

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bravelle 75 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een injectieflacon met poeder bevat 82,5 Internationale Eenheden (IE) hooggezuiverd urinair follikel stimulerend hormoon (FSH), urofollitropine. Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel levert een injectieflacon 75 IE FSH activiteit.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Uiterlijk poeder: gevriesdroogde, witte tot bijna witte gestolde massa.

Uiterlijk oplosmiddel: heldere, kleurloze vloeistof.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Bravelle is bestemd voor de behandeling van infertiliteit bij de vrouw in de volgende klinische gevallen:

Anovulatie (inclusief polycysteus ovarium syndroom (PCOS)) bij vrouwen die niet hebben gereageerd op behandeling met clomifeencitraat.

Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie om meervoudige follikelgroei te induceren bij kunstmatige voortplantingstechnieken (zoals *in vitro* fertilisatie/embryo transfer (IVF/ET), “gamete intra-fallopian transfer” (GIFT) en intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI)).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Bravelle moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van fertiliteitproblemen.

#### *Wijze van toediening*

Bravelle is bedoeld voor subcutane (SC) injectie na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel. Het poeder moet worden gereconstitueerd direct voor gebruik. Om injectie van grote volumes te vermijden kunnen tot 6 injectieflacons worden opgelost in het oplosmiddel. De oplossing dient niet te worden gebruikt indien deze deeltjes bevat of niet helder is.

Uiterlijk van de klaargemaakte oplossing: heldere oplossing

#### *Dosering*

Er bestaan grote inter- en intra-individuele variaties in de respons van de ovaria op exogene gonadotrofines. Daarom is het onmogelijk een uniform doseerschema vast te stellen. De

dosering moet dus individueel worden aangepast afhankelijk van de respons van de ovaria. Dit vereist controle van de respons van de ovaria met echografie of bij voorkeur in combinatie met bepaling van de oestradiolspiegels. Bravelle kan alleen worden gebruikt of in combinatie met een GnRH agonist of antagonist. Er is geen ervaring in klinische studies met het gebruik van Bravelle in combinatie met GnRH antagonisten. Aanbevelingen over de dosering en duur van de behandeling kunnen veranderen afhankelijk van het gebruikte protocol.

*Vrouwen met anovulatie (inclusief PCOS):*

Het doel van de behandeling met Bravelle is om een enkele Graafse follikel te ontwikkelen, waaruit de oöcyt zal worden vrijgemaakt na de toediening van humaan choriongonadotrofine (hCG).

De behandeling met Bravelle dient te worden gestart in de eerste 7 dagen van de menstruele cyclus. De aanbevolen startdosis is 75 IE per dag, dat minimaal 7 dagen moet worden toegepast. De vervolgdosis moet worden vastgesteld in overeenstemming met de individuele respons van de patiënt, gebaseerd op klinische controle (inclusief ovariumechografie alleen of in combinatie met bepaling van de oestradiolspiegels). Wijziging van de dosis mag niet vaker dan iedere 7 dagen worden gemaakt. De aanbevolen dosisverhoging is 37,5 IE en mag niet groter zijn dan 75 IE. De maximale dagelijkse dosis mag niet groter zijn dan 225 IE. Indien een patiënt onvoldoende respons vertoont na 4 weken behandeling, moet de cyclus worden afgebroken. Wanneer een optimale respons is verkregen, dient 1 dag na de laatste dosis Bravelle een enkele injectie van 5.000 tot 10.000 IE hCG te worden gegeven. De patiënt wordt aanbevolen coïtus te hebben die dag en de dag volgend op de hCG toediening. Als alternatief kan intra-uteriene inseminatie worden uitgevoerd. Patiënten moeten gedurende minstens 2 weken na hCG toediening nauwkeurig gecontroleerd te worden. Indien een overmatige respons op Bravelle is verkregen moet de behandeling worden afgebroken en hCG worden onthouden (zie ook rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en de patiënt moet een contraceptieve barrièremethode toepassen of zich onthouden van coïtus tot de volgende menstruatie is begonnen.

*Vrouwen die gecontroleerde ovariumhyperstimulatie ondergaan voor meervoudige follikelontwikkeling bij geassisteerde voortplantingstechnieken*

In overeenstemming met de klinische studies met Bravelle waarin downregulatie met GnRH agonisten werd toegepast, dient de behandeling met Bravelle ongeveer 2 weken na aanvang van de agonist behandeling te worden gestart. De aanbevolen startdosis van Bravelle is 150-225 IE per dag gedurende tenminste de eerste 5 dagen van de behandeling. De vervolgdosis moet worden vastgesteld in overeenstemming met de individuele respons van de patiënt, gebaseerd op klinische controle (inclusief ovariumechografie alleen of in combinatie met bepaling van de oestradiolspiegels), en de dosiswijziging mag niet groter zijn dan 150 IE per aanpassing. De maximale dagelijkse dosis mag niet groter zijn dan 450 IE en in de meeste gevallen wordt toediening langer dan 12 dagen niet aanbevolen.

