

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Luveris 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 75 IE lutropin alfa*.

* rekombinant humant luteiniserende hormon, (r-hLH) fremstillet i gensplejsede ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved hjælp af rekombinant dna-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske).

Pulverets udseende: hvidt frysetørret pulver

Solvens udseende: klar farveløs væske

Den rekonstituerede opløsning har en pH på 7,5 - 8,5.

Andre administrationssystemer end ampuller bør overvejes til patienter, der selv administrerer Luveris.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Luveris sammen med et follikelstimulerende hormon (FSH) er indiceret til stimulation af follikeludviklingen hos voksne kvinder med svær mangel på luteiniserende hormon (LH) og FSH.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Luveris skal påbegyndes under supervision af en læge med erfaring inden for fertilitetssygdomme.

Dosering

Hos kvinder med LH- og FSH-mangel er formålet med behandling med Luveris i kombination med FSH at fremme follikulær udvikling, efterfulgt af den endelige modning efter injektion med humant choriongonadotropin (hCG). Luveris bør indgives som en række daglige injektioner i kombination med FSH. Hvis patienten er amenoreisk og har ringe endogen østrogensekretion, kan behandlingen indledes når som helst.

Luveris skal administreres samtidigt med follitropin alfa.

Et anbefalet behandlingsregime starter med 75 IE lutropin alfa (dvs. et hætteglas Luveris) dagligt med 75 - 150 IE FSH. Behandlingen skal tilpasses den enkelte patients respons, vurderet på grundlag af follikelstørrelse, målt ved hjælp af ultralyd, og østrogenrespons.

I kliniske studier har Luveris vist at øge ovariernes følsomhed for follitropin alfa. Hvis en øgning af FSH-dosis vurderes nødvendig, anbefales dosisjustering med 7 - 14 dages interval og fortrinsvis med 37,5 - 75 IE ad gangen. Man kan forlænge stimulationsbehandlingen op til 5 uger i en cyklus.

Når optimalt respons er opnået, gives én injektion a 250 mikrogram af r-hCG eller 5 000 – 10 000 IE hCG inden for 24 - 48 timer efter sidste injektion af Luveris og FSH. Patienten anbefales samleje samme dag og dagen efter hCG-injektionen. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination, eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse af det kliniske tilfælde.

Luteinfasestøtte kan overvejes, idet mangel på substanser med luteotropisk aktivitet (LH/hCG) efter ovulation kan medføre for tidligt bortfald af corpus luteum.

I tilfælde af overstimulation bør behandlingen stoppes og injektion af hCG undlades. Behandlingen bør i næste cyklus genoptages med en lavere FSH-dosering end i den foregående cyklus (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke relevant at anvende Luveris hos den ældre population. Luveris' sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke klarlagt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Luveris' sikkerhed, virkning og farmakokinetik hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Luveris hos den pædiatriske population.

Administration

Luveris er beregnet til subkutan anvendelse. Den første injektion af Luveris skal foretages under overvågning af en læge. Pulveret skal opløses i den medfølgende solvens umiddelbart før anvendelse. Selvadministration af lægemidlet bør kun foretages af patienter, som er motiverede, tilstrækkeligt trænede, og som har adgang til ekspertrådgivning.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Luveris er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tumorer i hypothalamus eller hypofysen
- ovarieforstørrelse eller ovariecyste, som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom, og som er af ukendt ætiologi
- gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
- ovarie-, uterus- eller mammakarcinom

Luveris må ikke anvendes, når patientens tilstand umuliggør en normal graviditet så som ved:

- primært ovariesvigt
- misdannelser i kønsorganer uforenelige med graviditet
- fibromer uforenelige med graviditet

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Før behandlingen påbegyndes, skal det bedømmes, om parrets infertilitet egner sig for behandlingen, og formodede kontraindikationer for graviditet vurderes. Yderligere skal patienten undersøges for hypothyroidisme, adrenokortikalt svigt og hyperprolaktinæmi, og adækvat behandling gives.

Porfyri

Hos patienter med porfyri eller med porfyri i slægtsanamnesen kan Luveris forøge risikoen for et akut anfald. Forværring eller en første optræden af denne tilstand kan kræve seponering af behandlingen.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

En vis forstørrelse af ovarierne er en forventet virkning ved kontrolleret ovariestimulation. Det ses hyppigere hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom og svinder normalt uden behandling.

I modsætning til ovarieforstørrelse uden komplikationer er OHSS en tilstand, som kan manifestere sig med stigende grad af alvorlighed. Tilstanden omfatter markant ovarieforstørrelse, højt niveau af kønssteroider i serum og en øget vaskulær permeabilitet, som kan resultere i ophobning af væske i bug- og pleurahulen og mere sjældent, i perkardiet.

Symptomer på let OHSS kan omfatte abdominalsmerter, ubehag og oppustethed i abdomen eller ovarieforstørrelse. Moderat OHSS kan tillige manifestere sig med kvalme, opkastning, ascites, som kan ses med ultralyd, eller markant ovarieforstørrelse.

Alvorlig OHSS ledsages derudover af symptomer såsom alvorlig ovarieforstørrelse, vægtøgning, dyspnø eller oliguri. En klinisk undersøgelse kan vise tegn på hypovolæmi, hæmokoncentration, elektrolytforstyrrelser, ascites, pleuraeffusion eller akut vejrtrækningsbesvær. Alvorlig OHSS kan i meget sjældne tilfælde kompliceres af ovarietorsion eller tromboemboliske hændelser såsom lungeemboli, iskæmisk apopleksi eller myokardieinfarkt.

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer ung alder, muskelmasse (lean body mass), polycystisk ovariesyndrom, høje doser af eksogene gonadotropiner, høje absolutte eller hurtigt stigende serum-estradiolniveauer og tidligere episoder af OHSS, stort antal udviklende ovariefollikler og et stort antal oocytter opnået i assisteret reproduktionsteknologi (ART)-cyklusser.

Overholdelse af den anbefalede dosering af Luveris og FSH og det anbefalede administrationsregime kan minimere risikoen for ovariel hyperstimulation. Monitorering af stimulationscyklusser med ultralydsscanninger samt østradiolmålinger anbefales til tidlig identifikation af risikofaktorer.

