

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRAVELLE 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 82,5 UI de hormona folículo estimulante urinaria de alta pureza (FSH), urofolitropina. Cuando se reconstituye con el disolvente proporcionado, cada vial libera 75 UI de FSH.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Apariencia del polvo: Liofilizado, masa apelmazada blanca a grisácea.

Apariencia del disolvente: Solución transparente incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

BRAVELLE está indicado para el tratamiento de esterilidad en mujeres en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en técnicas de reproducción asistida (TRA) (p.ej. fecundación *in vitro*/ transferencia embrionaria (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

#### 4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento de BRAVELLE se iniciará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

##### Posología

Hay gran cantidad de variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas. Esto hace que sea imposible establecer una pauta uniforme de administración. Por lo tanto, la dosis deberá ajustarse individualmente dependiendo de la respuesta ovárica. Esto requiere la monitorización de la respuesta ovárica sólo por ecografía o preferiblemente en combinación con determinaciones de los niveles de estradiol. BRAVELLE puede administrarse sólo o en combinación con agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para hiperestimulación ovárica controlada. No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de BRAVELLE en combinación con antagonistas de GnRH en esta indicación. Las recomendaciones sobre dosificación y duración del tratamiento pueden cambiarse dependiendo del protocolo de tratamiento que se utilice.

La experiencia en los estudios clínicos con BRAVELLE está basada en un ciclo de tratamiento en ambas indicaciones.

### **Mujeres con anovulación (incluyendo SOPQ):**

El objetivo del tratamiento con BRAVELLE es desarrollar un único folículo de Graaf maduro desde el que el ovocito se liberará después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con BRAVELLE comenzará dentro de los 7 días iniciales del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de BRAVELLE es 75 UI diarias, que deberá mantenerse durante al menos 7 días. Basados en la monitorización clínica (incluyendo sólo ecografía ovárica, o en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) la dosis posterior se ajustará de acuerdo a la respuesta individual de la paciente. Los ajustes en las dosis deberán realizarse con una frecuencia de una vez cada 7 días. El incremento de dosis recomendado es de 37,5 UI por ajuste y no deberá exceder 75 UI. La dosis máxima diaria no deberá ser mayor de 225 UI. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, se deberá abandonar el ciclo.

Cuando se obtenga una respuesta óptima se administrará una inyección única de 5.000 a 10.000 UI hCG al día siguiente de la última dosis de BRAVELLE. Se recomienda a la paciente tener coitos el mismo día y el día siguiente a la administración de hCG. Se puede realizar inseminación intrauterina alternativamente. Se deberá seguir a las pacientes muy de cerca durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG. Si se obtuviera una respuesta excesiva al tratamiento con BRAVELLE se deberá retirar y aplazar o cancelar la administración de hCG (ver sección 4.4) y la paciente usará un método anticonceptivo de barrera o se abstendrá de tener coitos hasta que comience el siguiente ciclo menstrual.

### **Mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo folicular múltiple en técnicas de reproducción asistida (TRA):**

De acuerdo con los ensayos clínicos de BRAVELLE que conllevan supresión con agonistas de GnRH, el tratamiento con BRAVELLE deberá comenzar aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento agonista. La dosis inicial recomendada de BRAVELLE es 150-225 UI diariamente durante al menos los 5 primeros días de tratamiento. Basados en la monitorización clínica (incluyendo sólo ecografía ovárica o en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) las dosis posteriores se deberán ajustar de acuerdo a la respuesta individual de la paciente, y no deberán exceder 150 UI por ajuste. La dosis máxima diaria administrada no deberá ser mayor de 450 UI y en la mayoría de los casos no se recomienda la dosis durante más de 12 días.

En protocolos que no conllevan supresión, el tratamiento con BRAVELLE deberá comenzar el día 2 ó 3 del ciclo menstrual. Se recomienda usar los intervalos y régimen de dosis de administración sugeridos anteriormente para los protocolos bajo supresión con agonistas de GnRH.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se administrará una inyección única de hasta 10.000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final previamente a la recuperación de los ovocitos. Se debe seguir un estrecho control de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG. Si se obtiene una respuesta excesiva al BRAVELLE el tratamiento deberá detenerse y cancelar la administración de hCG (ver sección 4.4), y las pacientes usarán métodos anticonceptivos de barrera o se abstendrán de tener coitos hasta el comienzo del próximo ciclo menstrual.

### *Población pediátrica*

El uso de BRAVELLE en la población pediátrica no es relevante.