In protocollen zonder downregulatie dient de behandeling te worden gestart op dag 2 of 3 van de menstruele cyclus. Het wordt aanbevolen om het doseerschema te gebruiken zoals hierboven beschreven voor protocollen met downregulatie met GnRH agonisten.

Wanneer een optimale respons is verkregen, dient een enkele injectie tot 10.000 IE hCG te worden toegediend om finale follikelrijping te induceren ter voorbereiding op de punctie. Patiënten dienen tenminste 2 weken na hCG toediening nauwkeurig gecontroleerd te worden. Indien een overmatige respons op Bravelle is verkregen, moet de behandeling worden afgebroken en hCG worden onthouden (zie ook rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Bovendien dient de patiënte een niet-medicinaal contraceptivum te gebruiken of zich van geslachtsgemeenschap te onthouden tot de volgende menstruatie is begonnen.

### 4.3 Contra-indicaties

Bravelle is gecontra-indiceerd bij vrouwen die:

- lijden aan tumoren van de hypofyse of hypothalamus
- lijden aan carcinomen van de ovaria, uterus of mammae
- zwanger zijn of borstvoeding geven
- gynaecologische haemorrhagie van onbekende etiologie
- overgevoeligheid voor het actief bestanddeel of voor één van de hulpstoffen

In de volgende gevallen is een positief behandelingsresultaat onwaarschijnlijk en daarom dient Bravelle niet te worden toegepast bij:

- primair ovariumfalen
- ovariumcysten of vergrote ovaria die niet het gevolg zijn van PCOS
- malformatie van de geslachtsorganen niet verenigbaar met zwangerschap
- fibroïde tumoren van de uterus niet verenigbaar met zwangerschap

### 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bravelle is een sterk werkzaam gonadotrofine dat in staat is om milde tot ernstige bijwerkingen te veroorzaken, en dient alleen te worden toegepast door artsen die bekend zijn met infertiliteitsproblemen en de behandeling.

Gonadotrofine behandeling vereist beschikbaarheid van de artsen en ondersteunend personeel, evenals de beschikbaarheid van geschikte controlevoorzieningen. Een veilig en effectief gebruik van Bravelle vereist bij vrouwen een regelmatige controle van de ovariumrespons met alleen echografie of bij voorkeur in combinatie met bepaling van de oestradiol spiegels. Er bestaat enige mate van interpatiënt variabiliteit van de respons op FSH gebruik, waarbij sommige patiënten minder goed reageren. De laagste effectieve dosis in relatie tot het behandelingsdoel moet worden toegepast.

*Herhaalde blootstelling aan Bravelle werd niet onderzocht tijdens klinische studies.*

De eerste injectie met Bravelle moet worden uitgevoerd onder directe medische supervisie.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet de infertiliteit van het paar worden vastgesteld als zijnde geschikt en eventuele contra-indicaties voor een zwangerschap worden uitgesloten. Patiënten moeten in het bijzonder worden geëvalueerd in relatie tot hypothyroïdisme, bijnierschorsdeficiëntie, hyperprolactinemie en hypofyse- of hypothalamustumoren, en de geschikte specifieke behandeling die wordt gegeven.

Patiënten die stimulatie van de follikelgroei ondergaan, zowel in het kader van een behandeling voor anovulatoire infertiliteit als voor ART, kunnen vergroting van de ovaria of hyperstimulatie ontwikkelen. Het opvolgen van het aanbevolen doseerschema van Bravelle en nauwkeurige controle van de behandeling zal de incidentie van dergelijke gevallen minimaliseren. Acute interpretatie van de indices van follikelontwikkeling en –rijping vereisen dat de arts ervaren is in de interpretatie van de relevante uitslagen.

*Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)*

OHSS is een medische gebeurtenis, die afwijkt van een ongecompliceerde vergroting van de ovaria. OHSS is een syndroom dat zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat een uitgesproken vergroting van de ovaria, hoge spiegels van geslachtshormonen en een toename in de vasculaire permeabiliteit, die kan resulteren in een accumulatie van vocht in de peritoneale, pleurale en zelden in de pericardholtes.

