

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Luveris 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 75 I.E. Lutropin alfa*.

* rekombinantes humanes luteinisierendes Hormon (r-hLH), das von gentechnisch modifizierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie produziert wird

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung).

Beschreibung des Pulvers: Weiße, gefriergetrocknete Substanz

Beschreibung des Lösungsmittels: Klare, farblose Lösung

Der pH der rekonstituierten Lösung ist 7,5 bis 8,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Luveris wird zusammen mit follikelstimulierendem Hormon (FSH) zur Stimulation der Follikelreifung bei erwachsenen Frauen angewendet, die einen schweren Mangel an luteinisierendem Hormon (LH) und FSH aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Luveris muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Dosierung

Bei Frauen, die an LH- und FSH-Mangel leiden, ist das Ziel der Anwendung von Luveris zusammen mit FSH die Unterstützung der Follikelentwicklung mit anschließender endgültiger Reifung nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG). Luveris muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit FSH injiziert werden. Falls die Patientin unter einer Amenorrhoe leidet und ihre endogene Östrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Luveris sollte gleichzeitig mit Follitropin alfa angewendet werden.

Üblicherweise wird die Therapie mit 75 I.E. Lutropin alfa (d.h. mit einer Durchstechflasche Luveris) und 75 bis 150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Behandlung sollte dem individuellen Ansprechen der Patientin angepasst werden, welches durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messung des Östrogenspiegels beurteilt wird.

In klinischen Studien wurde belegt, dass Luveris die Sensitivität der Ovarien auf Follitropin alfa erhöht. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung

vorzugsweise in Intervallen von 7 bis 14 Tagen und in Schritten von 37,5 bis 75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Injektion von Luveris und FSH einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5 000 I.E. bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder, abhängig von der ärztlichen Einschätzung des Falles, ein anderes medizinisch assistiertes Reproduktionsverfahren durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus-luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Luveris bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Luveris bei älteren Patienten sind nicht erwiesen.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Luveris bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz sind nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Luveris bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Luveris ist zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Die erste Injektion von Luveris muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Das Pulver sollte unmittelbar vor der Anwendung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden. Dieses Arzneimittel sollten nur solche Patienten selbst anwenden, die motiviert und entsprechend geschult sind und die jederzeit die Möglichkeit haben, ärztlichen Rat einzuholen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Luveris ist kontraindiziert bei Patientinnen mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, sofern sie nicht durch ein polyzystisches Ovarialsyndrom bedingt oder unbekannter Ursache sind
- gynäkologischen Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom

Luveris darf nicht angewendet werden, wenn eine Gegebenheit vorliegt, die eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie z. B.:

- primäre Ovarialinsuffizienz
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- fibröse Tumore der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt sein. Zusätzlich müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Porphyrie

Bei Patientinnen mit Porphyrie oder einer Familienanamnese von Porphyrie kann Luveris die Gefahr eines akuten Anfalls erhöhen. Eine Verschlechterung oder ein erstmaliges Auftreten dieses Leidens kann die Beendigung der Behandlung erforderlich machen.

Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Ein gewisses Ausmaß einer Vergrößerung der Ovarien ist eine erwartete Auswirkung einer kontrollierten ovariellen Stimulation. Diese tritt häufiger bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom auf und bildet sich gewöhnlich ohne Behandlung zurück.

Im Gegensatz zu der unproblematischen Vergrößerung der Ovarien ist OHSS eine Erkrankung, die sich in unterschiedlichen Schweregraden manifestieren kann. Sie umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualhormonspiegel im Serum und eine Zunahme der Gefäßpermeabilität, die zu einer Ansammlung von Flüssigkeit in Peritoneum, Pleurahöhle und in seltenen Fällen in der Perikardhöhle führen kann.

Ein leichtes OHSS kann Unterleibsschmerzen, abdominale Beschwerden und Distension oder vergrößerte Ovarien umfassen. Mittelschweres OHSS kann zusätzlich Übelkeit, Erbrechen, im Ultraschall erkennbaren Ascites oder eine deutliche Vergrößerung der Ovarien verursachen.

