

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4924</u> , <u>20.05.2009</u>
Одобрено: <u>18.05.2009</u>

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**БРАВЕЛ 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**BRAVELLE 75 IU powder and solvent for solution for injection**

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 82,5 IU високопречистен уринарен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) – урофолитропин (*urofolitrophin*). Когато се разтвори с приложения разтворител всеки флакон доставя 75 IU ФСХ.

За пълния списък на помощните вещества виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Вид на праха: лиофилизирана, бяла до белезникава уплътнена маса.

Вид на разтворителя: Бистър безцветен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

БРАВЕЛ се използва за лечението на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

Ановулация (включително поликистозно заболяване на яйчниците –PCOD) при жени, които не се повлияват от лечение с кломифен цитрат.

Контролирана овариална хиперстимулация за предизвикване развитието на множествени фоликули при технологии за асистирана репродукция (ART), например при *in vitro* фертилизация/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гамети (GIFT) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ICSI).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечение с БРАВЕЛ трябва да се извършва под наблюдението на лекар с опит при лечението на проблемите с фертилитета.

#### Начин на приложение

БРАВЕЛ е предназначен за подкожно инжектиране след разтваряне с приложения разтворител. Прахът трябва да се разтвори непосредствено преди употреба. С оглед да се избегне инжектирането на големи обеми, с една ампула разтворител могат да бъдат разтворени до 6 флакона с прах. Разтворът не трябва да се използва ако съдържа частици или не е бистър.

Поява на преобразуван разтвор: бистър разтвор

#### Дозировка

Има индивидуални вариации в отговора на яйчниците към екзогенни гонадотропни хормони. Това прави невъзможно да се направи единна схема на дозиране. Затова дозировката трябва да бъде приспособена индивидуално в зависимост от отговора на яйчниците. Това изисква мониториране на отговора на яйчниците чрез изследване с ултразвук самостоятелно или за предпочитане в комбинация с измерване нивата на естрадиола. БРАВЕЛ може да се прилага самостоятелно или в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин рилизинг хормона (GnRH) за контролирана овариална хиперстимулация. Липсва клиничен опит при използването на БРАВЕЛ в комбинация с антагонисти на GnRH при тази индикация. Препоръките относно дозировката и продължителността на лечение могат да се променят в зависимост от съответната схема на лечение.

Клиничният опит с БРАВЕЛ се основава върху един цикъл на лечение при двете индикации.



### **Жени с ановулация (включително с PCOD):**

Целта на лечението с БРАВЕЛ е да се развие единичен Граафов фоликул, от който незрялата яйцеклетка ще се освободи след прилагането на човешки хорион гонадотропин (hCG).

Лечението с БРАВЕЛ трябва да започне през първите 7 дни на менструалния цикъл. Препоръчаната начална доза на БРАВЕЛ е 75 IU дневно, която трябва да се поддържа поне 7 дни. Въз основа на клинично мониториране (включващо ултразвуково изследване на яйчниците самостоятелно или в комбинация с измерване нивата на естрадиола) следващото дозиране трябва да се приспособи съобразно индивидуалния отговор на пациентката. Коригирането на дозата не трябва да се прави повече от един път на всеки 7 дни. Препоръчаното увеличение на дозата за корекция е 37,5 IU и не трябва да надвишава 75 IU. Максималната дневна доза не трябва да бъде по-висока от 225 IU. Ако пациентката не се повлиява след 4 седмици лечение, тогава цикълът трябва да бъде прекратен.

След постигане на желанния ефект е необходимо да се приложи еднократно инжектиране на 5 000 до 10 000 IU hCG един ден след последното инжектиране на БРАВЕЛ. На пациентката се препоръчва да има полов контакт в деня на и на следващия ден след прилагането на hCG. Като алтернатива може да се извърши вътрематочна инсеминация. Пациентките трябва внимателно да бъдат наблюдавани поне 2 седмици след прилагането на hCG. При наличие на прекалено изразен отговор от БРАВЕЛ лечението трябва да се спре и да не се прилага hCG (виж раздел 4.4.). Пациентката трябва да използва предпазен метод на контрацепция или да се въздържа от полов контакт до започване на следващия менструален цикъл.