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, abdominale uitzetting, ernstige ovariumvergroting, gewichtstoename, dyspnoe, oligurie en gastrointestinale symptomen, waaronder misselijkheid, braken en diarree. Een klinische beschouwing kan hypovolemie, hemoconcentratie, elektrolytverstoringen, ascites, haemoperitoneum, pleurale effusie, hydrothorax, acuut pulmonaire nood en trombo-embolische gebeurtenissen weergeven.

Overmatige respons van de ovaria op de gonadotrofine behandeling geeft zelden aanleiding tot OHSS, tenzij hCG wordt toegediend om ovulatie op te wekken. Voorzichtigheidshalve zal in gevallen van ovariële hyperstimulatie geen hCG worden toegediend, en de patiënt worden geadviseerd om tenminste 4 dagen geen coïtus te hebben of om een barrière anticonceptiemiddel toe te passen. OHSS kan snel verergeren (binnen 24 uur tot een paar dagen) en een ernstige medische voorval worden. Patiënten moeten daarom tenminste twee weken na de hCG behandeling worden gecontroleerd.

Het opvolgen van het aanbevolen doseerschema van Bravelle en een nauwkeurige controle van de behandeling zal de incidentie van ovariële hyperstimulatie en meerling-zwangerschap minimaliseren (zie ook rubrieken 4.2 en 4.8). Punctie van alle follikels voor ovulatie bij kunstmatige voortplantingstechnieken kan de kans op het optreden van hyperstimulatie verkleinen.

OHSS kan ernstiger zijn en langer aanhouden in geval van zwangerschap. OHSS treedt veelal op nadat de hormonale behandeling is gestopt en bereikt zijn maximum ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Normaal gezien zal OHSS spontaan verdwijnen met het optreden van de menstruatie.

Indien een ernstige OHSS optreedt, dient de gonadotrofine behandeling te worden stopgezet in het geval deze nog gaande was. De patiënt moet worden opgenomen in het ziekenhuis en specifieke behandeling voor OHSS moet worden gestart.

Dit syndroom treedt met een grotere incidentie op bij patiënten met polycystisch ovarium syndroom.

### *Meerlingzwangerschap*

Meerlingzwangerschap, vooral de hoge orde, brengt een vergroot risico op ongewenste maternale en perinatale effecten met zich mee.

Bij patiënten die ovulatie-inductie ondergaan met gonadotrofines, is de incidentie van meerlingzwangerschappen vergroot in vergelijking tot natuurlijke conceptie. De meerderheid van de meerlingzwangerschappen zijn tweelingen. Om het risico op meerling zwangerschap te minimaliseren, wordt een nauwkeurige controle van de ovariumrespons aanbevolen.

Bij patiënten die een kunstmatige voortplantingstechniek procedure ondergaan, is het risico op meerling zwangerschap hoofdzakelijk gerelateerd aan het aantal en de kwaliteit van de embryo's die teruggeplaatst worden, en de leeftijd van de patiënt.

De patiënt moet voor aanvang van de behandeling worden ingelicht over het potentiële risico op een meerling.

### *Zwangerschapsverloop*

De incidentie van een miskraam of abortus is groter dan normaal bij patiënten die stimulatie van de follikelgroei ondergaan in het kader van ovulatie-inductie of kunstmatige voortplantingstechnieken.

### *Ectopische zwangerschap*

Vrouwen met een voorgeschiedenis van eileideraandoening hebben een groter risico op een ectopische zwangerschap, zowel bij een spontane conceptie als bij een fertiliteitbehandeling. De prevalentie van een ectopische zwangerschap na IVF wordt gerapporteerd als zijnde 2 % tot 5%, in vergelijking met 1% tot 1,5% bij de normale populatie.

### *Neoplasma van voortplantingsorganen*

Er bestaan meldingen van neoplasma van het ovarium en andere voortplantingsorganen, zowel benigne als maligne, bij vrouwen die meerdere geneesmiddelen hebben gebruikt voor de behandeling van infertiliteit. Het is nog niet vastgesteld of de behandeling met gonadotrofines het van nature voorkomende risico op deze tumoren bij infertiele vrouwen vergroot.

### *Congenitale afwijkingen*

De prevalentie van congenitale afwijkingen na kunstmatige voortplantingstechnieken kan enigszins groter zijn dan na een spontane conceptie. Het wordt verondersteld dat dit te wijten is aan verschillen in de eigenschappen van de ouders (zoals leeftijd van de moeder, spermatische eigenschappen) en meerlingzwangerschappen.