Ein schwerwiegendes OHSS umfasst darüber hinaus Symptome wie z. B. eine starke Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe oder Oligurie. Eine klinische Untersuchung kann Symptome wie z. B. Hypovolämie, Hämokonzentration, Elektrolyt-Ungleichgewichte, Ascites, Pleuraergüsse oder akute Lungenprobleme aufzeigen. In sehr seltenen Fällen kann ein schwerwiegendes OHSS durch Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, wie z. B. Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall oder Herzinfarkt, kompliziert werden.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von OHSS sind u. a. junges Lebensalter, geringe Körpermasse, polyzystisches Ovarialsyndrom, höhere Dosen exogener Gonadotropine, hohe absolute oder schnell ansteigende Östradiolspiegel im Serum und frühere OHSS-Episoden, eine hohe Anzahl sich in Zyklen der assistierten Reproduktion (ART) entwickelnder Ovarialfollikel und eine hohe Zahl von Oozyten.

Die Einhaltung der empfohlenen Dosierung von Luveris und FSH und des empfohlenen Behandlungsschemas kann die Gefahr einer ovariellen Überstimulation minimieren. Eine sonographische Überwachung der Stimulationszyklen sowie Messungen der Östradiolspiegel werden empfohlen, um Risikofaktoren frühzeitig zu identifizieren.

Es gibt Hinweise dafür, dass hCG bei der Auslösung von OHSS eine wichtige Rolle spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und länger andauernd sein kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Bei Auftreten von Symptomen einer ovariellen Überstimulation wird daher empfohlen, kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder Barrieremethoden zur Verhütung anzuwenden. Da sich ein OHSS schnell (innerhalb von 24 Stunden) oder über mehrere Tage zu einem ernststen medizinischen Notfall entwickeln kann, sollten die Patientinnen für mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe beobachtet werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS bildet sich gewöhnlich spontan zurück. Beim Auftreten eines schwerwiegenden OHSS wird empfohlen, die Behandlung mit Gonadotropin abzubrechen, falls dieses noch gegeben wird, und die Patientin in ein Krankenhaus einzuweisen und entsprechend zu behandeln.

Ovarialtorsion

Nach einer Behandlung mit anderen Gonadotropinen wurden Fälle von Ovarialtorsion berichtet. Diese können mit anderen Risikofaktoren, wie OHSS, Schwangerschaft, vorhergehende Abdominalchirurgie, Anamnese von Ovarialtorsion, zuvor oder derzeit vorliegende Ovarialzyste und polyzystisches Ovarialsyndrom, in Verbindung gebracht werden. Eine Schädigung der Eierstöcke aufgrund verminderter Blutzufuhr kann durch Frühdiagnose und sofortige Detorsion eingeschränkt werden.

Mehrlingsschwangerschaft

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften und -geburten im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Den Großteil der Mehrlingsschwangerschaften machen Zwillinge aus. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere höhergradige, können ein erhöhtes Risiko für die Mutter und ein erhöhtes Geburtsrisiko darstellen.

Um das Risiko einer höhergradigen Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird eine sorgfältige Überwachung der Ovarien empfohlen. Bei Patientinnen, die sich ART-Verfahren unterziehen, hängt das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft vorwiegend von der Anzahl der eingesetzten Embryos, deren Qualität und vom Alter der Patientin ab.

Schwangerschaftsverlust

Die Inzidenz eines Schwangerschaftsverlustes durch Fehlgeburt oder Abort ist bei Patientinnen höher, die sich einer Stimulation des Follikelwachstums zur Einleitung der Ovulation oder einem ART-Verfahren unterziehen, als nach einer natürlichen Empfängnis.

Eileiterschwangerschaft

Bei Frauen mit einer Tubenerkrankung in der Vorgeschichte besteht das Risiko einer Eileiterschwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft auf eine spontane Empfängnis oder Fertilitätsbehandlungen zurückzuführen ist. Die Prävalenz einer Eileiterschwangerschaft nach ART war Berichten zufolge höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Missbildungen

Die Prävalenz von Missbildungen nach Anwendung von ART kann etwas höher sein als nach einer spontanen Empfängnis. Dies könnte auf elterliche Faktoren (z. B. Alter der Mutter, Genetik), ART-Verfahren und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen sein.

Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen, die vor kurzem an einer thromboembolischen Erkrankung litten oder noch immer an einer solchen leiden, oder bei Frauen, die allgemein anerkannte Risikofaktoren für thromboembolische

Ereignisse aufweisen, wie persönliche oder familiäre Vorgeschichte, Thrombophilie oder starke Fettleibigkeit (Körpermasseindex > 30 kg/m²), kann die Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko einer Verschlimmerung oder eines Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Frauen müssen die Vorteile einer Verabreichung von Gonadotropin gegen die Risiken abgewogen werden. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Schwangerschaft selbst, ebenso wie ein OHSS, mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse verbunden ist.

Tumoren der Geschlechtsorgane

Es liegen Berichte sowohl über gut- als auch bösartige Ovarial- und andere Tumoren der Geschlechtsorgane bei Frauen vor, die sich mehrfachen Infertilitätsbehandlungen unterzogen haben. Es steht noch nicht fest, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei unfruchtbaren Frauen erhöht.

Natriumgehalt

Luveris enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Luveris darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze verabreicht werden, ausgenommen zusammen mit Follitropin alfa, für das in Studien nachgewiesen wurde, dass die Aktivität und die Stabilität sowie die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Wirkstoffs durch die gleichzeitige Anwendung nicht signifikant verändert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es besteht keine Indikation für eine Anwendung von Luveris während der Schwangerschaft.

Daten von einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften zeigen keine nachteiligen Auswirkungen von Gonadotropinen auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung nach einer kontrollierten Stimulation der Ovarien. In Tierstudien wurde keine teratogene Wirkung von Luveris beobachtet. Die klinischen Daten reichen nicht aus, um bei einer Exposition während der Schwangerschaft eine teratogene Wirkung von Luveris auszuschließen.

Stillzeit

Luveris darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Luveris ist zur Stimulation der Follikelreifung zusammen mit FSH angezeigt (siehe Abschnitt 4.1).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Luveris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Luveris wird zur Stimulation der Follikelreifung zusammen mit Follitropin alfa verwendet. In diesem Zusammenhang ist es schwierig, Nebenwirkungen eindeutig einer der beteiligten Substanzen zuzuordnen.

In einer klinischen Studie wurden schwache bzw. mäßige Reaktionen an der Injektionsstelle (Bluterguss, Schmerzen, Rötung, Jucken oder Schwellung) bei 7,4 % bzw. 0,9 % der Injektionen berichtet.

Es wurden keine schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Über ein ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS) wurde bei weniger als 6 % der mit Luveris behandelten Patientinnen berichtet. Es wurde kein schwerwiegendes OHSS beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen wurden adnexale Torsion (eine Komplikation der Ovarvergrößerung) und Hämoperitoneum mit einer Behandlung mit humanen menopausalen Gonadotropinen in Verbindung gebracht. Auch wenn derartige Nebenwirkungen nicht beobachtet wurden, besteht die Möglichkeit, dass diese auch bei Luveris auftreten könnten.

Ektope Schwangerschaften können insbesondere bei Frauen mit vorhergehenden tubaren Störungen vorkommen.

Übersicht der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen gelten für die nachfolgend verwendete Terminologie im Zusammenhang mit der Häufigkeit von Nebenwirkungen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen können nach der Verabreichung von Luveris auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und anaphylaktischem Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Thromboembolismus, üblicherweise im Zusammenhang mit einem schwerwiegenden OHSS

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Unterleibsschmerzen, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich damit verbundener Symptomatik), Ovarialzyste, Brustschmerzen, Beckenschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erythem, Hämatom, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Luveris sind nicht bekannt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass es zum Auftreten eines OHSS kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelne Dosen bis zu 40 000 I.E. Lutropin alfa, die gesunden Probandinnen verabreicht wurden, wurden gut toleriert, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten.

Behandlung

Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03G A07.

Wirkmechanismus

Das luteinisierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH) werden vom Hypophysenvorderlappen als Reaktion auf das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) abgesondert und spielen eine komplementäre Rolle bei der Follikelentwicklung und Ovulation. In den Thekazellen stimuliert LH die Sekretion von Androgenen, die an die Granulosazellen abgegeben werden, um dort durch Aromatase in Östradiol (E2) umgewandelt zu werden. In den Granulosazellen stimuliert FSH die Entwicklung der Ovarialfollikel, während die LH-Wirkung an der Follikelentwicklung, Steroidogenese und Reifung beteiligt ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die aus der Anwendung von r-hLH resultierende primäre Wirkung ist eine dosisabhängige Erhöhung der E2-Sekretion, was die Wirkung einer FSH Anwendung auf das Follikelwachstum verstärkt.

