

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRAVELLE 75 IU SC enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz içeren flakon ve çözücü içeren ampul

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir toz flakonu, yüksek oranda saflaştırılmış 82.5 IU ürofollitropin; üriner folikül stimülan hormon (FSH) içerir. Çözücüyle sulandırıldığında, her bir flakon 75 IU FSH içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	9.0 mg
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat	0.268 mg
1 M çözelti olarak sodyum fosfat dibazik heptahidrat	pH ayarlamak için yeterli miktar

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

Beyaz ile beyazımsı liyofilize toz ve berrak renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BRAVELLE kadınlarda aşağıdaki klinik durumlarda infertilite tedavisinde endikedir:

- Klomifen sitrat tedavisine yanıtız olan kadınlarda polikistik over hastalığı (PCOD) dahil, anovülasyon,
- Yardımlı üreme teknikleri (ART), örn. in vitro fertilizasyon/embriyo transferi (IVF), gamet intra-fallopian transfer (GIFT) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için çok sayıda folikül büyümesini uyarma amaçlı kontrollü over hiperstimülasyonu.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

BRAVELLE tedavisi, fertilite sorunlarının tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Overlerin eksojen gonadotropinlere verdikleri yanıtta büyük ölçüde bireyler arası değişiklik söz konusudur. Bu durum standart bir doz uygulama şeması oluşturmayı imkânsızlaştırmaktadır. Dozaj bu nedenle, overlerin verdiği yanıt temelinde bireysel olarak uyarlanmalıdır. Bu da over yanıtının tek başına ultrasonografiyle ya da tercihen östradiol

düzeyleriyle beraber izlenmesini gerektirmektedir. BRAVELLE tek başına ya da bir gonadotropin serbestleyici hormon (GnRH) agonisti veya antagonisti ile birlikte verilebilir. Bu endikasyonda BRAVELLE'in GnRH antagonistleriyle beraber kullanımıyla ilgili klinik deney yoktur. Dozaj ve tedavi süresine yönelik tavsiyeler, uygulanan gerçek tedavi protokolüne bağlı olarak değişebilir.

BRAVELLE ile yapılan klinik çalışmalar her iki endikasyonda da bir tedavi siklusu esasına dayanmaktadır.

Anovülasyonlu kadınlar (PCOD dahil)

BRAVELLE tedavisinin amacı tek bir Graaf folikülünün gelişmesini ve insan koryonik gonadotropini (hCG) uygulamasından sonra oositin serbestleşmesini sağlamaktır.

BRAVELLE tedavisi menstrüel siklusun ilk 7 günü içinde başlatılmalıdır. Başlangıçta önerilen BRAVELLE dozu günlük 75-150 IU'dur ve bu doza en az 7 gün süreyle devam edilmelidir. Bundan sonraki dozlar, klinik izleme sonuçlarına bağlı olarak (sadece over ultrasonu ya da birlikte östradiol düzeyleri ölçümü), alınan bireysel hasta yanıtı doğrultusunda uyarlanmalıdır. Doz ayarlamaları her 7 günde birden daha sık yapılmamalıdır. Önerilen doz artışı, her defasında 37,5 IU'dur ve 75 IU'yu aşmamalıdır. Maksimum günlük doz 225 IU'dan daha yüksek olmamalıdır. Eğer hasta 4 haftalık tedaviyle yeterli yanıt vermede başarısız olmuşsa, o siklustan vazgeçilmelidir.

Optimal bir yanıt alındığında, son BRAVELLE enjeksiyonundan 1 gün sonra bir kez 5.000 ile 10.000 IU hCG enjeksiyonu verilmelidir. Hastaya hCG enjeksiyon günü ve ertesi gün koitusa girmesi önerilir. Buna alternatif olarak, intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanabilir. Hastalar hCG uygulandıktan sonra en az 2 hafta yakından izlenmelidir. Eğer BRAVELLE ile aşırı bir yanıt alınmış ise tedavi sonlandırılmalı, hCG enjeksiyonu yapılmamalı (bkz. Bölüm 4.4) ve hasta bir sonraki menstrüasyon kanaması başlayana kadar kontrasepsiyon yöntemi uygulamalı veya koitustan uzak durmalıdır.