### *Trombo-embolische gebeurtenissen*

Vrouwen met algemeen bekende risicofactoren op trombo-embolische gebeurtenissen, zoals een persoonlijke of een familiale geschiedenis, ernstige obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m<sup>2</sup>) of trombofilie kunnen een verhoogd risico vertonen op veneuze of arteriële trombo-embolische gebeurtenissen tijdens of als een gevolg van een behandeling met gonadotrofines. Bij deze vrouwen moet het voordeel van een gonadotrofine toediening worden afgewogen tegenover de risico's. Het moet overigens worden vermeld dat een zwangerschap op zichzelf ook een vergroot risico geeft op trombo-embolische gebeurtenissen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies uitgevoerd met Bravelle bij mensen.

Het moet worden verwacht dat gelijktijdig gebruik van Bravelle met clomifeencitraat de follikelrespons zal versterken, hoewel er geen klinische ervaring bestaat. Als een GnRH agonist wordt gebruikt voor hypofyse desensitisatie, kan een grotere dosis Bravelle nodig zijn om een adequate follikelrespons te verkrijgen.

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Bravelle is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Tot op heden zijn er geen teratogene risico's gemeld wanneer gonadotrofines klinisch ingezet zijn voor gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over gebruik tijdens de zwangerschap. Dierproeven tonen geen teratogene effecten aan (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen studies uitgevoerd om de effecten op de rijvaardigheid en het bedienen van machines te testen. Het is echter onwaarschijnlijk dat Bravelle invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

De meest vaak gemelde bijwerkingen gedurende behandeling met Bravelle in klinische studies zijn hoofdpijn en buikpijn, beiden optredend bij 10% van de patiënten, gevolgd door misselijkheid, vaginale bloedingen, OHSS en opgezette buik, optredend bij 5-9% van de patiënten. Onderstaande tabel toont de bijwerkingen die optraden bij meer dan 1% van de patiënten die behandeld werden met Bravelle in klinische studies, gerangschikt naar orgaansysteem en frequentie.

Orgaansysteem	Zeer vaak (>1/10)	Vaak (>1/100, <1/10)
Infecties en parasitaire aandoeningen	-	Urineweginfecties, ontsteking van de neuskeelholte
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Hoofdpijn	-
Aandoeningen van de bloedvaten	-	Opvliegers
Aandoeningen van het maagdarmsstelsel	Buikpijn	Misselijkheid, braken, opgezette buik, buikklachten, diarree en obstipatie
Aandoeningen van huid of onderhuid	-	Uitslag
Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten	-	Spierkrampen
Voortplantingsstoornissen en aandoeningen van de geslachtsorganen en de borsten	-	Vaginale bloedingen, OHSS, bekkenpijn, gevoelige borsten, vaginale afscheiding
Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening	-	Pijn, pijn en reacties ter hoogte van de injectieplaats (roodheid, blauwe plekken, zwelling en/of jeuk)

Als complicatie van OHSS, kunnen veneuze trombo-embolische reacties en ovariumtorsie optreden.

Allergische, lokale of algemene huidreacties en uitgestelde-type overgevoeligheid zijn gerapporteerd bij het gebruik van gonadotrofine producten.

*Herhaalde blootstelling aan Bravelle werd niet onderzocht tijdens klinische studies.*

## 4.9 Overdosering

De effecten van een overdosis zijn niet bekend, desondanks kan ovarium hyperstimulatiesyndroom worden verwacht (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen voorzorgen bij gebruik).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: gonadotrofines  
ATC code: G03GA04

Bravelle bevat een hooggezuiverd preparaat van urinair FSH, dat wordt geëxtraheerd uit urine van post-menopauzale vrouwen. FSH stimuleert de follikelgroei en -ontwikkeling in de ovaria, evenals de productie van gonadale steroïden bij vrouwen die niet lijden aan primair ovariumfalen.

De isovorm samenstelling van het hooggezuiverd FSH in Bravelle vertoont meer basische isovormen dan andere urofollitropine-producten, en is vergelijkbaar met dat van recombinant FSH producten. Volgens de gegevens uit klinische studies, wijkt de farmacodynamische respons van de Bravelle behandeling niet af van die van recombinant FSH als het wordt toegediend via dezelfde toedieningsweg. Na subcutane toediening van Bravelle zijn een vergelijkbare follikelrespons, piek-oestradiolspiegels, oöcyt-aantallen en het aantal rijpe oöcyten waargenomen als met recombinant FSH, zonder verschillen in de totale FSH dosis of de duur van de behandeling.

De behandeling met Bravelle wordt veelal gevolgd door toediening van hCG om finale follikelrijping en ovulatie te induceren.

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

Na een enkele dosis subcutaan toegediend Bravelle werden maximum FSH concentraties bereikt binnen 21 uur. Steady-state werd bereikt na 4 tot 5 dagen. Na 7 dagen van herhaalde toediening werden maximale FSH concentraties 10 uur na injectie bereikt.