Der er antydninger om, at hCG spiller en vigtig rolle ved udløsningen af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og mere vedholdende, hvis der opstår graviditet. Derfor anbefales det, at hCG midlertidigt seponeres, hvis der opstår tegn på ovariel hyperstimulation, og at patienten rådes til at undgå coitus eller at anvende barrieremetoder i mindst 4 døgn. Da OHSS kan udvikle sig hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og blive til en alvorlig tilstand, skal patienterne følges i mindst to uger efter indgivelse af hCG.

Let eller moderat OHSS går normalt over spontant. Hvis der opstår alvorlig OHSS, anbefales det, at gonadotropinbehandlingen seponeres, hvis dette ikke allerede er sket, og at patienten indlægges, og passende behandling iværksættes.

Ovarietorsion

Der er rapporteret om ovarietorsion efter behandling med andre gonadotropiner. Dette kan være forbundet med andre risikofaktorer som f.eks. OHSS, graviditet, tidligere abdominal kirurgi, tidligere ovarietorsion, tidligere eller aktuel ovariecyste og polycystisk ovariesyndrom. Skade på ovariet pga. nedsat blodtilførsel kan begrænses ved tidlig diagnose og øjeblikkelig detorsion.

Flerfoldsgraviditet

Hos patienter, som undergår behandling til induktion af ovulation, ses en øget hyppighed af flerfoldsgraviditet og fødsler sammenlignet med naturlig konception. De fleste af disse flerfoldsbefrugtninger er tvillinger. Flerfoldsgraviditet indebærer, især hvis antallet er højt, en øget risiko for negative maternelle og perinatale resultater.

For at reducere risikoen for flerfoldsgraviditet med højt antal fostre anbefales nøje monitorering af ovarieresponset. Hos patienter, der undergår ART-behandlinger, er risikoen for flerfoldsgraviditet hovedsageligt relateret til antallet af embryoner, der bliver lagt op, deres kvalitet og patientens alder.

Abort

Hyppigheden af abort i form af spontan abort eller provokeret abort er højere hos patienter, som gennemgår stimulation af follikeludviklingen med henblik på induktion af ovulation eller ART, end efter naturlig konception.

Ektopisk graviditet

Kvinder med tubare sygdomme i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, uanset om graviditet opnås ved spontan befrugtning eller med fertilitetsbehandling. Prævalensen af ektopisk graviditet efter ART blev rapporteret som værende højere end hos den almene befolkning.

Medfødte misdannelser

Hyppigheden af medfødte misdannelser efter brug af assisteret reproduktionsteknologi (ART) er muligvis en smule højere end efter spontan befrugtning. Dette kan skyldes faktorer hos forældrene (f.eks. moderens alder, genetik), ART-procedurer og flerfoldsgraviditeter.

Tromboemboliske hændelser

Hos kvinder med nylig eller aktuel tromboembolisk sygdom eller kvinder med almindeligt identificerede risikofaktorer for tromboemboliske hændelser, som personlig eller slægtsanamnese, trombofili eller svær fedme ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), kan behandling med gonadotropiner yderligere øge risikoen for forværring eller forekomst af sådanne hændelser. Hos disse kvinder skal fordelene ved behandling med gonadotropin vejes i forhold til risiciene. Det bør dog bemærkes, at graviditet i sig selv, såvel som OHSS, ligeledes indebærer en øget risiko for tromboemboliske hændelser.

Tumorer i det reproduktive system

Der er rapporteret både benigne og maligne tumorer i ovarierne og andre dele af det reproduktive system hos kvinder, som er blevet behandlet med flere forskellige lægemiddelregimer for infertilitet. Det er endnu ikke blevet klarlagt, hvorvidt behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse tumorer hos ikke-fertile kvinder.

Natriumindhold

Luveris indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Luveris må ikke indgives blandet med andre lægemidler i samme injektion, dette gælder dog ikke for follitropin alfa, hvor studier har vist, at samtidig injektion ikke signifikant ændrer aktiviteten, stabiliteten, de farmakokinetiske eller de farmakodynamiske egenskaber ved de aktive stoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen indikationer for brug af Luveris under graviditet.

Data fra et begrænset antal eksponerede graviditeter tyder ikke på, at gonadotropiner har en negativ indvirkning på graviditet, embryonal eller føtal udvikling, fødslen eller postnatal udvikling efter kontrolleret ovariestimulation. Der er ikke set teratogen effekt af Luveris i dyrestudier. De kliniske data er utilstrækkelige til at udelukke en teratogen effekt af Luveris i tilfælde af eksponering under graviditet.

Amning

Luveris er ikke indiceret under amning.

Fertilitet

Luveris er indiceret til stimulation af follikeludviklingen i forbindelse med FSH (se pkt. 4.1).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Luveris påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen

Luveris anvendes til stimulation af follikeludviklingen i kombination med follitropin alfa. På baggrund af dette er det vanskeligt at tilskrive bivirkninger til det ene eller det andet stof.

I et klinisk studie er der rapporteret om milde og moderate reaktioner på injektionsstedet (mærker, smerte, rødmen, kløe og hævelse) ved henholdsvis 7,4 % og 0,9 % af injektionerne. Der blev ikke rapporteret om alvorlige reaktioner.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) er observeret hos mindre end 6 % af patienterne i behandling med Luveris. Ingen alvorlige tilfælde af OHSS er rapporteret (se pkt. 4.4).

Sjældne tilfælde af adnekstorsion (en komplikation ved ovarieforstørrelse) og hæmoperitoneum er blevet associeret med humant menopausalt gonadotropin behandling. Selvom disse bivirkninger ikke er set, er det muligt, at de vil kunne forekomme i forbindelse med brug af Luveris.

Ektopisk graviditet kan forekomme specielt hos kvinder med tubare sygdomme i anamnesen.

Liste over bivirkninger

Følgende definitioner gælder for den terminologi, der i det følgende anvendes vedrørende hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Følgende bivirkninger kan ses ved brug af Luveris.

Immunsystemet

Meget sjælden: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner og shock.

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine.

Vaskulære sygdomme

Meget sjælden: Tromboemboli, normalt associeret med alvorlig OHSS.

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diaré.

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Let eller moderat OHSS (herunder relateret symptomatologi), ovariecyste, bryst smerter, smerter i pelvis.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Effekten af overdosering med Luveris er ukendt. Man må imidlertid forvente en risiko for OHSS (se pkt. 4.4).