### **Жени подложени на контролирана овариална хиперстимулация за развитие на множествени фоликули за технологии за асистирана репродукция (ART):**

При клинични проучвания с БРАВЕЛ, в които са използвани агонисти на GnRH за потискане (намаляване броя на рецепторите) лечението с БРАВЕЛ трябва да започне около 2 седмици след започване на агонистичното лечение. Препоръчаната начална доза на БРАВЕЛ е 150-225 IU дневно поне през първите 5 дни на лечение. Въз основа на клиничния мониторинг (включващ ултразвуково изследване на яйчниците самостоятелно или в комбинация с измерване нивата на естрадиола), следващото дозиране трябва да се съобрази с индивидуалния отговор на пациентката и не трябва да надвишава 150 IU при всяко коригиране. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 450 IU в повечето случаи не се препоръчва лечение в продължение на повече от 12 дни.

В протоколите на лечение, в които не е включено потискане лечението с БРАВЕЛ трябва да започне на 2-я или 3-я ден на менструалния цикъл. Препоръчва се да се използват дозировка и режим на прилагане, предложени по-горе в протокола за потискане, с използването на агонисти на GnRH.

При постигане на оптимален ефект, трябва да се инжектира еднократно до 10 000 IU hCG за да се предизвика окончателно узряване на фоликулите и подготовка за отделяне на незрялата яйцеклетка. Пациентките трябва да бъдат внимателно наблюдавани поне 2 седмици след прилагането на hCG. Ако се получи прекалено силен ефект от БРАВЕЛ, лечението трябва да се спре и да не се прилага hCG (виж раздел 4.4.). Пациентката трябва да използва предпазен метод на контрацепция или да се въздържа от полов контакт до започване на следващия менструален цикъл.

### **4.3. Противопоказания**

БРАВЕЛ е противопоказан при жени, които имат:

- Тумори на хипофизата или хипоталамуса
- Карцином на яйчниците, матката или млечните жлези
- Бременност и кърмене
- Гинекологични кръвотечения с неизвестна етиология
- Свръхчувствителност към активното лекарствено вещество или към някое от помощните вещества



Благоприятният резултат от лечението е малко вероятен и затова БРАВЕЛ не трябва да се прилага при следните състояния:

- Първична овариална недостатъчност
- Овариални кисти или уголемени яйчници, които не се дължат на поликистозно заболяване на яйчниците
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността

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

БРАВЕЛ е силно гонадотропно активно вещество, което е способно да предизвика леки до тежки нежелани реакции и трябва да се прилага само под наблюдението на лекари, имащи опит с проблемите на инфертилитета и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропни хормони изисква известно време за ангажиране на лекарите и помощния персонал, както и наличието на подходящи условия за мониториране. При жените безопасното и ефективно използване на БРАВЕЛ изисква мониториране на яйчниковия отговор посредством ултразвуково изследване на яйчниците самостоятелно или, за предпочитане, в комбинация с редовно измерване на серумните нива на естрадиола. Възможно е да има известни различия между пациентките по отношение на техния отговор към прилагането на ФСХ, като при някои пациентки се наблюдава слаб отговор към ФСХ. При лечението трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Повторното използване на БРАВЕЛ не е било изследвано при клиничните изпитвания.

Първото инжектиране на БРАВЕЛ трябва да се извърши под непосредствен лекарски контрол.

Преди започване на лечение, инфертилната двойка трябва да бъде преценена като подходяща за лечение и да липсва предполагаема бременност като противопоказание. По-специално пациентките трябва да бъдат прегледани за хипотиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизата и хипоталамуса, като им се приложи подходящо специфично лечение.