#### Método de administración

BRAVELLE se administra por vía subcutánea (SC) tras la reconstitución con el disolvente proporcionado. Se deberá reconstituir el polvo inmediatamente antes de su uso. Para evitar inyecciones de grandes volúmenes pueden disolverse hasta 6 viales del polvo en el disolvente proporcionado. La solución no deberá usarse si contiene partículas o si no está transparente.

Apariencia de la solución reconstituida: solución transparente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

BRAVELLE está contraindicado en mujeres con:

- tumores en el área hipotálamo-hipofisaria
- tumor en los ovarios, útero o mamas
- embarazo y lactancia
- hemorragia ginecológica de causa desconocida
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En las siguientes situaciones el resultado del tratamiento raramente es favorable, y por lo tanto BRAVELLE no deberá administrarse:

- fallo ovárico primario
- quistes ováricos o aumento de los ovarios no provocados por el síndrome del ovario poliquístico
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- miomas uterinos incompatibles con el embarazo

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

BRAVELLE es una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas de moderadas a graves, y sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un médico especialista en fertilidad.

El tratamiento con gonadotropinas requiere un cierto tiempo de dedicación a los médicos y profesionales de la salud, al igual que la disponibilidad de equipos de monitorización apropiados. En mujeres, el uso seguro y eficaz de BRAVELLE requiere la monitorización de la respuesta ovárica con ecografía, solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico, regularmente. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes en la respuesta a la administración de FSH, con una respuesta pobre a la FSH en algunos pacientes. Se utilizará la dosis eficaz mínima en relación al objetivo del tratamiento.

No se ha investigado la exposición repetida a BRAVELLE en los ensayos clínicos.

La primera inyección de BRAVELLE debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes de comenzar el tratamiento, debe valorarse la infertilidad de las parejas, así como las posibles contraindicaciones para el embarazo. En particular, en las pacientes debe descartarse: hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la hipófisis o del hipotálamo, y dar el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes en tratamiento de estimulación del crecimiento folicular, bien por infertilidad debida a ciclos anovuladores o bien dentro de técnicas de reproducción asistida, pueden presentar un agrandamiento de los ovarios o desarrollar una hiperestimulación. El cumplimiento de las recomendaciones de BRAVELLE en cuanto a posología y pauta de administración, así como una monitorización adecuada durante el seguimiento, disminuirán la incidencia de dichos acontecimientos.

La interpretación correcta e inmediata de los índices de desarrollo del folículo y maduración requiere un médico con experiencia en la interpretación de los resultados de estos controles.

### Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

El SHO es una alteración clínica diferente del agrandamiento ovárico no complicado. El SHO es un síndrome que puede manifestarse según diferentes grados de importancia o gravedad. Se produce un marcado compromiso local debido al agrandamiento del ovario, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, el cual puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica.

Se puede observar la sintomatología siguiente en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento severo del ovario, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La exploración clínica puede revelarnos hipovolemia, hemoconcentración, trastornos hidroelectrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax, distress respiratorio agudo y episodios tromboembólicos.

La respuesta excesiva del ovario al tratamiento con gonadotropinas puede dar lugar a veces a un SHO cuando se administre hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica no controlada es prudente interrumpir la administración de hCG y advertir a la paciente que debe utilizar algún método barrera o no tener relaciones sexuales durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (desde las 24 primeras horas a varios días) para llegar a instaurarse como un cuadro médico serio. Las pacientes deben permanecer en observación al menos durante dos semanas después de la administración de la hCG.

El cumplimiento de las recomendaciones de BRAVELLE en cuanto a dosis, pauta de administración y monitorización del tratamiento disminuirá la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple (ver apartados 4.2 y 4.8). En TRA, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO puede ser más grave y más intenso si la paciente consigue el embarazo. Con mayor frecuencia, el SHO sucede después de interrumpir el tratamiento hormonal y alcanza su máximo alrededor de 7 a 10 días después de dicho cese. Normalmente, el SHO se resuelve espontáneamente con el inicio de una menstruación.

Si el SHO es grave, el tratamiento con gonadotropinas debería interrumpirse, hospitalizar a la paciente y administrar el tratamiento específico para esta patología.

Este síndrome tiene una mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

### Embarazo múltiple

El embarazo múltiple, especialmente el de alto grado, conlleva un incremento en el riesgo de acontecimientos adversos maternos y perinatales.