Klinische Wirksamkeit

In klinischen Studien wurden die Patientinnen durch endogene LH-Serumspiegel von < 1,2 I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. In diesen Studien lag die Ovulationsrate bei 70 bis 75 % pro Zyklus. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

Die passende Dosierung von r-hLH wurde in einer klinischen Studie an Frauen mit hypogonadotropem Hypogonadismus und endogenen LH-Serumspiegeln unter 1,2 I.E./l untersucht. Eine Dosierung von 75 I.E. r-hLH täglich (in Kombination mit 150 I.E. r-hFSH) führte zu angemessener Follikelreifung und Östrogenproduktion. Eine Dosierung von 25 I.E. r-hLH täglich (in Kombination mit 150 I.E. r-hFSH) resultierte in unzureichender follikulärer Entwicklung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Lutropin alfa wurde an hypophysär desensibilisierten Probandinnen bei Dosen von 75 I.E. bis zu 40 000 I.E. untersucht. Das pharmakokinetische Profil von Lutropin alfa ist ähnlich dem von endogenem LH.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Follitropin alfa gibt es keine pharmakokinetische Wechselwirkung.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird Lutropin alfa mit einer initialen Halbwertszeit von ungefähr einer Stunde rasch verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 9 bis 11 Stunden ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady State liegt zwischen 5 und 14 l. Lutropin alfa weist eine lineare Pharmakokinetik auf, wie durch die Fläche unter der Kurve (AUC, *area under the curve*) ermittelt wurde, welche der verabreichten Dosis direkt proportional ist.

Nach subkutaner Anwendung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 56 % und die scheinbare terminale Halbwertszeit liegt zwischen 8 und 21 Stunden. Die Dosisproportionalität nach subkutaner Gabe wurde für bis zu 450 I.E. nachgewiesen. Die Pharmakokinetik von Lutropin alfa nach einmaliger Gabe ist mit der nach wiederholter Gabe vergleichbar, und die Akkumulationsrate von Lutropin alfa ist minimal.

Elimination

Die Gesamtclearance beträgt etwa 1,8 l/h, und es werden weniger als 5 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie von der heterologen Proteinnatur des Hormons zu erwarten, löste Lutropin alfa nach einer Weile eine Antikörperreaktion bei den Versuchstieren aus, was die messbaren LH-Serumwerte verringerte, aber seine biologische Aktivität nicht völlig unterband. Es wurden keine Anzeichen für Toxizität aufgrund der Bildung von Antikörpern auf Lutropin alfa festgestellt.

Ab Dosen von 10 I.E./kg/Tag und höher führte die wiederholte Gabe von Lutropin alfa an trächtige Ratten und Kaninchen zur Verschlechterung der Reproduktionsfähigkeit, einschließlich der Resorption von Feten und reduzierter Gewichtszunahme der Muttertiere. Es wurde jedoch in keinem der beiden Tiermodelle eine arzneimittelabhängige Teratogenese beobachtet.

In weiteren Studien wurde gezeigt, dass Lutropin alfa nicht mutagen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Sucrose
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Polysorbat 20
Phosphorsäure, konzentriert (zum Einstellen des pH)

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH)
L-Methionin
Stickstoff

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver befindet sich in 3-ml-Durchstechflaschen aus neutralem, farblosem Glas (Typ I). Die Durchstechflaschen sind mit Brombutylstopfen verschlossen, die mit einem Aluminiumring und einem abtrennbaren Schnappdeckel versiegelt sind. Das Lösungsmittel befindet sich in 2-ml- oder 3-ml-Durchstechflaschen aus neutralem, farblosem Glas (Typ I) mit einem teflonbeschichteten Gummistopfen.

Packungen mit 1, 3 oder 10 Durchstechflaschen, denen jeweils die entsprechende Anzahl Durchstechflaschen mit Lösungsmittel beigelegt ist. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Öffnen und Rekonstitution zur sofortigen Anwendung und zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Das Pulver muss vor der Anwendung durch behutsames Umschwenken mit dem Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Die rekonstituierte Lösung darf nicht verabreicht werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Luveris kann mit Follitropin alfa gemischt werden und zusammen mit Follitropin alfa in einer einzigen Injektion verabreicht werden.