Enkeltdoser op til 40 000 IE lutropin alfa er blevet administreret til raske forsøgspersoner uden alvorlige bivirkninger og var veltolereret.

Behandling

Behandlingen retter sig mod symptomerne.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og genitalsystem-modulatorer, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA07.

Virkningsmekanisme

Luteiniserende hormon (LH) og follikelstimulerende hormon (FSH) secernerer fra den anteriore hypofyse-kirtel som et respons på gonadotropinfrigørende hormon (GnRH) og spiller en supplerende rolle i follikeludvikling og ovulation. I theca-celler stimulerer LH secerneringen af androgener, der overføres til granulosa-celler, så de konverteres til østradiol (E2) af aromatase. I granulosa-celler stimulerer FSH udviklingen af ovariefollikler, mens LH virker ved at være involveret i follikeludvikling, steroidogenese og modning.

Farmakodynamisk virkning

Den primære virkning som følge af administration af r-hLH er en dosisrelateret stigning i E2-secernering, hvilket forstærker virkningen af FSH administration på follikelvæksten.

Klinisk virkning

I kliniske studier defineredes patienter med et endogent serum-LH-niveau $<1,2$ IE/l efter måling på et centralt laboratorium. I disse studier var ovulationstallet 70 - 75 % pr. cyklus. Det skal dog medtages, at de LH-målemetoder, der benyttes i forskellige laboratorier, udviser variationer.

I et klinisk studie med kvinder med hypogonadotrop hypogonadisme og endogen serum-LH-koncentration under 1,2 IE/l blev den passende dosis af r-hLH undersøgt. En dosis på 75 IE r-hLH dagligt (i kombination med 150 IE r-hFSH) resulterede i tilfredsstillende follikulær udvikling og østrogen produktion. En dosis på 25 IE r-hLH dagligt (i kombination med 150 IE r-hFSH) resulterede i utilstrækkelig follikulær udvikling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lutropin alfas farmakokinetik er studeret hos hypofyse nedregulerede frivillige kvinder i doser fra 75 IE op til 40 000 IE. Den farmakokinetiske profil af lutropin alfa svarer til den farmakokinetiske profil af endogent LH.

Der er ingen farmakokinetisk interaktion med follitropin alfa, når dette injiceres samtidigt.

Fordeling

Efter intravenøs injektion bliver lutropin alfa hurtigt fordelt med en initial halveringstid på cirka en time og elimineret fra kroppen med en terminal halveringstid på cirka 9-11 timer. Fordelingsvolumenet er ved *steady state* i intervallet fra 5-14 l. Vurderet ud fra arealet under kurven (AUC), som er direkte proportionalt med den administrerede dosis, udviser Lutropin alfa lineær farmakokinetik.

Efter subkutan injektion er den absolutte biotilgængelighed 56 %, og den tilsyneladende terminale halveringstid er i intervallet fra 8-21 timer. Dosisproportionalitet efter subkutan administration blev påvist op til 450 IE. Lutropin alfas farmakokinetik er sammenlignelig (efter enkel og gentagen injektion af Luveris) og akkumulationsratio for lutropin alfa er minimal.

Elimination

Den totale clearance er ca. $1,8$ l/time, og mindre end 5 % af dosis udskilles i urinen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale. Som forventet, ud fra hormonets heterologe proteinkarakter, resulterede lutropin alfa i et antistofrespons

hos forsøgsdyr hvilket reducerede det målelige niveau af serum LH, men forhindrede ikke helt den biologiske aktivitet. Der blev ikke observeret tegn på toksisk effekt som følge af antistofudviklingen mod lutropin alfa.

Hos drægtige rotter og kaniner resulterede gentagne injektioner af lutropin alfa i doser på 10 IE/kg/dag og mere, i beskadigelse af reproduktionsevnen inklusiv 'resorption' af fostre og reduceret vægtforøgelse hos moderen. Lægemiddelbetingede svulstdannelser blev imidlertid ikke observeret hos nogen af forsøgsdyrene.

Andre studier har vist at lutropin alfa er non-mutagent.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver

Saccharose
Dinatriumphosphatdihydrat
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Polysorbat 20
Phosphorsyre, koncentreret (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
L-methionin
Nitrogen

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulveret er pakket i 3 ml hætteglas, neutralt farveløst glas (type I). Hætteglassene er forsejlet med brombutylpropper beskyttet med aluminiumsringer og "flip-off" låg. Solvensen er pakket enten i 2 ml ampuller, neutralt farveløst glas (type I) eller i 2 eller 3 ml hætteglas, neutralt farveløst glas (type I) med en Teflon-belagt gummiprop.

Pakninger med 1, 3 eller 10 hætteglas med et tilsvarende antal hætteglas eller ampuller med solvens. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Til omgående engangsbrug når den først er åbnet og rekonstitueret.

Før brug opløses pulveret med solvens, ved hjælp af lette cirkulære bevægelser. Opløsningen må ikke anvendes hvis den indeholder partikler eller er uklar.

Luveris kan blandes med follitropin alfa og gives som en enkelt injektion.

I dette tilfælde skal Luveris opløses først og derefter benyttes til at opløse follitropin alfa-pulveret.

For at undgå injektion af store voluminer kan et hætteglas Luveris opløses sammen med en eller to hætteglas follitropin alfa 75 IE i 1 ml solvens.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/155/001
EU/1/00/155/002
EU/1/00/155/003
EU/1/00/155/004
EU/1/00/155/005
EU/1/00/155/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. november 2000.

Dato for seneste fornyelse: 24. januar 2006.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Schweiz

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona industriale)
70026 Modugno (BA)
Italiaen

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**LUVERIS 75 IE, HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Luveris 75 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
lutropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder lutropin alfa 75 IE.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 20, saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, phosphorsyre, koncentreret, natriumhydroxid, L-methionin og nitrogen.