При пациентките, подложени на стимулиране растежа на фоликулите както при лечение на ановулаторен инфертилитет или ART може да се наблюдава уголемяване на яйчниците или хиперстимулация. Спазването на препоръчаните дози и режим на прилагане и внимателното мониториране на лечението ще намали случаите с такива прояви. Преценка за развитието и узряването на фоликулите е необходимо да се направи с лекар, който има опит в оценката на съответните показатели.

#### **Синдром на овариална хиперстимулация (OHSS)**

Този синдром се различава от неусложненото уголемяване на яйчниците и може да се прояви особено тежко. Той включва изразено уголемяване на яйчниците, високи серумни нива на половите хормони и увеличение на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до натрупването на течност в перитонеума, плеврата и рядко в перикарда.

При тежки случаи на синдрома на овариална хиперстимулация могат да се наблюдават следните симптоми: абдоминална болка и подуване на корема, изразено уголемяване на яйчниците, наддаване на телесно тегло, диспнея, олигурия и стомашно-чревни симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. При клиничното изследване може да се установи хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, кръв в перитонеума, плеврален излив, хидроторакс, остро заболяване на белите дробове и тромбоемболия.

Изразеният отговор на яйчниците при лечението с гонадотропни хормони рядко води до този синдром, освен ако не се прилага hCG за индуциране на овулацията. Затова в случаи на овариална хиперстимулация трябва да се избягва прилагането на hCG (ЧХГ) и да се посъветва пациентката да се въздържа от полов контакт или да използва предпазни средства в продължение поне на 4 дни. Синдромът на овариална хиперстимулация може да прогресира бързо (за 24 часа до няколко дни) и



да се превърне в сериозен медицински проблем. Поради това пациентките трябва да бъдат наблюдавани поне две седмици след прилагането на hCG (ЧХГ).

Спазването на препоръчаната дозировка, режим на прилагане и внимателно мониториране на лечението с БРАВЕЛ ще намали случаите на овариална хиперстимулация и многоплодна бременност (виж раздели 4.2. и 4.8). При технологии за асистирана репродукция (ART), аспириране на всички фоликули преди овулацията може да намали появата на хиперстимулация.

Синдромът на овариална хиперстимулация може да бъде по-тежък и по-протрахиран, ако е налице бременност. Най-често синдромът на овариална хиперстимулация се наблюдава след като хормоналното лечение се прекрати и достига максимума си на 7-я до 10-я ден след лечение. Обикновено синдромът на овариална хиперстимулация отзвучава спонтанно в началото на менструалния цикъл.

При възникване на тежък синдром на овариална хиперстимулация, лечението с гонадотропни хормони трябва да се спре ако все още продължава. Пациентката се хоспитализира и се започва специфично лечение на синдрома на овариална хиперстимулация.

Този синдром се среща по-често при пациентки с поликистозно заболяване на яйчниците.

### **Многоплодна бременност**

Многоплодната бременност води до увеличен риск от нежелани последици за майката и усложнения в перинаталния период.

При пациентки подложени на стимулиране на овулацията с гонадотропни хормони вероятността за многоплодна бременност е по-висока в сравнение с тази при естествено зачеване. Повечето от многоплодните зачевания са близнаци. За да се намали рискът от многоплодна бременност, се препоръчва внимателно мониториране на отговора на яйчниците.

При пациентки, на които са извършвани процедури с използване на технологии за асистирана репродукция (ART), рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на ембрионите, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Преди започване на лечение пациентката трябва да бъде уведомена за потенциалния риск от многоплодна бременност.

### **Загуба на бременността**

Случаите на загуба на бременността чрез недоносване или аборт е по-висока при пациентки, на които е извършвана стимулация на растежа на фоликулите за индуциране на овулация или ART, отколкото при нормалната популация.