Yardımlı üreme teknikleri (ART) için çok sayıda folikül büyümesini uyarma amaçlı kontrollü over hiperstimülasyonu

BRAVELLE ile yürütülen ve GnRH agonistleriyle downregülasyon uygulanan klinik araştırmalar doğrultusunda, BRAVELLE tedavisi, agonist tedavisi başladıktan yaklaşık 2 hafta sonra başlatılmalıdır. Tavsiye edilen BRAVELLE başlangıç dozu, tedavinin en az ilk beş günü için, günde 150-225 IU'dur. Bundan sonraki dozlar, klinik izleme sonuçlarına bağlı olarak (sadece over ultrasonu ya da birlikte östradiol düzeyleri ölçümü), alınan bireysel hasta yanıtı doğrultusunda uyarlanmalı ve doz artışları, uyarılma başına 150 IU'dan daha yüksek olmamalıdır. Günlük verilen maksimum doz günde 450 IU'yu aşmamalıdır ve pek çok vakada 12 günü aşan dozaj tavsiye edilmemektedir.

GnRH agonistleriyle downregülasyon içermeyen protokollerde, BRAVELLE tedavisi, menstrüel siklusun 2 ya da 3. günü başlatılmalıdır. Yukarıda GnRH agonistleriyle downregülasyon uygulamasında önerilen doz aralıkları ve uygulama rejimlerinin kullanılması tavsiye edilir.

İdeal bir yanıt elde edildiğinde, oosit toplama hazırlığı amacıyla son foliküler olgunlaşmayı indüklemek için, en fazla 10.000 IU olmak üzere tek bir hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastalar hCG uygulamasından sonra en az 2 hafta yakından izlenmelidir. Eğer BRAVELLE

ile aşırı bir yanıt alınmış ise tedavi sonlandırılmalı, hCG enjeksiyonu yapılmamalı (bkz. Bölüm 4.4) ve hasta bir sonraki menstrüasyon kanaması başlayana kadar bariyer kontrasepsiyon yöntemi uygulamalı veya koitustan uzak durmalıdır.

Uygulama şekli:

BRAVELLE kutusunda sunulan çözücü ile sulandırılarak hazırlandıktan sonra subkütan (S.C.) yoldan enjekte edilerek uygulanır. Toz kullanımdan hemen önce sulandırılmalıdır. Büyük hacimlerde enjeksiyondan kaçınmak amacıyla, sunulan 1 ml'lik çözücü ile 6 flakona kadar toz sulandırılarak hazırlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon: Geçerli değildir.

Geriatrik popülasyon: Geçerli değildir.

Kullanım için hazırlama

BRAVELLE yalnızca ambalaj içinde bulunan çözücü ile sulandırılarak hazırlanmalıdır. Hazırlama iğnesi enjektöre takılır. Çözücü ampul içeriğinin tamamı çekilir ve toz içeren flakona aktarılır. Toz 2 dakika içinde çözünerek berrak bir çözelti oluşturmalıdır. Eğer olmazsa, berrak hale gelinceye kadar, flakonu hafif hareketlerle döndürünüz. Aşırı çalkalamadan kaçınılmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra çözelti, uygulanmadan önce Ferring'in menotropin (hpHMG) içeren ürünü ile karıştırılabilir.

Eğer gerekiyorsa, reçete edilen doza ulaşıncaya kadar, çözelti enjektöre tekrar çekilerek bir sonraki toz flakonuna enjekte edilir. Bir çözücü ampul ile 6 flakona (450 IU) kadar toz çözündürülebilir.

Reçete edilen doza ulaşıldığında, flakondaki çözelti enjektöre çekilir, enjektör iğnesi değiştirilerek subkütan iğne takılır ve derhal uygulanır.