Na een enkele dosis subcutane toediening van Bravelle was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van FSH 41 uur. Na 7 dagen van herhaalde toediening was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van FSH 30 uur voor de subcutane toedieningsweg.

Na 7 dagen subcutane toediening van Bravelle, was de FSH  $C_{max}$  11.1 IE/l en steady-state FSH AUC was 235 IE/l\*u.

De farmacokinetiek van Bravelle bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie is niet onderzocht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens wijzen niet op speciale risico's voor mensen, op basis van conventionele cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie-studies, op basis van enkelvoudige en herhaalde dosis toxicologiestudies en op basis van lokale tolerantiestudies.

Verminderde fertiliteit werd waargenomen bij ratten die gedurende een lange tijd behandeld waren met hoge doses recombinant follitropine.

Herhaalde dosis toxicologie studies bij ratten en honden toonden aan dat hoge doses Bravelle de potentie hebben de fertiliteit te verminderen door follikulaire atresie en cysten in de ovaria.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Poeder:*

Lactose monohydraat

Polysorbaat 20

Natriumfosfaat dibasisch heptahydraat (voor regeling van de pH)

Fosforzuur (voor regeling van de pH)

Water voor injecties

*Oplosmiddel:*  
Natriumchloride  
Zoutzuur (voor regeling van de pH)  
Water voor injectie

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, met uitzondering van de geneesmiddelen die worden genoemd in rubriek 6.6.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruiken.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*Poeder:*  
Niet bewaren boven 25°C. Niet invriezen. Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

*Oplosmiddel:*  
Geen

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Poeder:*  
Het poeder voor oplossing voor injectie wordt geleverd in een 2 ml enkelvoudige dosis injectieflacon van kleurloos type I glas met een bromobutyl rubberen stop die afgesloten wordt met een aluminium/polypropreen kapje.

*Oplosmiddel:*  
Het oplosmiddel voor oplossing voor injectie wordt geleverd in een 1 ml enkelvoudige dosis ampul van kleurloos type I glas.

Bravelle wordt geleverd in de volgende verpakkingsgroottes:  
5 injectieflacons poeder + 5 ampullen oplosmiddel  
10 injectieflacons poeder + 10 ampullen oplosmiddel  
5 injectieflacons poeder + 5 ampullen oplosmiddel + 5 spuitjes met naalden voor het oplossen van het poeder + 5 naalden voor injectie + 5 alcoholwegwerpdoekjes  
10 injectieflacons poeder + 10 ampullen oplosmiddel + 10 spuitjes met naalden voor het oplossen van het poeder + 10 naalden voor injectie + 10 alcoholwegwerpdoekjes  
30 injectieflacons poeder + 30 ampullen oplosmiddel + 15 spuitjes met naalden voor het oplossen van het poeder + 15 naalden voor injectie + 15 alcoholwegwerpdoekjes

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Bravelle mag voor gebruik alleen worden gereconstitueerd met het bijgeleverde oplosmiddel.

Breng de reconstitutiernaald aan op de spuit. Trek de volledige inhoud op uit de ampul met het oplosmiddel en injecteer dit in zijn totaliteit in de flacon met het poeder. Het poeder dient



binnen 2 minuten op te lossen tot een heldere vloeistof. Als dat niet het geval is rol dan de flacon rustig heen en weer tussen de handen totdat de oplossing helder is. Schudden moet worden vermeden.

Na reconstitutie kan de oplossing voor toediening worden gemengd met Ferring's menotrofine (hMG) Menopur, poeder voor oplossing voor injectie. Studies hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van Bravelle en Menopur de verwachte bio-activiteit niet significant veranderd.

Indien nodig kan de oplossing weer in de spuit worden opgetrokken en overgebracht worden naar de volgende flacon met poeder tot de juiste, voorgeschreven dosis is bereikt. Met één ampul oplosmiddel kunnen zes flacons poeder (450 IE) worden opgelost.

Als de voorgeschreven dosis is bereikt, trek dan de uiteindelijke oplossing vanuit de flacon in de spuit, verwissel de naald voor de hypodermische naald en dien onmiddellijk toe.

De oplossing mag niet worden gebruikt indien deze deeltjes bevat of wanneer hij niet helder is.

Bravelle moet onmiddellijk worden toegediend na reconstitutie. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ferring B.V.  
Polarisavenue 130  
2132 JX Hoofddorp

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 32575

## **9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2005  
Datum van de laatste hernieuwing: 24 maart 2009

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste volledige herziening: 5 februari 2010