### **Ектопична бременност**

Жени, при които в анамнезата има данни за заболяване на яйчниковите тръби са изложени на риск от ектопична бременност, независимо от това дали бременността е настъпила след спонтанно зачеване или след лечение на фертилитета. Честотата на случаите с ектопична бременност е от 2 до 5% след IVF, в сравнение с 1 до 1,5% при общата популация.

### **Неоплазми на репродуктивната система**

Има данни за неоплазми на яйчниците и други органи на репродуктивната система, както доброкачествени така и злокачествени, при жени на които лечението на инфертилитета е провеждано с множество лекарства. Все още не е установено дали лечението с гонадотропни хормони увеличава основния риск от тези тумори при инфертилни жени.



## Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след използването на ART може да бъде малко по-висока, отколкото след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на фактори от страна на родителите (напр. възрастта на майката, качествата на спермата) и многоплодните бременности.

## Случаи на тромбоемболия

Жени с рискови фактори за тромбоемболия като индивидуални и фамилно обусловени, както и тежко затлъстяване (индекс на телесна маса  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) или тромбоцитоза могат да имат повишен риск от венозна или артериална тромбоемболия по време или след лечение с гонадотропни хормони. При тези жени е необходимо да се прецени съотношението полза/риск от прилагането на гонадотропни хормони. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си също носи повишен риск от тромбоемболия.

## 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на БРАВЕЛ при хора.

Въпреки, че няма клиничен опит, се очаква едновременното използване на БРАВЕЛ и кломифен цитрат да усили ефекта върху фоликулите. Когато се използва агонист на GnRH за потискане на хипофизата е необходима по-висока доза на БРАВЕЛ, за да се постигне задоволителен ефект върху фоликулите.

## 4.6. Бременност и кърмене

БРАВЕЛ е противопоказан при жени, които са бременни или кърмят (виж раздел 4.3.).

Досега няма данни за тератогенен риск, когато гонадотропни хормони са използвани в клинични условия за контролирана овариална хиперстимулация. Данните от проучвания при бременност са недостатъчни. Проучвания върху експериментални животни не показаха тератогенни ефекти (виж раздел 5.3.).

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

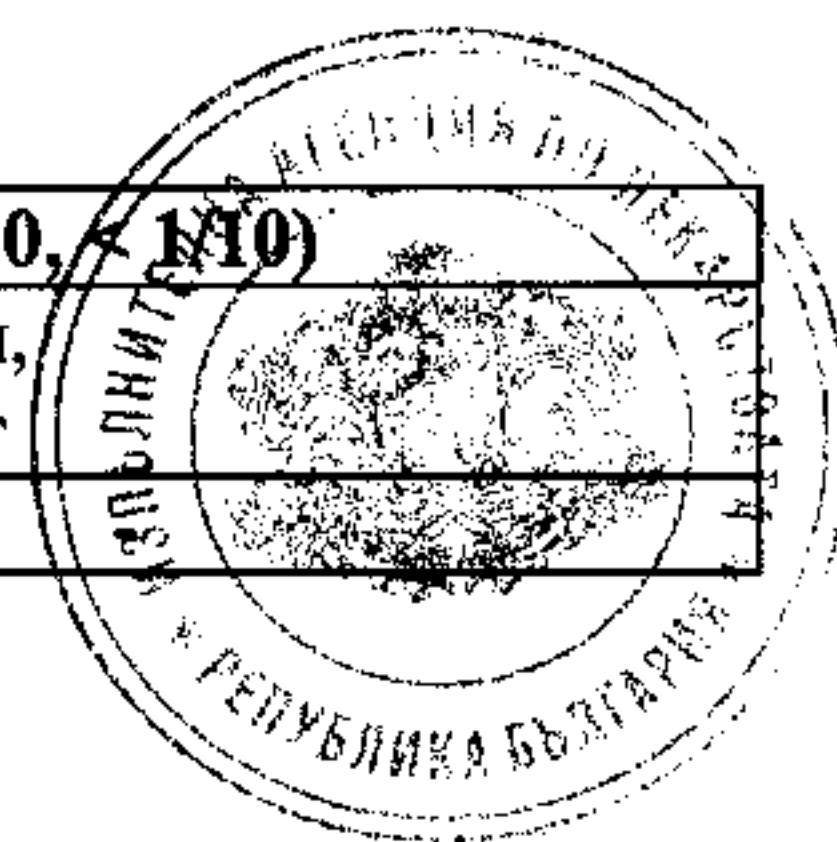
Не са провеждани проучвания върху ефектите по отношение способността за шофиране и работа с машини. Малко вероятно е обаче БРАВЕЛ да има влияние върху способността на пациентка да шофира и работи с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

