*in vitro fertilisation/embryo transfer*"), prenos gamet v jajcevod (GIFT; "*gamete intra-fallopian transfer*") in neposredni vnos semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI; "*intracytoplasmic sperm injection*")).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Bravelle se sme uvesti le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem težav s plodnostjo.

#### Odmerjanje

Odziv jajčnikov na eksogene gonadotropne hormone se tako pri posamezni bolnici kot med različnimi bolnicami zelo razlikuje, zato enotne odmerne sheme ni mogoče določiti. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv jajčnikov pri vsaki bolnici posebej, za kar je potrebno spremljanje odziva jajčnikov z ultrazvokom, samim ali po možnosti skupaj z določanjem vrednosti estradiola. Pri nadzorovani hiperstimulaciji jajčnikov se lahko zdravilo Bravelle uporablja samo ali v kombinaciji z agonistom ali antagonistom gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Za to indikacijo ni izkušenj iz kliničnih študij z uporabo zdravila Bravelle v kombinaciji z antagonistom GnRH. Priporočila za odmerjanje in trajanje zdravljenja se lahko spreminjajo glede na dejansko uporabljeni protokol zdravljenja.

Izkušnje iz kliničnih študij zdravila Bravelle pri obeh indikacijah temeljijo na enem ciklu zdravljenja.

### **Ženske z anovulacijo (vključno z boleznijo policističnih jajčnikov):**

Namen zdravljenja z zdravilom Bravelle je razvoj posameznega Graafovega folikla, iz katerega se bo po aplikaciji humanega horionskega gonadotropina (hCG) sprostila oocita.

Zdravljenje z zdravilom Bravelle je treba začeti v prvih 7 dneh menstruacijskega cikla. Priporočeni začetni odmerek zdravila Bravelle je 75 i.e. na dan. Zdravljenje z začetnim odmerkom mora trajati najmanj 7 dni. Na osnovi kliničnega spremljanja (z ultrazvočnim pregledom jajčnikov, samim ali v kombinaciji z določanjem vrednosti estradiola) je treba nadaljnje odmerke prilagoditi glede na odziv pri posamezni bolnici. Odmerka se ne sme prilagajati pogosteje kot vsakih 7 dni. Priporočeno povečanje odmerka pri posamezni prilagoditvi je 37,5 i.e. in ne sme preseči 75 i.e. Največji dnevni odmerek ne sme biti večji od 225 i.e. Če pri bolnici po 4 tednih zdravljenja ni ustreznega odziva, je treba ta cikel zdravljenja opustiti.

Ko je dosežen optimalni odziv, mora bolnica 1 dan po zadnji aplikaciji zdravila Bravelle prejeti eno injekcijo od 5.000 do 10.000 i.e. hCG. Priporočljivo je, da ima bolnica spolni odnos na dan injiciranja hCG in naslednji dan. Druga možnost je intrauterina inseminacija. Bolnico je treba skrbno nadzirati še najmanj 2 tedna po aplikaciji hCG. Če je odziv na zdravljenje z zdravilom Bravelle prekomeren, je treba zdravljenje prekiniti. V tem primeru bolnica ne sme prejeti hCG (glejte poglavje 4.4) in mora uporabljati mehansko metodo kontracepcije ali pa do začetka naslednje menstrualne krvavitve ne sme imeti spolnih odnosov.

### **Ženske, pri katerih se izvaja nadzorovana hiperstimulacija jajčnikov za indukcijo razvoja multiplih foliklov pri postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo:**

V skladu s kliničnimi študijami zdravila Bravelle, ki so vključevale supresijo z agonisti GnRH, je treba zdravljenje z zdravilom Bravelle začeti približno 2 tedna po začetku zdravljenja z agonistom. Priporočeni začetni odmerek zdravila Bravelle je od 150 do 225 i.e. na dan, ki ga mora bolnica prejemati najmanj prvih 5 dni zdravljenja. Na osnovi kliničnega spremljanja (z ultrazvočnim pregledom jajčnikov, samim ali v kombinaciji z določanjem vrednosti estradiola) je treba nadaljnje odmerke prilagoditi glede na odziv pri posamezni bolnici. Odmerek se lahko pri posamezni prilagoditvi poveča za največ 150 i.e. Največji dnevni odmerek ne sme biti večji od 450 i.e. Zdravljenje, daljše od 12 dni, v večini primerov ni priporočljivo.

V protokolih, ki ne vključujejo supresije, je treba zdravljenje z zdravilom Bravelle začeti na 2. ali 3. dan menstruacijskega cikla. Priporoča se uporaba odmernih intervalov in režima uporabe, ki so navedeni zgoraj za protokole s supresijo z agonisti GnRH.