Sulandırılarak hazırlanmış çözelti, eğer partikül içeriyorsa ya da berrak değilse enjekte edilmemelidir.

BRAVELLE sulandırıldıktan hemen sonra uygulanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

BRAVELLE aşağıdaki tabloların bulunduğu kadınlarda kontrendikedir:

- Hipofiz bezi ya da hipotalamus tümörleri
- Over, uterus ya da meme kansinomu
- Gebelik ve laktasyon
- Etiyolojisi bilinmeyen jinekolojik kanama
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık

Aşağıdaki durumlarda tedavi sonucunun olumlu olması beklenmemektedir ve bu nedenle BRAVELLE uygulanmamalıdır.

- Primer over yetmezliği
- Over kistleri ya da polikistik over hastalığı dışında bir nedenden dolayı büyümüş overler
- Cinsel organlarda gebelik ile bağdaşmayan malformasyonlar
- Uterusta gebelik ile bağdaşmayan fibroid tümör

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BRAVELLE, hafiften şiddetliye kadar yan etkilere yol açabilen güçlü bir gonadotropik bir maddedir ve yalnızca infertilite sorunları ve bunların tedavilerini oldukça iyi bilen hekimler tarafından kullanılmalıdır.

Gonadotropin tedavisi, doktorlar ve yardımcı sağlık personelinin belirli bir zaman ayırmalarının yanı sıra uygun izleme araç ve gereçlerinin de var olmasını gerektirir. Kadınlarda BRAVELLE'in güvenilir ve etkili kullanımı over yanıtının ultrason ya da tercihen ultrason ve serum östradiol düzeyleri ölçümü kombinasyonu ile düzenli bir şekilde izlenmesi için doktor ziyaretlerini gerektirir. FSH uygulamasına alınan yanıtta önemli ölçüde hastalar-arası değişiklik söz konusudur ve bazı hastalarda istenilen yanıt alınmaz. Tedavinin amacına yönelik, etkili olan en düşük doz kullanılmalıdır.

BRAVELLE'e tekrar maruz kalma klinik deneylerde araştırılmamıştır.

İlk BRAVELLE enjeksiyonu, doğrudan tıbbi denetim altında uygulanmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce, çiftin infertilite sorunu gereğince değerlendirilmeli ve gebelik için varsayılabilecek kontrendikasyonlar incelenmelidir. Özellikle de, hastalar hipotiroidizm, adrenokortikal yetmezlik, hiperprolaktinemi ve hipofizer ya da hipotalamik tümörler yönüyle değerlendirilmeli ve gerekli spesifik tedavi uygulanmalıdır.

Gerek anovuluar infertilite tedavisi, gerekse ART prosedürleri kapsamında foliküler büyümenin uyarılması işlemi uygulanan hastalarda, overlerde büyüme ya da hiperstimülasyon gelişebilir. Tavsiye edilen BRAVELLE dozajı ve uygulama rejimine sadık kalınması ve tedavinin özenli bir şekilde izlenmesi, bu türlü olayların insidansını en aza indirecektir. Folikül büyümesi ve olgunlaşması indekslerinin derhal yorumlanabilmesi, ilgili testlerin yorumlanmasında deneyimli bir doktor gerektirir.

Over hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

OHSS komplike olmayan over büyümesinden ayrı, farklı bir tıbbi olaydır. OHSS kendisini artan şiddet derecelerinde gösterebilen bir sendromdur. Belirgin over büyümesi, yüksek serum seks steroidleri ve vasküler permeabilite artışından oluşur. Permeabilite artışı, periton, plevra ve ender olarak perikard boşluklarında sıvı birikimiyle sonuçlanabilir.

Şiddetli OHSS olgularında şu semptomlar gözlenebilir; abdominal ağrı, abdominal distansiyon, overlerde ileri derecede büyüme, kilo alma, dispne, oligüri ve bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlar. Klinik değerlendirmede hipovolemi, hemokonsantrasyon, elektrolit dengesizlikleri, asit, hemoperiton, plevral efüzyon, hidrotoraks, akut pulmoner distres ve tromboembolik olaylar açığa çıkabilir.