En pacientes bajo tratamiento de inducción de ovulación con gonadotropinas, la incidencia de embarazos múltiples se incrementa con respecto a la concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son gemelares. Para disminuir el riesgo de embarazo múltiple, es necesaria una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

En pacientes sometidas a TRA el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente.

La paciente debería ser advertida del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

#### Pérdida de embarazo

La incidencia de pérdida de embarazo por aborto es más alta en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para inducción de la ovulación o TRA que en la población normal.

#### Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubéutica tienen riesgo de embarazo ectópico, si el embarazo se consigue espontáneamente o con tratamientos de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico después de FIV se sitúa alrededor del 2 al 5%, comparada con el 1 al 1,5 % de la población general.

#### Neoplasias del aparato reproductor

Se han notificado neoplasias de los ovarios o de otras zonas del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a tratamientos de infertilidad con diferentes regímenes terapéuticos. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

#### Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alta que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto puede ser debido a diferencias en las características parenterales (edad materna, características del semen, etc.) y también a los embarazos múltiples.

#### Procesos tromboembólicos

Mujeres con factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica tales como historia personal o familiar, obesidad severa (Índice de Masa Corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) o trombofilia, pueden tener un mayor riesgo de efectos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser evaluados frente a los riesgos. Debería tenerse en cuenta, que el embarazo por si mismo también conlleva un incremento de riesgo de los procesos tromboembólicos.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Aunque no hay experiencia clínica, se espera que el uso concomitante de BRAVELLE y citrato de clomifeno pueda mejorar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de GnRH para desensibilizar la hipófisis, puede ser necesaria una mayor dosis de BRAVELLE para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

En ningún caso se puede utilizar BRAVELLE para tratar mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Hasta el momento no se ha descrito ningún riesgo de teratogenicidad cuando se usaron clínicamente gonadotropinas para la hiperestimulación ovárica controlada. Los datos de exposición en mujeres embarazadas son insuficientes. Experimentos en animales no revelaron efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, es muy raro que BRAVELLE afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en el tratamiento de BRAVELLE en los ensayos clínicos son dolor de cabeza y dolor abdominal, ambos observados en el 10 % de las pacientes, seguido de náusea, hemorragia vaginal, SHO y distensión abdominal cada uno observándose en 5 a 9 % de las pacientes.

A continuación se incluyen en la tabla las reacciones adversas que ocurren en más del 1% de las pacientes tratadas con BRAVELLE en los ensayos clínicos, de acuerdo a la clasificación de órganos y a su frecuencia.

Clasificación de órganos	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, < 1/10)
Infecciones e infestaciones	-	Infección del tracto urinario, nasofaringitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	-
Trastornos vasculares		Rubor
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Náusea, vómito, plenitud abdominal, molestia abdominal, diarrea, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Calambres musculares
Trastornos del aparato	-	Hemorragia vaginal, SHO, dolor

reproductor y de la mama		pélvico, tensión mamaria, incremento de la secreción vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	Dolor, dolor y reacción en el lugar de inyección (enrojecimiento, contusión, hinchazón y/o irritación).

Como complicación de SHO pueden tener lugar, eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica.

Se han observado alergias, y reacciones en la piel locales o generalizadas e hipersensibilidad de tipo retardado con el uso de preparaciones de gonadotropinas.

No se ha investigado la exposición repetida a BRAVELLE en los ensayos clínicos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### 4.9. Sobredosis

No se conocen los efectos de una sobredosificación, sin embargo puede tener lugar el síndrome de hiperestimulación ovárica. (Ver sección 4.4)

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Gonadotropinas  
Código ATC: G03G A04

BRAVELLE contiene una preparación de alta pureza de FSH urinaria extraída de la orina de mujeres postmenopáusicas. La FSH estimula el crecimiento folicular ovárico y desarrolla también la producción de esteroides gonadales en mujeres que no tienen fallo ovárico primario.

La composición isofórmica de la FSH de alta pureza en BRAVELLE muestra más isoformas básicas que otras preparaciones de urofolitropina, y es similar a las observadas para preparaciones de FSH recombinante. De acuerdo con los datos de los ensayos clínicos, las respuestas farmacodinámicas asociadas con el tratamiento de BRAVELLE no difieren de aquellas asociadas con FSH recombinante cuando se administran por la misma vía. Después de una administración SC, se ha observado la misma respuesta folicular, niveles de los picos de estradiol, número de ovocitos recuperados y número de ovocitos maduros con BRAVELLE y FSH recombinante, sin diferencias en la dosis total de FSH o duración de tratamiento.