Ko je dosežen optimalni odziv, mora bolnica za indukcijo dokončnega dozoretja foliklov pred odvzemom oocitov prejeti eno injekcijo do 10.000 i.e. hCG. Bolnico je treba skrbno nadzirati še najmanj 2 tedna po aplikaciji hCG. Če je odziv na zdravljenje z zdravilom Bravelle prekomeren, je treba zdravljenje prekiniti. V tem primeru bolnica ne sme prejeti hCG (glejte poglavje 4.4) in mora uporabljati mehansko metodo kontracepcije ali pa do začetka naslednje menstrualne krvavitve ne sme imeti spolnih odnosov.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo ni namenjeno za uporabo v pediatrični populaciji.

#### Način uporabe

Zdravilo je namenjeno za subkutano (s.c.) injiciranje po rekonstituciji s priloženim vehiklom. Prašek je treba rekonstituirati neposredno pred uporabo. Da bi se izognili injiciranju velikih volumnov, se v priloženem vehiklu lahko raztopi do 6 vial s praškom. Če raztopina vsebuje delce ali ni bistra, se je ne sme uporabiti.

Videz rekonstituirane raztopine: bistra raztopina

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Bravelle je kontraindicirana pri ženskah:

- ki imajo tumor hipofize ali hipotalamusa,
- ki imajo karcinom jajčnika, maternice ali dojke,
- ki so noseče ali dojijo,
- ki imajo ginekološko krvavitev neznanega vzroka,
- ki so preobčutljive za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

V naslednjih okoliščinah je možnost za ugoden izid zdravljenja majhna, zato se zdravila Bravelle ne sme uporabljati v primeru:

- primarne ovarijske motnje,
- cist na jajčnikih ali povečanja jajčnikov, ki ni posledica bolezni policističnih jajčnikov,
- malformacije spolnih organov, ki ni združljiva z nosečnostjo,
- leiomioma maternice, ki ni združljiva z nosečnostjo.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Bravelle je močno gonadotropno zdravilo, ki ima lahko blage do hude neželene učinke. Zdravilo se sme uporabljati le pod nadzorom zdravnika, ki ima veliko izkušenj s težavami, povezanimi z neplodnostjo in njihovim zdravljenjem.

Zdravljenje z gonadotropnim hormonom zahteva od zdravnika in drugega zdravstvenega osebja določen vložek časa. Pri zdravljenju je tudi treba imeti na voljo ustrezno diagnostično opremo. Za varno in učinkovito uporabo zdravila Bravelle je treba redno nadzirati odziv jajčnikov z ultrazvokom, samim ali po možnosti skupaj z določanjem vrednosti serumskega estradiola. Posamezne bolnice se lahko na aplikacijo FSH odzovejo različno. Pri nekaterih bolnicah je odziv na FSH slab. Cilj zdravljenja je treba doseči z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka.

V kliničnih študijah ponavljajoče izpostavljenosti zdravilu Bravelle niso raziskovali.

Prvo injiciranje zdravila Bravelle je treba izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom.

Pred začetkom zdravljenja je treba ustrezno ovrednotiti vzroke za neplodnost para in morebitne kontraindikacije za nosečnost. Bolnico je še posebej treba pregledati glede hipotiroidizma, adrenokortikalne insuficience, hiperprolaktinemije in tumorjev hipofize ali hipotalamusa ter uvesti ustrezno specifično zdravljenje.

Pri bolnicah, pri katerih bo izvedena stimulacija rasti foliklov, bodisi v sklopu zdravljenja anovulacijske neplodnosti ali postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo, se lahko pojavi povečanje jajčnikov ali razvije hiperstimulacija. Z natančnim upoštevanjem priporočenega odmerjanja in načina uporabe zdravila Bravelle ter s skrbnim nadziranjem zdravljenja se pojavnost takšnih dogodkov zmanjša na najmanjšo možno mero. Kazalce razvoja in zorenja foliklov mora takoj oceniti zdravnik, ki ima izkušnje s presojo zadevnih testov.

#### Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS; "Ovarian Hyperstimulation Syndrome")

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov je zdravstveni zaplet, ki se razlikuje od nezapletenega povečanja jajčnikov. Sindrom hiperstimulacije jajčnikov se lahko stopnjuje in postaja vse hujši. Obsega znatno povečanje jajčnikov, visoko raven spolnih steroidov v serumu in povečanje žilne prepustnosti, kar lahko povzroči kopičenje tekočine v peritonealni, plevralni in redkeje perikardialni votlini.