Gonadotropin tedavisine karşı alınan aşırı over yanıtı, ovülasyonu tetiklemek üzere hCG uygulanmadığı sürece, ender olarak OHSS'ye yol açar. Bu nedenle over hiperstimülasyonu durumunda, hCG uygulamasını durdurmak ve hastaya en az 4 gün süreyle koitustan kaçınmasını ya da bariyer yöntemlerini kullanmasını tavsiye etmek akılcı bir yaklaşım olacaktır. OHSS hızla ilerleyebilir (24 saat ile birkaç gün içerisinde) ve ciddi bir tıbbi olay haline gelebilir, bu nedenle hastalar hCG uygulamasından sonra en az iki hafta süreyle izlenmelidir.

Tavsiye edilen BRAVELLE dozajına, uygulama rejimine bağlı kalınması ve tedavinin özenle izlenmesi, over hiperstimülasyonu ve çoklu gebelik insidanslarını en aza indirecektir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). ART'de ovülasyondan önce bütün foliküllerin aspire edilmesi, hiperstimülasyon oluşumunu azaltabilir.

Gebelik gelişmesi durumunda OHSS daha şiddetli olabilir ve daha uzun sürebilir. OHSS en büyük sıklıkla hormon tedavisi bittikten sonra ortaya çıkar ve en yüksek şiddetine tedaviyi izleyen yedi ile on gün civarında ulaşır. OHSS sıklıkla, menstrüasyonun başlamasıyla spontan olarak geriler.

Şiddetli OHSS ortaya çıkarsa, eğer halen devam ediyorsa gonadotropin tedavisi durdurulmalı ve hasta hospitalize edilerek spesifik OHSS tedavisi başlatılmalıdır.

Bu sendrom polikistik over hastalarında daha yüksek bir insidanda ortaya çıkmaktadır.

Çoklu gebelik

Çoklu gebelik, özellikle de yüksek sayılarda olanları, yüksek bir maternal ve perinatal risk taşır.

Gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu yapılan kadınlarda çoklu gebelik insidansı, doğal konsepsiyona kıyasla yüksektir. Çoklu konsepsiyonların büyük bir kısmı ikizdir. Çoklu gebelik riskini en aza indirmek için, over yanıtının dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

ART prosedürlerinin uygulandığı kadınlarda çoklu gebelik riski esas olarak, yerleştirilen embriyo sayısına, bunların kalitesine ve hastanın yaşına bağlıdır.

Hastalara tedaviye başlamadan önce çoklu doğum riski potansiyeli anlatılmalıdır.

Gebelik hasarı

Erken dönemli düşük ya da abortus sonucunda gebelik kaybı insidansı, normal popülasyona göre, ART prosedürleri için folikül büyümesi stimüle edilen hastalarda daha yüksektir.

Dış gebelik

Öyküsünde tüp hastalığı olan kadınlar, gebelik spontan konsepsiyon yoluyla ya da fertilitite tedavisiyle elde edilmiş olsun, dış gebelik riski taşırlar. IVF'ten sonra dış gebelik prevalansının %2 ile 5 olduğu bildirilirken, genel popülasyonda %1 ile 1.5 olduğu bildirilmektedir.

Üreme sistemi neoplazmaları

İnfertilite tedavisi için çok ilaçlı rejimlerin uygulandığı kadınlarda, overler ya da üreme sisteminin başka organlarında hem benign hem de malign neoplazma raporları vardır. İnfertil kadınlarda gonadotropin tedavisinin, bu tümörlere yönelik bazal riski artırıp artırmadığı henüz belirlenmemiştir.