При клиничните изпитвания най-често наблюдаваните нежелани реакции по време на лечение с БРАВЕЛ са главоболие и болки в корема, наблюдавани при 10% от пациентките, следвани от гадене, вагинални кръвоизливи, синдром на овариална хиперстимулация и подуване на корема, наблюдавани при 5 до 9% от пациентките.

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции, наблюдавани при повече от 1% от пациентките, лекувани с БРАВЕЛ при клиничните изпитвания съобразно орган-клас и честота.

Орган Клас	Много чести ( $>1/10$ )	Чести ( $>1/100, < 1/10$ )
Инфекции и инфестации	-	Уроинфекции, назофарингит
Нарушения на нервната	Главоболие	



система		
Съдови нарушения	-	Топли вълни
Стомашно-чревни нарушения	Болки в корема	Гадене, повръщане, подуване на корема, стомашен дискомфорт, диария, запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	-	Кожни обриви
Нарушения на мускуло-скелетната и съединителната тъкан	-	Мускулни спазми
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези	-	Вагинални кръвоизливи, синдром на овариална хиперстимулация, болки в тазовата област, болезненост в гърдите, вагинална секреция
Общи нарушения и нарушения в мястото на прилагане	-	Болка, реакции и болка в мястото на инжектиране(зачервяване, натъртване, подуване и/или сърбеж)

Като усложнения на синдрома на овариална хиперстимулация могат да се наблюдават случаи на венозна тромбоемболия и торзия на яйчниците.

При използването на препарати от гонадотропни хормони са били наблюдавани локални или генерализирани алергични реакции и реакции на свръхчувствителност от забавен тип.

Повторното използване на БРАВЕЛ не е било изследвано при клиничните изпитвания.

#### 4.9. Предозиране

Ефектите на предозиране не са известни, но въпреки това би могло да се наблюдава синдром на овариална хиперстимулация (виж раздел 4.4.).

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Гонадотропни хормони  
АТС код: G03G A04

БРАВЕЛ съдържа високо пречистен препарат на уринарен ФСХ, извлечен от урината на жени в менопауза. ФСХ стимулира растежа и развитието на фоликулите в яйчниците, както и продукцията на полови хормони при жени, които нямат първична овариална недостатъчност.

Съставът на изоформите на високо пречистения ФСХ в БРАВЕЛ представлява повече основни изоформи, отколкото други урофолитропинови препарати и е сходен на този, наблюдаван при рекомбинантните препарати на ФСХ. Съобразно данните от клинични проучвания, фармакодинамичните ефекти, свързани с лечението с БРАВЕЛ, не се различават от тези, свързани с рекомбинантния ФСХ, при еднакъв път на въвеждане. След подкожно прилагане на БРАВЕЛ и рекомбинантен ФСХ, без различия в общата доза на ФСХ или продължителността на лечение, са установени еднакъв фоликуларен ефект, максимални нива на естрадиол, брой отделени незрели яйцеклетки и брой на узрелите яйцеклетки.

Лечението с БРАВЕЛ обикновено се последва от прилагане на hCG за предизвикване на окончателно узряване на фоликулите и овулация.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства



След подкожното прилагане на еднократни дози БРАВЕЛ, максимални концентрации на ФСХ се достигат в течение на 21 часа. Състояние на равновесие бе наблюдавано след 4 до 5 дни. След 7 дни на повторно прилагане, максималните концентрации на ФСХ бяха достигнати 10 часа след инжектирането.