V primerih hudega sindroma hiperstimulacije jajčnikov so lahko prisotni naslednji simptomi: bolečina v trebuhu, napetost trebuha, močno povečanje jajčnikov, povečana telesna masa, dispneja, oligurija in gastrointestinalni simptomi, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko. Pri kliničnem pregledu se lahko odkrije: hipovolemija, hemokonzracija, neravnovesje elektrolitov, ascites, hemoperitonej, plevralni izliv, hidrotoraks, sindrom akutne dihalne stiske in trombembolični dogodki.

Prekomerni odziv jajčnikov na zdravljenje z gonadotropnim hormonom le redko napreduje v sindrom hiperstimulacije jajčnikov, če za sprožitev ovulacije ni bil uporabljen hCG. V primeru hiperstimulacije jajčnikov je zato smotrno odložiti aplikacijo hCG in bolnici svetovati, naj se vzdrži spolnih odnosov ali uporablja mehansko metodo kontracepcije najmanj 4 dni. Sindrom hiperstimulacije jajčnikov lahko hitro napreduje (v 24 urah do nekaj dneh) v hud zdravstveni zaplet, zato je treba bolnico spremljati še najmanj dva tedna po aplikaciji hCG.

Z natančnim upoštevanjem priporočenega odmerjanja in načina uporabe zdravila Bravelle ter s skrbnim nadziranjem zdravljenja se pojavnost hiperstimulacije jajčnikov in večplodne nosečnosti (glejte poglavji 4.2 in 4.8) zmanjša na najmanjšo možno mero. Pri postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo se lahko pojavnost hiperstimulacije zmanjša z aspiracijo vseh foliklov pred ovulacijo.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov je lahko hujši in dolgotrajnejši, če pride do nosečnosti. Sindrom hiperstimulacije jajčnikov se najpogosteje pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže svoj višek približno sedem do deset dni po prekinitvi zdravljenja. Sindrom hiperstimulacije jajčnikov običajno spontano izzveni z začetkom menstruacije.

Pri pojavu hudega sindroma hiperstimulacije jajčnikov je treba zdravljenje z gonadotropnim hormonom prekiniti; če le to še traja, bolnico hospitalizirati in uvesti specifično zdravljenje sindroma hiperstimulacije jajčnikov.

Pojavnost sindroma je večja pri bolnicah z boleznijo policističnih jajčnikov.

#### Večplodna nosečnost

Večplodna nosečnost je, še posebej pri večjem številu plodov, povezana z večjim tveganjem za neželene izide pri materi in neželene izide v perinatalnem obdobju.

Pri bolnicah, pri katerih je opravljena indukcija ovulacije z gonadotropnimi hormoni, je pojavnost večplodne nosečnosti večja kot pri ženskah, ki zanosijo po naravni poti. V večini primerov večplodne nosečnosti gre za dvojčke. Da bi se tveganje za večplodno nosečnost kar najbolj zmanjšalo, priporočamo skrbno nadziranje odziva jajčnikov.

Pri bolnicah, pri katerih je opravljen postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo, je tveganje za večplodno nosečnost v glavnem povezano s številom prenesenih zarodkov in njihovo kvaliteto ter starostjo bolnice.

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnico opozoriti na možnost rojstva več otrok.

#### Prekinitve nosečnosti

Pri bolnicah, pri katerih je opravljena stimulacija folikularne rasti za indukcijo ovulacije ali postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo, je pojavnost prekinitve nosečnosti zaradi spontanega splava oz. abortusa večja kot pri normalni populaciji.

#### Ektopična nosečnost

Pri ženskah, ki imajo v anamnezi bolezen jajcevodov, obstaja tveganje za pojav ektopične nosečnosti tako pri spontani zanositvi kot pri zdravljenju neplodnosti. Poročila navajajo, da je pojavnost ektopične nosečnosti po zunajtelesni oploditvi 2 do 5 %, v splošni populaciji pa 1 do 1,5 %.

## Neoplazme reproduktivnega sistema

Pri ženskah, ki so se zaradi neplodnosti zdravile z več zdravili, so poročali o pojavu benignih in malignih novotvorb na jajčnikih in drugih delih reproduktivnega sistema. Ni še ugotovljeno, če zdravljenje z gonadotropnimi hormoni poveča izhodiščno tveganje za pojav teh tumorjev pri neplodnih ženskah.

## Kongenitalne malformacije

Po postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo so kongenitalne malformacije lahko nekoliko pogostejše kot pri spontani zanositvi. Domnevno je to posledica različnih starševskih značilnosti (npr. starost matere, lastnosti semena) in večplodnih nosečnosti.