Konjenital malformasyonlar

ART'den sonra konjenital malformasyonların prevalansı, spontan konsepsiyonlardan sonra olandan biraz daha yüksek olabilir. Bunun parental özelliklerdeki farklılıklara (örn. anne yaşı, sperm özellikleri) ve çoklu gebeliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tromboembolik olaylar

Kişisel ya da aile öyküsü, şiddetli obezite (vücut kütle indeksi >30 kg/m²) veya trombofili gibi tromboembolik olaylara yönelik genel kabul gören risk faktörlerine sahip kadınlarda, gonadotropin tedavisi sırasında ya da tedaviden sonra venöz veya arteriyel tromboembolik olay riski artabilir. Bu gibi kadınlarda, gonadotropin uygulamasının yararları, risklerine karşı değerlendirilmelidir. Ancak bizzat gebeliğin de, tromboembolik olay riskini artırdığı unutulmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; sodyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

BRAVELLE laktoz içerir. Ancak kullanım yolu nedeni ile herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BRAVELLE ile insanlarda ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Kontrollü klinik deneyim bulunmamakla birlikte, eş-zamanlı BRAVELLE ve klomifen sitrat uygulamasının foliküler yanıtı kuvvetlendirebileceği beklenmektedir. Hipofizin duyarısızlaştırılması işleminde GnRH agonisti kullanılırken, yeterli foliküler yanıtın sağlanabilmesi için daha yüksek dozlarda BRAVELLE gerekli olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Geçerli değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Geçerli değildir.

Gebelik dönemi

BRAVELLE gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Gonadotropinlerin klinikte over hiperstimülasyonu için kullanımlarına ilişkin, günümüze değin herhangi bir teratojenite kuşkusunu bulunmamaktadır. Gebelikte ilaç temasına yönelik veriler yetersizdir. Hayvan deneylerinde teratojenik etkiler açığa çıkarılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Laktasyondaki kadınlarda BRAVELLE kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

Geçerli değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Ancak BRAVELLE'in hastanın araç ve makine kullanma becerilerini etkilemesi pek olası değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik araştırmalarda BRAVELLE ile tedavi sırasında en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları, hastaların %10'unda meydana gelen baş ağrısı ve karın ağrısı, hastaların %5 ila 9'unda ortaya çıkan mide bulantısı, vajinal kanama, OHSS ve karın şişkinliğidir. Aşağıdaki tabloda, klinik araştırmalarda advers ilaç reaksiyonları sistem organ sınıfları ve sıklıklarına göre BRAVELLE ile tedavi edilen hastaların %1'inden fazlasında ortaya çıkan advers olayları göstermektedir. İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonları, nazofarenjit

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Sıcak basması

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Abdominal ağrı

Yaygın: Mide bulantısı, kusma, abdominal şişkinlik, abdominal rahatsızlık, diyare, kabızlık

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü

Kas ve iskelet ile bağdokusu bozuklukları

Yaygın: Kas spazmları

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları

Yaygın: Vajinal kanama, OHSS, pelvik ağrı, göğüs hassasiyeti, vajinal akıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Ağrı, enjeksiyon bölgesi ağrısı ve reaksiyonları (kızarıklık, yaralanma, şişme ve/veya kaşıntı)

OHSS'nin nadir komplikasyonu ile ilgili olarak, venöz tromboembolik olaylar ve over torsiyonu meydana gelebilir.

Gonadotropin preparatlarının kullanımıyla alerjik, lokal ya da genel cilt reaksiyonları ve gecikmiş türde aşırı duyarlılık bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının etkileri bilinmemektedir; ancak over hiperstimülasyon sendromunun gelişmesi beklenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Gonadotropinler

ATC kodu: G03G A04

BRAVELLE menopoz sonrası kadınların idrarından alınan yüksek derecede saflaştırılmış idrar FSH preparatı içermektedir. FSH, primer ovarian yetmezliği olmayan kadınlarda gonadal steroid üretiminin yanı sıra yumurtalıkta foliküler büyüme ve gelişmeyi stimüle etmektedir.