En ampul solvens indeholder 1 ml vand til injektionsvæsker. (EU/1/00/155/001-003)

Et hætteglas solvens indeholder 1 ml vand til injektionsvæsker. (EU/1/00/155/004-006)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning / 1 ampul med solvens
3 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning / 3 ampuller med solvens
10 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning / 10 ampuller med solvens
1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning / 1 hætteglas med solvens
3 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning / 3 hætteglas med solvens
10 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning / 10 hætteglas med solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/155/001 (1 hætteglas/1 ampul)
EU/1/00/155/002 (3 hætteglas/ 3 ampuller)
EU/1/00/155/003 (10 hætteglas/ 10 ampuller)
EU/1/00/155/004 (1 hætteglas/1 hætteglas)
EU/1/00/155/005 (3 hætteglas/ 3 hætteglas)
EU/1/00/155/006 (10 hætteglas/ 10 hætteglas)

13. BATCHNUMMER

Lot
Solvens lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

luveris 75 ie

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

LUVERIS 75 IE, HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Luveris 75 IE pulver til injektionsvæske
lutropin alfa
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

75 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

LUVERIS 75 IE SOLVENS AMPULLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til brug med Luveris
vand til injektionsvæsker
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

LUVERIS 75 IE, HÆTTEGLAS MED SOLVENS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til brug med Luveris
vand til injektionsvæsker
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Solvens i ampuller

Luveris 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning lutropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Luveris
3. Sådan skal du bruge Luveris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Luveris

Luveris er et lægemiddel, der indeholder lutropin alfa, et rekombinant luteiniserende hormon (LH), som grundlæggende er lig det hormon, som findes naturligt i kroppen, men som er fremstillet ved hjælp af genteknologi. Det tilhører "familien" af hormoner kaldet gonadotropiner, som er involveret i den normale kontrol af forplantningen.

Luveris' anvendelse

Luveris er anbefalet til behandling af voksne kvinder, der producerer meget små mængder af nogle af de hormoner, som er involveret i den naturlige menstruationscyklus. Medicinen anvendes sammen med et andet hormon, kaldet follikelstimulerende hormon (FSH), for at fremkalde udvikling af follikler, som er de strukturer i æggestokken, der modner æggene (oocytter). Efter behandlingen gives en enkelt dosis af human choriongonadotropin (hCG), som fører til frigivelsen af et æg fra folliklen (ægløsning).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Luveris.

Brug ikke Luveris

- hvis du er allergisk over for gonadotropiner (såsom luteiniserende hormon, follikelstimulerende hormon eller humant choriongonadotropin) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Luveris (angivet i punkt 6).
- hvis du har kræft i æggestokke, livmoder eller bryst.
- hvis du har haft en hjernesvulst.
- hvis du har forstørrede æggestokke eller cyster på æggestokkene, som er af ukendt oprindelse.
- hvis du har uforklarlig blødning fra skeden.

Brug ikke Luveris, hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig. Hvis du ikke er sikker, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet, før du bruger denne medicin.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Luveris. Inden behandlingen begynder, skal din og din partners fertilitet vurderes.

Anvendelse af Luveris frarådes, hvis du har en lidelse, som normalt gør en normal graviditet umulig, som f.eks. æggestokke (ovarier), som ikke fungerer pga. en tilstand kaldet primært ovariesvigt, eller misdannelser i kønsorganerne.

Porfyri

Fortæl det til lægen, før du starter med behandlingen, hvis du eller et familiemedlem har porfyri (mangelende evne til at nedbryde porfyriener), som kan nedarves fra forældre til børn.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Denne medicin stimulerer dine æggestokke. Dette er med til at øge risikoen for udvikling af ovarielt hyperstimulationsyndrom (OHSS). Dette sker, når folliklerne udvikler sig for meget og bliver til store cyster. Hvis du oplever underlivssmerter, hurtig vægtøgning, kvalme eller opkastning, eller hvis du har svært ved at trække vejret, skal du straks fortælle det til lægen, som muligvis vil bede dig om at holde op med at bruge medicinen (se punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger").

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og indgivelsesplan overholdes, er det mindre sandsynligt, at der opstår OHSS. Luveris-behandling fører sjældent til alvorlig OHSS. Dette bliver mere sandsynligt, hvis den medicin der anvendes til at igangsætte den endelige follikelmodning (som indeholder human choriongonadotropin, hCG), indgives (se punkt 3 under "Så meget skal der bruges" for yderligere oplysninger). Hvis du udvikler OHSS, vil lægen muligvis undlade at give dig hCG i denne behandlingscyklus, ligesom lægen muligvis vil opfordre dig til ikke at have samleje eller at anvende en barrieremetode i mindst fire døgn.

Din læge vil sikre omhyggelig overvågning af æggestokkenes reaktion, ved hjælp af ultralydsskanning og blodprøver før og under behandlingsforløbet.

Flerfoldsgraviditet

Ved brug af Luveris er der en større risiko for at blive gravid med mere end ét barn ad gangen ("flerfoldsgraviditet", for det meste tvillinger), end hvis befrugtningen sker naturligt. Flerfoldsgraviditet kan give anledning til komplikationer for både mor og børn. Risikoen for flerfoldsgraviditet kan reduceres ved at bruge den rette dosis Luveris på de rette tidspunkter. Når man gennemgår assisteret befrugtning, er risikoen for en flerfoldsgraviditet relateret til kvindens alder samt kvaliteten og antallet af befrugtede æg eller embryoner, der lægges op.

Spontan abort

Når man gennemgår assisteret befrugtning eller stimulering af æggestokkene til at producere æg, er der større sandsynlighed for en spontan abort end hos gennemsnitskvinden.

Ektopisk graviditet

Kvinder, som tidligere har haft sygdom i æggestokkene, har risiko for graviditet, der udvikler sig uden for livmoderen (ektopisk graviditet), uanset om graviditeten sker ved spontan befrugtning eller ved fertilitetsbehandling.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Tal med din læge, inden du begynder at bruge Luveris, hvis du selv eller en i din familie nogensinde har haft blodpropper i benene eller lungerne eller har haft et hjerte- eller slagtilfælde. Du kan have en øget risiko for at få en alvorlig blodprop, eller hvis du har blodpropper, kan tilstanden forværres af Luveris-behandling.

Svulster i kønsorganerne

Der er rapporteret både godartede og ondartede svulster i æggestokkene og andre dele af det reproduktive system hos kvinder, som er blevet behandlet med flere forskellige lægemidler for infertilitet.

Misdannelser

Hyppigheden af misdannelser efter brug af assisteret befrugtning er muligvis en smule højere end efter spontan befrugtning. Dette kan skyldes faktorer hos forældrene, som f.eks. moderens alder, genetik, såvel som assisteret befrugtning procedurer og flerfoldsgraviditet.