El tratamiento con BRAVELLE suele ser seguido de la administración de hCG para inducir la maduración final del folículo y la ovulación.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Siguiendo dosis únicas de BRAVELLE administrado SC se alcanzaron concentraciones máximas de FSH tras 21 horas. Se observó el estado estacionario tras 4 a 5 días. Después de 7 días de administración repetida, se lograron concentraciones máximas de FSH aproximadamente 10 horas después de la inyección.

Siguiendo dosis únicas de administración SC de BRAVELLE, la vida media de eliminación de FSH fue 41 horas. Después de 7 días de administración repetida, la vida media de eliminación de FSH fue 30 horas para la vía SC.

Tras 7 días de administración con BRAVELLE SC, la  $C_{max}$  de FSH fue 11,1 UI/L y el estado estacionario del AUC de FSH fue 235 UI/L\*h.

No se han investigado las farmacocinéticas de BRAVELLE en pacientes con fallo renal o hepático.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología sobre seguridad cardiovascular, toxicidad a dosis única y repetida, y tolerancia local no revelan un riesgo especial para humanos.

Se observó daño en la fertilidad en ratas que fueron tratadas con dosis altas de folitropina recombinante durante un tiempo prolongado. Estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros han demostrado que dosis altas de BRAVELLE tienen el potencial de dificultar la fertilidad debido a atresia folicular y quistes en los ovarios.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Polvo liofilizado:

Lactosa monohidrato

Polisorbato 20

Fosfato sódico dibásico heptahidratado (para ajuste de pH)

Ácido fosfórico (para ajuste de pH)

Agua para inyección.

#### Disolvente:

Cloruro sódico

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

Agua para inyección.

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.



Tras la reconstitución: usar inmediatamente.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a una temperatura superior a 25 ° C. No congelar. Almacenar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

##### **Polvo liofilizado:**

El polvo para solución inyectable se acondiciona en un vial de vidrio tipo I, de 2 ml, incoloro, unidosis, con un tapón de goma de bromobutilo con una cápsula de aluminio/polipropano.

##### **Disolvente:**

El disolvente para solución inyectable se acondiciona en una ampolla de vidrio tipo I incolora unidosis de 1 ml.

BRAVELLE se proporciona en los siguientes formatos:

5 viales de polvo + 5 ampollas de disolvente

10 viales de polvo + 10 ampollas de disolvente

5 viales de polvo + 5 ampollas de disolvente

5 jeringas con agujas para la disolución del polvo, 5 agujas de inyección,

5 esponjas desechables con alcohol

10 viales de polvo + 10 ampollas de disolvente

10 jeringas con agujas para la disolución del polvo, 10 agujas de inyección,

10 esponjas desechables con alcohol

30 viales de polvo + 30 ampollas de disolvente

15 jeringas con agujas para la disolución del polvo, 15 agujas de inyección,

15 esponjas desechables con alcohol

No todas las presentaciones están comercializadas.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

BRAVELLE se debe reconstituir sólo con el disolvente proporcionado antes de su empleo.

Ajustar la aguja de reconstitución a la jeringa. Retirar todo el contenido de la ampolla con el disolvente e inyectar el contenido total en el vial que contiene el polvo. El polvo se disolverá en 2 minutos a una solución transparente. Si no, frotar el vial suavemente entre las manos hasta que la solución sea transparente. Se debe evitar agitar vigorosamente.

Después de reconstituirlo, la solución puede mezclarse con menotropina de Ferring (HP-hMG) MENOPUR polvo para solución inyectable antes de la administración. Los estudios han demostrado que la coadministración de BRAVELLE Y MENOPUR no altera significativamente la bioactividad esperada.

Si fuese necesario, la solución puede sacarse de nuevo en la jeringa para transferirla al siguiente vial con polvo hasta alcanzar la dosis prescrita. Se pueden disolver hasta seis viales de polvo (450 UI) en una ampolla de disolvente.

Cuando se alcance la dosis prescrita, sacar la solución mezclada del vial a la jeringa, cambiar la aguja hipodérmica y administrar inmediatamente.

No se debe utilizar la solución si contiene partículas o si no está transparente.

Se debe administrar BRAVELLE inmediatamente después de la reconstitución. Cualquier producto sin utilizar o material sobrante se deberá eliminar de acuerdo a los requerimientos locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

FERRING, S.A.U.

C/ Orense 4 – 7º derecha

28020 Madrid

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

67.122

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

**Fecha de la primera autorización:** 13 de octubre de 2005;

**Fecha de la última renovación:** marzo 2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2016