BRAVELLE'de yüksek oranda saflaştırılmış FSH'nin izoform bileşimi diğer ürofollitoprin preparatlarına kıyasla daha temel izoformlar ortaya koyar ve rekombinant FSH preparatları için gözlenene benzerdir. Klinik deneylerden elde edilen verilere göre, BRAVELLE tedavisiyle ilişkili farmakodinamik cevaplar aynı yoldan uygulandıklarında rekombinant FSH'yle ilişkili olanlardan farklı değildirler. Subkütan uygulamanın ardından BRAVELLE ve rekombinant FSH'yle, toplam FSH dozu ya da tedavi süresinde farklılık olmaksızın, benzer folikül cevabı, pik östradiyol düzeyleri, erişilen oosit sayısı ve olgun oosit sayısı elde edilmiştir.

BRAVELLE ile tedaviyi genellikle, nihai folikül gelişimini ve ovülasyonu tetiklemek amacıyla hCG uygulaması izler.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

BRAVELLE'in tek doz subkütan uygulamasının ardından 21 saatte maksimum FSH konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. 4 – 5 gün sonra kararlı hal gözlenmiştir. 7 gün tekrarlanan uygulamanın ardından, enjeksiyondan 10 saat sonra maksimum FSH konsantrasyonlarına ulaşılmıştır.

Dağılım:

Veri yoktur.

Biyotransformasyon:

Veri yoktur.

Eliminasyon:

BRAVELLE'in tek doz subkütan uygulamasının ardından FSH'nin ortalama eliminasyon yarı ömrü 41 saattir. Tekrarlanan 7 günlük uygulamanın ardından FSH'nin ortalama eliminasyon yarı ömrü subkütan yol için 30 saattir. BRAVELLE SC ile 7 günlük dozlamasının ardından, FSH Cmaks 11,1 IU/L ve kararlı haldeki FSH AUC 235 IU/L*h'tır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

BRAVELLE'in farmakokinetiği, renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kardiyovasküler güvenilirlik farmakolojisi, tekli ve çoklu doz toksisitesi ve geleneksel lokal tolerans çalışmalarına dayanarak, klinik öncesi veriler insan için özel bir risk göstermemektedir.

Uzun süre yüksek dozda rekombinant follitropinle tedavi edilen farelerde fertilitte bozukluğu gözlenmiştir. Fareler ve köpeklerde tekrarlanan toksisite çalışmaları, yüksek dozda BRAVELLE'in overlerde foliküler atrezi ve kistler nedeniyle fertilitteyi olumsuz etkileme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Polisorbat 20

Sodyum fosfat dibazik heptahidrat

Fosforik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

Sodyum klorür
Hidroklorik asit (pH ayarı için)

6.2 Geçimsizlikler

BRAVELLE ve Ferring'in menotropin (hpHMG) içeren ürünü hariç diğer ürünlerle aynı enjeksiyonda uygulanmamalıdır. Çalışmalar BRAVELLE ve Ferring'in menotropin (hpHMG) içeren ürünü ile birlikte uygulanmasının beklenen biyolojik etkinliği önemli ölçüde değiştirmedeğini göstermiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.
Sulandırılarak hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Işıktan korunması için orijinal kutusunda saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyonluk çözelti tozu: Flip-off kapakla kapatılmış bromobütil kauçuk tıpalı, tip I cam 2 ml'lik tek dozluk renksiz flakon.

Çözücü: Tip I cam 1 ml'lik tek dozluk renksiz ampul.

BRAVELLE aşağıdaki ambalaj boyutlarında sunulmaktadır:

5 flakon toz + 5 ampul çözücü

10 flakon toz + 10 ampul çözücü

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

KULLANIM TALİMATLARI

Hastaların enjeksiyonlarını kendileri yapmaları durumunda hastalar için kullanma talimatları

Eğer gittiğiniz klinikte BRAVELLE enjeksiyonlarını kendinizin yapması öngörüldüyse, klinikte verilen talimatları eksiksiz yerine getirmeniz gereklidir.