Børn og unge

Luveris er ikke beregnet til anvendelse af børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Luveris

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Undlad at bruge Luveris sammen med andre lægemidler i den samme injektion, undtagen follitropin alfa, såfremt det er ordineret af din læge.

Graviditet og amning

Undlad at bruge Luveris, hvis du er gravid eller ammer.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Luveris påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Luveris indeholder natrium

Luveris indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Luveris

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Sådan bruges denne medicin

Din læge vil beslutte, hvilken dosis og hvilket indgivelsesskema der passer bedst til dig under denne behandling.

Mere brugervenlige lægemiddelformer er tilgængelige for patienter, der selv tager Luveris hjemme. Spørg din læge, om bedre egnede alternativer er tilgængelige for dig

Så meget skal der bruges

Luveris bruges sædvanligvis hver dag i op til 3 uger samtidigt med injektioner af FSH.

- **Den sædvanlige startdosis er 75 IE** (1 hætteglas) Luveris sammen med 75 IE eller 150 IE FSH.
- **Afhængigt af dit respons**, kan din læge evt. øge dosis af FSH fortrinsvis med 37,5 - 75 IE og med 7 til 14 dages mellemrum.

Lægen kan beslutte at forlænge din behandling i op til 5 uger.

Når det ønskede respons er opnået, indgives en enkelt injektion af hCG ca. 24 - 48 timer efter den sidste injektion af Luveris og FSH. Det anbefales, at du har samleje samme dag og dagen efter, at du har fået injektionen med hCG. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis et overdrevent respons er opnået, bør behandlingen standses og injektionen med hCG undlades (Se punkt 4 under "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den følgende cyklus vil lægen ordinere FSH i en lavere dosering end i den foregående cyklus.

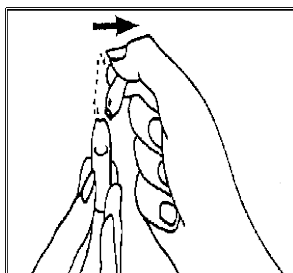
Administration

Luveris er beregnet til subkutan anvendelse, hvilket betyder, at det indgives som injektioner under huden. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Hvis du selv injicerer Luveris, læs omhyggeligt følgende instruktion:

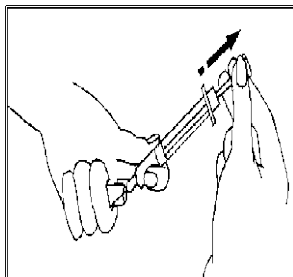
- Vask dine hænder. Det er vigtigt at dine hænder og de redskaber, som du anvender, er så rene som muligt.
- Saml alt, hvad du har brug for. Find et rent område og læg alt frem:
 - et hætteglas indeholdende Luveris
 - en ampul med solvens
 - to spritservietter
 - en sprøjte
 - en blandingskanyle til brug i forbindelse med opløsning af pulveret i solvensen
 - en tynd kanyle til den subkutane injektion
 - en kanylebøtte til sikker bortskaffelse af glas og kanyler.

- **Åben ampullen med solvens:** På toppen af ampullen med solvens kan du se en lille farvet prik.



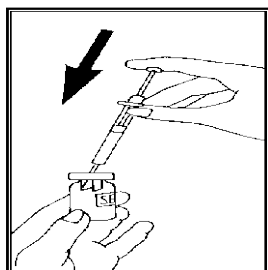
Lige under denne prik er ampullens hals behandlet således, at ampullen er lettere at bryde. Knips forsigtig på ampul toppen, så evt. væske falder ned i ampullens bund. Tryk nu kraftig på ampullens hals, og knæk ampullen *bort* fra den farvede prik. Placer forsigtig den åbne ampul oprejst på arbejdsfladen.

- Træk solvensen op: Fastgør **blandingskanylen** til sprøjten. Hold sprøjten i den ene hånd, og tag den åbne ampul op; indfør kanylen og træk al solvens op.

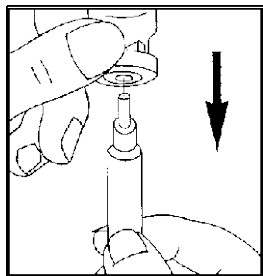


Læg forsigtigt sprøjten ned på arbejdsfladen uden at røre kanylen.

- Forbered injektionsopløsningen: Fjern beskyttelseslåget fra **hætteglasset med Luveris pulver**, tag sprøjten op og sprøjt forsigtig solvensen ned i hætteglasset med Luveris. Bland ved at foretage rolige cirkulære bevægelser af glasset uden at fjerne sprøjten. **Hætteglasset må ikke rystes.**



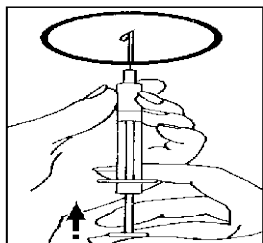
- Efter at pulveret er opløst (hvilket normalt sker med det samme), kontrolleres, at den færdige opløsning er klar og ikke indeholder partikler. Vend hætteglasset på hovedet og træk forsigtigt opløsningen tilbage i sprøjten.



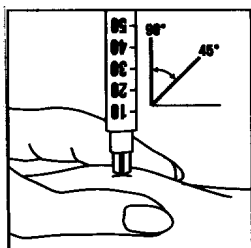
Du kan også blande Luveris og follitropin alfa i stedet for at injicere hvert produkt for sig. Efter at have opløst Luveris pulveret, træk opløsningen tilbage i sprøjten og sprøjt den ned i beholderen med follitropin alfa-pulver. Så snart pulveret er opløst, trækkes opløsningen tilbage i sprøjten. Kontroller som før for partikler og anvend ikke opløsningen, hvis den er uklar.

Op til 3 beholdere med pulver kan opløses i 1 ml solvens.

- Skift til den **tynde kanyle** og fjern evt. luftbobler: Hvis du ser luftbobler i sprøjten, hold sprøjten med kanylen pegende opad, knips forsigtig på sprøjten indtil luften er samlet i toppen. Skub forsigtigt stemplet indtil luftboblerne er væk.