## Trombembolični dogodki

Pri ženskah, ki imajo splošno znane dejavnike tveganja za trombembolične dogodke, kot so osebna ali družinska anamneza, močno povečana telesna masa (indeks telesne mase > 30 kg/m<sup>2</sup>) ali trombofilija, je tveganje za pojav venskih ali arterijskih trombemboličnih dogodkov med ali po zdravljenju z gonadotropnimi hormoni lahko večje. Pri teh ženskah je treba koristiti zdravljenja z gonadotropnim hormonom primerjati z možnimi tveganji. Vendar pa je treba opozoriti, da je tudi nosečnost sama povezana z večjim tveganjem za trombembolične dogodke.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Pričakujemo lahko, da se bo pri sočasni uporabi zdravila Bravelle in klomifenijevega citrata folikularni odziv okrepil, vendar pa glede tega ni kliničnih izkušenj. V primeru desenzibilizacije hipofize z agonistom GnRH bo za doseg ustreznega folikularnega odziva morda potreben višji odmerek zdravila Bravelle.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Pri ženskah, ki so noseče ali dojijo, je uporaba zdravila Bravelle kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

V povezavi s klinično uporabo gonadotropnih hormonov za nadzorovano hiperstimulacijo jajčnikov do danes niso poročali o teratogenem tveganju. Podatki, pridobljeni pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravlilu, niso zadostni. Pri preskušanju na živalih niso odkrili teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli, vendar je malo verjetno, da bi zdravilo Bravelle vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem z zdravilom Bravelle v kliničnih študijah, so: glavobol in bolečina v trebuhu, ki sta se pojavila pri 10 % bolnic, sledijo navzea, krvavitev iz nožnice, sindrom hiperstimulacije jajčnikov in napetost trebuha, ki so se pojavili pri 5 do 9 % bolnic. V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki, ki so se v kliničnih študijah pojavili pri več kot 1 % bolnic, ki so se zdravile z zdravilom Bravelle. Navedeni so glede na organski sistem in pogostnost.

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (&gt; 1/10)</b>	<b>Pogosti (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	-	Okužba sečil, nazofaringitis

Bolezni živčevja	Glavobol	-
Žilne bolezni	-	Navali vročine
Bolezni prebavil	Bolečina v trebuhu	Navzea, bruhanje, napetost trebuha, neugodje v trebuhu, driska, obstipacija
Bolezni kože in podkožja	-	Izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	-	Mišični krči
Motnje reprodukcije in dojk	-	Krvavitev iz nožnice, sindrom hiperstimulacije jajčnikov, medenična bolečina, občutljivost dojk, izcedek iz nožnice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	-	Bolečina, bolečina in reakcije na mestu injiciranja (rdečina, modrice, oteklina in/ali srbenje)

Kot zaplet sindroma hiperstimulacije jajčnikov se lahko pojavijo venski trombembolični dogodki in torzija ovarija.

Pri uporabi gonadotropnih pripravkov so poročali o alergijskih reakcijah, lokaliziranih ali generaliziranih kožnih reakcijah in preobčutljivosti poznega tipa.

V kliničnih študijah ponavljajoče izpostavljenosti zdravilu Bravelle niso raziskovali.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Učinki prevelikega odmerjanja niso znani, vendar pa lahko kljub temu pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Gonadotropni hormoni, oznaka ATC: G03GA04

Zdravilo Bravelle vsebuje visoko prečiščeni urinarni FSH, pridobljen iz urina postmenopavzalnih žensk. Pri ženskah, ki nimajo primarne ovarijske motnje, FSH stimulira tako rast in razvoj ovarijskih foliklov kot tvorbo spolnih steroidov.

Sestava izooblike visoko prečiščenega FSH v zdravilu Bravelle kaže več osnovnih izooblik kot drugi pripravki urofolitropina in je podobna tisti v pripravkih rekombinantnega FSH. Glede na podatke iz kliničnih študij se farmakodinamični odzivi pri zdravljenju z zdravilom Bravelle ne razlikujejo od tistih pri zdravljenju z rekombinantnim FSH, če se zdravilo daje na isti način. Po subkutani aplikaciji

zdravila Bravelle ali rekombinantnega FSH, pri čemer se skupni odmerek FSH ali trajanje zdravljenja nista razlikovala, so ugotovili podoben folikularni odziv, podobne najvišje vrednosti estradiola ter podobno število pridobljenih in zrelih oocitov.