İlk BRAVELLE enjeksiyonu bir doktorun gözetimi altında yapılmalıdır.

BRAVELLE'in sulandırılarak hazırlanması

BRAVELLE flakon içinde toz formunda bulunmaktadır ve enjeksiyon öncesinde sulandırılması gerekir. BRAVELLE’i sulandırmak için kullanacağınız çözücü sıvı, tozun yanında verilmiştir. BRAVELLE mutlaka kullanımdan hemen önce sulandırılmalıdır. Bunun için şu adımları izleyiniz:

- Uzun ve kalın iğneyi (hazırlama iğnesi), enjektöre sıkıca takınız.
 - Çözücü sıvı içeren ampülü kırınız.
 - Ampuldeki sıvının tamamını enjektöre çekiniz.
 - İğneyi BRAVELLE toz flakonunun tıpasına batırınız ve çözücü sıvının tamamını yavaşça veriniz. Kabarcık oluşumunu önlemek için iğne ucu flakonun yan yüzeyine doğru tutulmalıdır.
 - Toz hızla çözünecek (2 dakika içinde) ve berrak bir çözelti oluşmalıdır.
 - Tozun çözünmesine yardımcı olmak için, flakonu hafif hareketlerle döndürünüz. Çalkalamayınız, çünkü hava kabarcıklarının oluşmasına yol açar.
- Çözelti berrak değilse ya da içinde parçacık şeklinde maddeler varsa kullanılmamalıdır.

- Çözeltiyi enjektöre geri çekiniz.

Eğer size her enjeksiyon için birden fazla BRAVELLE flakonu reçete edilmişse, enjektördeki çözeltiyi (ilk BRAVELLE flakonundaki çözelti), yukarıda anlatıldığı şekilde ikinci bir toz flakonu içine enjekte ediniz. Diğer sıvı çözücüyü kullanmanıza gerek yoktur. Bu işlemi toplamda 6 flakona kadar tekrarlayabilirsiniz. Ancak doktorunuzun talimatlarına uymalısınız.

Eğer size BRAVELLE ile aynı zamanda Ferring’in menotropin (hpHMG) içeren ürünü reçete edildiye, BRAVELLE’i seyrelterek ve çözeltiyi Ferring’in menotropin (hpHMG) içeren ürün tozuna enjekte ederek iki ilacı karıştırabilirsiniz. Çözünmesini sağlayınız ve birleştirilmiş çözeltiyi enjekte ediniz; her birini ayrı ayrı enjekte etmek yerine bir arada enjekte edebilirsiniz.

BRAVELLE’in enjekte edilmesi

- Size reçete edilmiş olan dozu enjektöre çektikten sonra, enjektörün iğnesini değiştirerek, kısa ve ince iğneyi (enjeksiyon iğnesi) takınız.
- Doktor ya da hemşireniz enjeksiyonu nereden yapacağınızı size söyleyecektir (uyluğun ön tarafı, karın vb.).
- Deriyi parmaklarınız arasında sıkıştırarak bir kıvrım oluşturunuz ve iğneyi 90 derece açıyla (dik olarak), yumuşak, tek bir hareketle batırınız. Pistonu iterek çözeltiyi enjekte ediniz. Daha sonra iğneyi çekiniz.
- İğneyi çıkardıktan sonra, olası bir kanamayı engellemek için iğne yerine bastırınız. Enjeksiyon bölgesine hafifçe masaj yapılması, çözeltinin derialtında yayılmasına yardımcı olacaktır.
- Kullandığımız enjeksiyon malzemelerini, olağan ev çöplerinin arasına koymayınız; bunların ayrıca uygun bir şekilde atılması gereklidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ferring İlaç San.ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Nuroi Plaza No.255 A Blok Kat 13
Maslak 34398 İstanbul
Tel: (0212) 335 62 00
Faks: (0212) 285 42 74
e-posta: TR0-info@ferring.com

8. RUHSAT NUMARASI

2015/539

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.07.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