- Injicer straks opløsningen: Din læge eller sygeplejerske vil allerede have rådgivet dig mht. hvor du skal injicere (f.eks. maven, forsiden af låret). Tør det valgte område af med en spritserviet. Klem fast om huden og indfør nålen i en 45° til 90° vinkel ved at anvende en dart-lignende bevægelse. Injicer under huden, som du har lært. Injicer ikke direkte ind i en vene. Injicer opløsningen ved at presse forsigtig på stemplet. Brug så meget tid, som du behøver til at injicere hele opløsningen. Træk nålen ud straks efter injektionen og rengør huden med cirkulerende bevægelser ved brug af en spritserviet.



- Kasser alle de brugte redskaber: Efter at du har afsluttet injektionen, kasseres alle kanyler og de tomme glasbeholdere i den medfølgende affaldsbeholder. Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Hvis du har brugt for meget Luveris

Effekterne af en overdosering af Luveris er ukendte, men der er risiko for, at ovarielet hyperstimulationssyndrom kan indtræde (se punkt. 4). Det vil kun ske, hvis hCG administreres (se punkt 2 under "Advarsler og forsigtighedsregler").

Hvis du har glemt at bruge Luveris

Du må ikke bruge en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Kontakt din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt din læge omgående, hvis du oplever nogen af bivirkningerne nedenfor. Lægen vil evt. bede dig stoppe med at bruge Luveris.

Allergisk reaktion

Allergiske reaktioner som f.eks. udslæt, rødmen, nældefeber, hævelse af ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan undertiden være alvorlige. Denne bivirkning er meget sjælden (forekommer hos færre end op til 1 ud af 10 000 personer).

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

- Smerter i underlivet ledsaget af kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS). Dine æggestokke kan have overreageret på behandlingen, og dannet store cyster på æggestokkene (se punkt 2 “Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)”). Denne bivirkning er almindelig (forekommer hos færre end op til 1 ud af 10 personer). Hvis det sker, skal du undersøges af din læge så hurtigt som muligt.
- Alvorlige problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser) opstår i meget sjældne tilfælde – normalt i forbindelse med alvorlig OHSS. Dette kan give brystmerter, åndenød, slagtilfælde eller hjertetilfælde (se punkt 2 “Problemer med blodpropper”).

Andre almindelige bivirkninger

- Hovedpine
- Kvalme, opkastning, diaré, ubehag eller smerter i underlivet
- Cyster på æggestokkene, brystmerter og bækkensmerter
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, som f.eks. smerte, kløe, blå mærker, hævelse, eller irritation

Vridning af æggestokken og blødning i bughulen er ikke rapporteret ved brug af Luveris, men der er rapporteret sjældne tilfælde efter behandling med humant menopausalt gonadotropin (hMG), et urinbaseret lægemiddel, som også indeholder LH.

Ektopisk graviditet (graviditet uden for livmoderen) kan forekomme, specielt hos kvinder, der tidligere har haft lidelser i æggelejerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassene efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker der er synlige tegn på nedbrydning, såsom misfarvning af pulveret eller beskadigelse af beholderen.

Dette lægemiddel skal anvendes umiddelbart efter opløsning af pulveret.

Opløsningen må ikke injiceres, hvis den indeholder partikler eller fremtræder uklar.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Luveris indeholder:

- Aktivt stof: Lutropin alfa. Et hætteglas med pulver til injektionsvæske indeholder 75 IE (Internationale Enheder).
- Lutropin alfa er rekombinant luteiniserende hormon (r-hLH) fremstillet ved hjælp af rekombinant dna- teknologi.
- Pulverets øvrige indholdsstoffer: Polysorbat 20, saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, phosphorsyre, koncentreret, natriumhydroxid, L-methionin og nitrogen.
- Solvens er vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- Luveris foreligger som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
- Hvert hætteglas med pulver indeholder 75 IE lutropin alfa, og hver ampul med solvens indeholder 1 ml vand til injektionsvæsker.
- Luveris leveres i pakninger indeholdende 1, 3 eller 10 hætteglas sammen med et tilsvarende antal ampuller med solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om Luveris på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Solvens i hætteglas

Luveris 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning lutropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Luveris
3. Sådan skal du bruge Luveris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Luveris

Luveris er et lægemiddel, der indeholder lutropin alfa, et rekombinant luteiniserende hormon (LH), som grundlæggende er lig det hormon, som findes naturligt i kroppen, men som er fremstillet ved hjælp af genteknologi. Det tilhører "familien" af hormoner kaldet gonadotropiner, som er involveret i den normale kontrol af forplantningen.

Luveris' anvendelse

Luveris er anbefalet til behandling af voksne kvinder, der producerer meget små mængder af nogle af de hormoner, som er involveret i den naturlige menstruationscyklus. Medicinen anvendes sammen med et andet hormon, kaldet follikelstimulerende hormon (FSH), for at fremkalde udvikling af follikler, som er de strukturer i æggestokken, der modner æggene (oocytter). Efter behandlingen gives en enkelt dosis af human choriongonadotropin (hCG), som fører til frigivelsen af et æg fra folliklen (ægløsning).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Luveris.

Brug ikke Luveris

- hvis du er allergisk over for gonadotropiner (såsom luteiniserende hormon, follikelstimulerende hormon eller humant choriongonadotropin) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Luveris (angivet i punkt. 6).
- hvis du har kræft i æggestokke, livmoder eller bryst.
- hvis du har haft en hjernesvulst.
- hvis du har forstørrede æggestokke eller cyster på æggestokkene, som er af ukendt oprindelse.
- hvis du har uforklarlig blødning fra skeden.

Brug ikke Luveris hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig. Hvis du ikke er sikker, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet, før du bruger denne medicin.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Luveris. Inden behandlingen begynder, skal din og din partners fertilitet vurderes.

Anvendelse af Luveris frarådes, hvis du har en lidelse, som normalt gør en normal graviditet umulig, som f.eks. æggestokke, som ikke fungerer pga. en tilstand kaldet primært ovariesvigt, eller misdannelser i kønsorganerne.

Porfyri

Fortæl det til lægen før du starter med behandlingen, hvis du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til at nedbryde porfyriener), som kan nedarves fra forældre til børn.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Denne medicin stimulerer dine æggestokke. Dette øger risikoen for udvikling af ovarielt hyperstimulationsyndrom (OHSS). Dette sker, når folliklerne udvikler sig for meget og bliver til store cyster. Hvis du oplever underlivssmerter, hurtig vægtøgning, kvalme eller opkastning, eller hvis du har svært ved at trække vejret, skal du straks fortælle det til lægen, som muligvis vil bede dig om at holde op med at bruge medicinen (se punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger").