Zdravljenju z zdravilom Bravelle običajno sledi aplikacija hCG za indukcijo končnega dozoretja folikla in ovulacije.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po enkratnih subkutanih odmerkih zdravila Bravelle so bile največje koncentracije FSH dosežene v 21 urah. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo opaženo po 4 do 5 dneh. Po 7-dnevnem ponavljajočem se dajanju so bile največje koncentracije FSH dosežene 10 ur po injiciranju.

Po enkratnih subkutanih odmerkih zdravila Bravelle je bil srednji razpolovni čas izločanja FSH 41 ur. Po 7-dnevnem ponavljajočem se subkutanem dajanju pa je bil srednji razpolovni čas izločanja FSH 30 ur.

Po 7-dnevnem subkutanem zdravljenju z zdravilom Bravelle, je bila  $C_{max}$  FSH 11,1 i.e./l, AUC FSH v stanju dinamičnega ravnovesja pa 235 i.e./l\*h.

Farmakokinetike zdravila Bravelle pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso raziskovali.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij kardiovaskularne farmakološke varnosti, toksičnosti po enkratnem in pri ponavljajočih odmerkih ter lokalnega prenašanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah, ki so daljši čas prejemale visoke odmerke rekombinantnega folitropina, so poročali o zmanjšanju plodnosti. Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, izvedene pri podganah in psih, so pokazale, da lahko visoki odmerki zdravila Bravelle zmanjšajo plodnost zaradi atrezije foliklov in cist na jajčnikih.

# **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

### **Prašek:**

laktoza monohidrat  
polisorbat 20 (E432)  
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339) za uravnavanje pH  
fosforjeva (V) kislina (E338) za uravnavanje pH  
voda za injekcije

### **Vehikel:**

natrijev klorid  
klorovodikova kislina (E507) za uravnavanje pH  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po rekonstituciji: uporabiti takoj.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

##### **Prašek:**

Prašek za raztopino za injiciranje je na voljo v 2-ml enoodmerni stekleni viali iz brezbarvnega stekla tipa I, ki je zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in zaporko iz aluminija/polipropena.

##### **Vehikel:**

Vehikel za raztopino za injiciranje je na voljo v 1-ml enoodmerni brezbarvni stekleni ampuli iz stekla tipa I.

Zdravilo Bravelle je na voljo v naslednjih velikostih pakiranja:

5 vial s praškom + 5 ampul z vehiklom

10 vial s praškom + 10 ampul z vehiklom

5 vial s praškom + 5 ampul z vehiklom,

5 injekcijskih brizg z iglami za rekonstitucijo praška, 5 igel za injiciranje,

5 alkoholnih robčkov za enkratno uporabo

10 vial s praškom + 10 ampul z vehiklom,

10 injekcijskih brizg z iglami za rekonstitucijo praška, 10 igel za injiciranje,

10 alkoholnih robčkov za enkratno uporabo

30 vial s praškom + 30 ampul z vehiklom,

15 injekcijskih brizg z iglami za rekonstitucijo praška, 15 igel za injiciranje,

15 alkoholnih robčkov za enkratno uporabo

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Bravelle lahko rekonstituirate le s priloženim vehiklom neposredno pred uporabo.

Na injekcijsko brizgo pritrdite iglo za rekonstitucijo. Iz ampule izvlecite celoten volumen vehikla in ga dodajte v vialo s praškom. Prašek se mora v 2 minutah raztopiti, nastati mora bistra raztopina. Če raztopina ni bistra, vialo nežno vrtite v rokah, dokler raztopina ne postane bistra. Močnemu stresanju se je treba izogniti.

Pred aplikacijo lahko rekonstituirano raztopino mešate z zdravilom MENOPUR prašek za raztopino za injiciranje, zdravilom podjetja Ferring, ki vsebuje menotropin (hMG). Študije kažejo, da se pri sočasni uporabi zdravila Bravelle in zdravila MENOPUR pričakovano biološko delovanje pomembneje ne spremeni.

Po potrebi lahko raztopino ponovno izvlečete v injekcijsko brizgo in jo prenesete v naslednjo vialo, dokler ne pripravite predpisane odmerka. Z eno ampulo vehikla lahko raztopite do šest vial s praškom (450 i.e.).

Ko pripravite predpisani odmerek, raztopino iz vialo izvlecite v injekcijsko brizgo, iglo zamenjajte s hipodermalno iglo in nemudoma aplicirajte.

Če raztopina vsebuje delce ali ni bistra, se je ne sme uporabiti.



Zdravilo Bravelle je treba aplicirati nemudoma po rekonstituciji. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ferring GmbH, Wittland 11, D-24109 Kiel, Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/08/00307/001-005

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. 05. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 02. 06. 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20. 7. 2016