След подкожно прилагане на еднократни дози БРАВЕЛ, времето на полуелиминиране на ФСХ бе средно 41 часа. След 7 дни на повторно прилагане, времето на полуелиминиране бе средно 30 часа при подкожен път на въвеждане.

След 7 дни на дозиране с БРАВЕЛ подкожно,  $C_{max}$  на ФСХ бе 11,1 IU/L и равновесното състояние на ФСХ и площта под кривата (AUC) бе 235 IU/L/h.

Фармакокинетиката на БРАВЕЛ при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е била изследвана.

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

Предклиничните данни не показаха специален риск при пациентки въз основа на общоприетите проучвания на сърдечно-съдовата фармакология за безопасност, остра и кумулативна токсичност и изследвания за локална поносимост.

Увреждане на фертилитета бе наблюдавано при плъхове, които бяха третирани продължително време с високи дози рекомбинантен фолитропин. Проучвания за кумулативна токсичност при плъхове и кучета показват, че високи дози на БРАВЕЛ могат да увредят фертилитета в резултат на фоликуларна атрезия и кисти на яйчниците.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### **Прах:**

Лактоза монохидрат, Полисорбат 20, Динатриев фосфат хептахидрат, Фосфорна киселина, Вода за инжекции

#### **Разтворител:**

Натриев хлорид, Хлороводородна киселина, Вода за инжекции

### **6.2. Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

### **6.3. Срок на годност**

2 години.

Да се използва веднага след разтваряне.

### **6.4. Специални предпазни мерки за съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, с оглед да се предпази от светлина.

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

#### **Прах:**



Прахът за приготвяне на инжекционен разтвор се доставя в еднодозов безцветен стъклен флакон тип I от 2 ml с бромобутилова гумена запушалка, затворена с алуминиева/полипропиленова капачка.

**Разтворител:**

Разтворителят за приготвяне на инжекционен разтвор се доставя в еднодозова безцветна стъклена ампула тип I от 1 ml.

БРАВЕЛ се доставя в следните видове опаковки:

- 5 флакона с прах + 5 ампули с разтворител
- 10 флакона с прах + 10 ампули с разтворител

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6. Специални предпазни мерки при приготвяне**

БРАВЕЛ трябва да се разтваря само с приложения разтворител преди употреба.

Прикрепете иглата за разтваряне към спринцовката. Изтеглете цялото съдържание от ампулата с разтворител и инжектирайте цялото количество във флакона съдържащ праха. Прахът трябва да се разтвори за 2 минути, до получаване на бистър разтвор. Ако това не стане завъртете флакона внимателно между ръцете си, докато разтвора се избистри. Енергичното разклащане трябва да се избягва.

След разтваряне, разтворът може да се смеси с менотропина (hMG) на Ferring – МЕНОПУР прах за приготвяне на инжекционен разтвор преди прилагане. Проучванията показват, че едновременното приемане на БРАВЕЛ и МЕНОПУР не променят значително очакваната биоактивност.

Ако е необходимо разтворът може да бъде изтеглен отново в спринцовката, за да се внесе в следващия флакон с прах, докато се приготви предписаната доза.

До 6 флакона с прах (450 IU) могат да бъдат разтворени с една ампула разтворител.

Когато се постигне предписаната доза изтеглете смесения разтвор от флакона в спринцовката, сменете иглата за изтегляне с подкожна игла и го приложете веднага.

Разтворът не трябва да се използва, ако съдържа частици или ако не е бистър.

БРАВЕЛ трябва да се приложи веднага след разтваряне.

Неизползваното количество от продукта или отпадъчният материал трябва да се изхвърли съгласно местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ferring GmbH,  
Wttland 11, D-24109, Kiel,  
Германия

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20080018

**9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ/ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА**

31.01.2008

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

04/2009