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og indgivelsesplan overholdes, er det mindre sandsynligt, at der opstår OHSS. Luveris behandling fører sjældent til alvorlig OHSS. Dette bliver mere sandsynligt, hvis den medicin, der anvendes til at igangsætte den endelige follikelmodning (som indeholder human choriongonadotropin, hCG), indgives (se punkt 3 "Så meget skal der bruges" for yderligere oplysninger). Hvis du udvikler OHSS, vil lægen muligvis undlade at give dig hCG i denne behandlingscyklus, ligesom lægen muligvis vil opfordre dig til ikke at have samleje eller at anvende en barrieremetode i mindst fire døgn.

Din læge vil sikre omhyggelig overvågning af æggestokkenes reaktion, ved hjælp af ultralydsskanning og blodprøver før og under behandlingsforløbet.

Flerfoldsgraviditet

Ved brug af Luveris er der en større risiko for at blive gravid med mere end ét barn ad gangen ("flerfoldsgraviditet", for det meste tvillinger), end hvis befrugtningen sker naturligt. Flerfoldsgraviditet kan give anledning til komplikationer for både mor og børn. Risikoen for flerfoldsgraviditet kan reduceres ved at bruge den rette dosis Luveris på de rette tidspunkter. Når man gennemgår assisteret befrugtning, er risikoen for en flerfoldsgraviditet relateret til kvindens alder samt kvaliteten og antallet af befrugtede æg eller embryoner, der lægges op.

Spontan abort

Når man gennemgår assisteret befrugtning eller stimulering af æggestokkene til at producere æg, er der større sandsynlighed for en spontan abort end hos gennemsnitskvinden.

Ektopisk graviditet

Kvinder, som tidligere har haft sygdom i æggestokkene, har risiko for graviditet, der udvikler sig uden for livmoderen (ektopisk graviditet), uanset om graviditet sker ved spontan befrugtning eller ved fertilitetsbehandling.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Tal med din læge inden du begynder at bruge Luveris, hvis du selv eller en i din familie nogensinde har haft blodpropper i benene eller lungerne eller har haft et hjerte- eller slagtilfælde. Du kan have en øget risiko for at få en alvorlig blodprop, eller hvis du har blodpropper, kan tilstanden forværres af Luveris behandling.

Svulster i kønsorganerne

Der er rapporteret både godartede og ondartede svulster i æggestokkene og andre dele af det reproduktive system hos kvinder, som er blevet behandlet med flere forskellige lægemidler for infertilitet.

Misdannelser

Hypigheden af misdannelser efter brug af assisteret befrugtning er muligvis en smule højere end efter spontan befrugtning. Dette kan skyldes faktorer hos forældrene, som f.eks. moderens alder, genetik, såvel som assisteret befrugtning procedurer og flerfoldsgraviditet.

Børn og unge

Luveris er ikke beregnet til anvendelse af børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Luveris

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Undlad at bruge Luveris sammen med andre lægemidler i den samme injektion, undtagen follitropin alfa, såfremt det er ordineret af din læge.

Graviditet og amning

Undlad at bruge Luveris, hvis du er gravid eller ammer.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Luveris påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Luveris indeholder natrium

Luveris indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Luveris

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Sådan bruges denne medicin

Din læge vil beslutte, hvilken dosis og hvilket indgivelsesskema der passer bedst til dig under denne behandling.

Så meget skal der bruges

Luveris bruges sædvanligvis hver dag i op til 3 uger samtidigt med injektioner af FSH.

- **Den sædvanlige startdosis er 75 IE** (1 hætteglas) Luveris sammen med 75 IE eller 150 IE FSH.
- **Afhængigt af dit respons**, kan din læge evt. øge dosis af FSH fortrinsvis med 37,5 - 75 IE og med 7 til 14 dages mellemrum.

Lægen kan beslutte at forlænge din behandling i op til 5 uger.

Når det ønskede respons er opnået, indgives en enkelt injektion af hCG ca. 24 til 48 timer efter den sidste injektion af Luveris og FSH. Det anbefales, at du har samleje samme dag og dagen efter, at du har fået injektionen med hCG. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis et overdrevent respons er opnået, bør behandlingen standses og injektionen med hCG undlades (Se punkt 4 under "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den følgende cyklus vil lægen ordinere FSH i en lavere dosering end i den foregående cyklus.

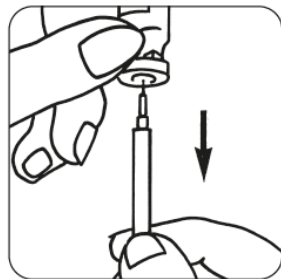
Administration

Luveris er beregnet til subkutan anvendelse, hvilket betyder, at det indgives som injektioner under huden. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Hvis du selv injicerer Luveris, læs omhyggeligt følgende instruktion:

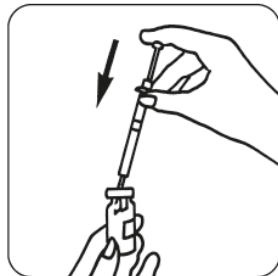
- Vask dine hænder. Det er vigtigt, at dine hænder og de redskaber, som du anvender, er så rene som muligt.
- Saml alt, hvad du har brug for. Find et rent område og læg alt frem:
 - et hætteglas indeholdende Luveris
 - et hætteglas indeholdende solvens
 - to spritservietter
 - en sprøjte
 - en blandingskanyle til brug i forbindelse med opløsning af pulveret i solvensen
 - en tynd kanyle til den subkutane injektion
 - en kanylebøtte til sikker bortskaffelse af glas og kanyler.

- Fjern beskyttelseslåget fra **hætteglasset med solvens**. Fastgør **blandingskanylen** til sprøjten, og få luft ind i sprøjten ved at trække stemplet til ca. 1 ml mærket. Indfør derefter kanylen i hætteglasset og skub stemplet for at presse luften ud, vend hætteglasset på hovedet og træk forsigtigt al solvens op.

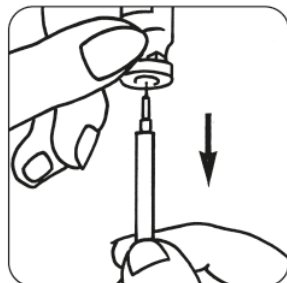


Læg forsigtigt sprøjten ned på arbejdsfladen uden at røre kanylen.

- Forbered injektionsopløsningen: Fjern beskyttelseslåget fra **hætteglasset med Luveris pulver**, tag sprøjten op og sprøjt forsigtig solvensen ned i hætteglasset med Luveris. Bland ved at foretage rolige cirkulære bevægelser uden at fjerne sprøjten. **Hætteglasset må ikke rystes.**



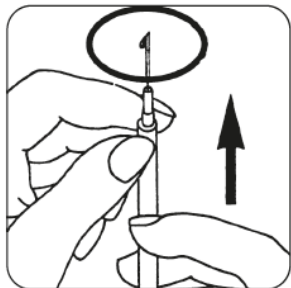
- Efter at pulveret er opløst (hvilket normalt sker med det samme), kontrolleres, at den færdige opløsning er klar og ikke indeholder partikler. Vend hætteglasset på hovedet og træk forsigtigt opløsningen tilbage i sprøjten.



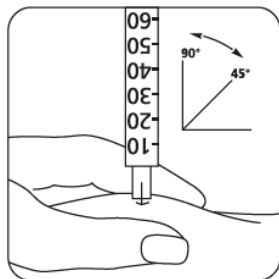
Du kan også blande Luveris og follitropin alfa i stedet for at injicere hvert produkt for sig. Efter at have opløst Luveris pulveret, træk opløsningen tilbage i sprøjten og sprøjt den ned i beholderen med follitropin alfa-pulver. Så snart pulveret er opløst, trækkes opløsningen tilbage i sprøjten. Kontroller som før for partikler og anvend ikke opløsningen, hvis den er uklar.

Op til 3 beholdere med pulver kan opløses i 1 ml solvens.

- Skift til den **tynde kanyle** og fjern evt. luftbobler: Hvis du ser luftbobler i sprøjten, hold sprøjten med kanylen pegende opad, knips forsigtig på sprøjten indtil luften er samlet i toppen. Skub forsigtigt stemplet indtil luftboblerne er væk.



- Injicer straks opløsningen: Din læge eller sygeplejerske vil allerede have rådgivet dig mht. hvor du skal injicere (f.eks. maven, forsiden af låret). Tør det valgte område af med en spritserviet. Klem fast om huden og indfør nålen i en 45° til 90° vinkel ved at anvende en dart-lignende bevægelse. Injicer under huden, som du har lært. Injicer ikke direkte ind i en vene. Injicer opløsningen ved at presse forsigtig på stemplet. Brug så meget tid, som du behøver til at injicere hele opløsningen. Træk nålen ud straks efter injektionen og rengør huden med cirkulerende bevægelser ved brug af en spritserviet.



- Kasser alle de brugte redskaber: Efter at du har afsluttet injektionen, kasseres alle kanyler og de tomme glasbeholdere i den medfølgende affaldsbeholder. Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Hvis du har brugt for meget Luveris

Effekterne af en overdosering af Luveris er ukendte, men der er risiko for, at ovarielt hyperstimulationssyndrom kan indtræde (se punkt 4). Det vil kun ske, hvis hCG administreres (se punkt 2 under “Advarsler og forsigtighedsregler”).

Hvis du har glemt at bruge Luveris

Du må ikke bruge en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Kontakt din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt din læge omgående hvis du oplever nogen af bivirkningerne nedenfor. Lægen vil evt. bede dig stoppe med at bruge Luveris.

Allergisk reaktion

Allergiske reaktioner som f.eks. udslæt, rødmen, nældefeber, hævelse af ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan undertiden være alvorlige. Denne bivirkning er meget sjælden (forekommer hos færre end op til 1 ud af 10 000 personer).

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

- Smerter i underlivet ledsaget af kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS). Dine æggestokke kan have overreageret på behandlingen, og dannet store cyster på æggestokkene (se punkt 2 “Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)”). Denne bivirkning er almindelig (forekommer hos færre end op til 1 ud af 10 personer). Hvis det sker, skal du undersøges af din læge så hurtigt som muligt.

- Alvorlige problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser) kan opstå i meget sjældne tilfælde-normalt i forbindelse med alvorlig OHSS. Dette kan give bryst smerter, åndenød, slagtilfælde eller hjertetilfælde (se punkt 2 “Problemer med blodpropper”).

Andre almindelige bivirkninger

- Hovedpine
- Kvalme, opkastning, diaré, ubehag eller smerter i underlivet
- Cyster på æggestokkene, bryst smerter og bækkensmerter
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, som f.eks. smerte, kløe, blå mærker, hævelse eller irritation

Vridning af æggestokken og blødning i bughulen er ikke rapporteret ved brug af Luveris, men der er rapporteret sjældne tilfælde efter behandling med humant menopausalt gonadotropin (hMG), et urinbaseret lægemiddel, som også indeholder LH.

Ektopisk graviditet (graviditet uden for livmoderen), kan forekomme specielt hos kvinder, der tidligere har haft lidelser i æggeledeerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassene efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker der er synlige tegn på nedbrydning, såsom misfarvning af pulveret eller beskadigelse af beholderen.

Dette lægemiddel skal anvendes umiddelbart efter opløsning af pulveret.

Opløsningen må ikke injiceres, hvis den indeholder partikler eller fremtræder uklart.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Luveris indeholder:

- Aktivt stof: Lutropin alfa. Et hætteglas med pulver til injektionsvæske indeholder 75 IE (Internationale Enheder).
- Lutropin alfa er rekombinant luteiniserende hormon (r-hLH) fremstillet vha. rekombinant dna-teknologi.
- Pulverets øvrige indholdsstoffer: Polysorbat 20, saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, phosphorsyre, koncentreret, natriumhydroxid, L-methionin og nitrogen.

- Solvens er vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- Luveris foreligger som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
- Hvert hætteglas med pulver indeholder 75 IE lutropin alfa og hvert hætteglas solvens indeholder 1 ml vand til injektionsvæsker.
- Luveris leveres i pakninger indeholdende 1, 3 eller 10 hætteglas med et tilsvarende antal hætteglas med solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om Luveris på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.