In diesem Fall muss Luveris zuerst rekonstituiert werden und mit der so entstandenen Lösung dann die Rekonstitution des Pulvers mit Follitropin alfa erfolgen.

Um die Injektion großer Volumina zu vermeiden, kann eine Durchstechflasche Luveris zusammen mit einer oder zwei Durchstechflasche(n) Follitropin alfa 75 I.E. in 1 ml Lösungsmittel aufgelöst werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/155/004
EU/1/00/155/005
EU/1/00/155/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. November 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Januar 2006

10. STAND DER INFORMATION

MM.JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

LUVERIS 75 I.E., DURCHSTECHFLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Luveris 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lutropin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält Lutropin alfa 75 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure, konzentriert, Natriumhydroxid, L-Methionin und Stickstoff.

Eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.
(EU/1/00/155/004-006)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung / 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel
3 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung / 3 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel
10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung / 10 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/155/004 (1 Durchstechflasche/ 1 Durchstechflasche)
EU/1/00/155/005 (3 Durchstechflaschen/ 3 Durchstechflaschen)
EU/1/00/155/006 (10 Durchstechflaschen/ 10 Durchstechflaschen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lösungsmittel Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

luveris 75 i.e.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

LUVERIS 75 I.E., DURCHSTECHFLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Luveris 75 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Lutropin alfa
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

75 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

LUVERIS 75 I.E., LÖSUNGSMITTEL IN DURCHSTECHFLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Luveris
Wasser für Injektionszwecke
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Lösungsmittel in Durchstechflaschen

Luveris 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lutropin alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Luveris und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Luveris beachten?
3. Wie ist Luveris anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Luveris aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Luveris und wofür wird es angewendet?

Was ist Luveris?

Luveris ist ein Arzneimittel, das Lutropin alfa enthält, ein rekombinantes luteinisierendes Hormon (LH), welches mit dem natürlichen, im Menschen vorkommenden Hormon im Wesentlichen identisch ist, es wird jedoch biotechnologisch hergestellt. Es gehört zu der Gruppe von Hormonen, die als Gonadotropine bezeichnet werden und die an der normalen Kontrolle der Fortpflanzung beteiligt sind.

Wofür wird Luveris angewendet?

Luveris wird zur Behandlung von erwachsenen Frauen empfohlen, bei denen nachweislich sehr geringe Mengen von einigen am normalen Reproduktionszyklus beteiligten Hormonen gebildet werden. Das Arzneimittel wird zusammen mit einem anderen Hormon verabreicht, dem so genannten follikelstimulierenden Hormon (FSH), um die Entwicklung von Follikeln herbeizuführen. Die Follikel sind Strukturen in den Eierstöcken, in denen die Eizellen heranreifen. Nach der Behandlung mit Luveris und FSH wird eine einzelne Dosis von humanem Choriongonadotropin (hCG) verabreicht, was zur Freisetzung einer Eizelle aus dem Follikel führt (Eisprung).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Luveris beachten?

Luveris darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Gonadotropine (wie das luteinisierende Hormon, das follikelstimulierende Hormon oder das menschliche Choriongonadotropin) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs haben.
- wenn bei Ihnen ein Gehirntumor diagnostiziert wurde.
- wenn Sie an einer Vergrößerung der Ovarien oder mit Flüssigkeit gefüllten Zysten in den Ovarien (Ovarialzyste) unbekannter Ursache leiden.
- wenn Sie ungeklärte Blutungen aus der Scheide haben.

Luveris darf nicht angewendet werden, wenn eine der oben genannten Tatsachen auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Luveris anwenden.

Ihre und die Fruchtbarkeit Ihres Partners müssen vor Beginn der Behandlung abgeklärt werden.

Es wird empfohlen, Luveris nicht anzuwenden, wenn bei Ihnen Voraussetzungen vorliegen, die eine normale Schwangerschaft unmöglich machen, wie z. B. Eierstöcke, die aufgrund einer Erkrankung namens primärer Ovarialinsuffizienz nicht funktionieren, oder Missbildungen der Geschlechtsorgane.

Porphyrie

Sprechen Sie vor Beginn mit der Behandlung mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder ein Familienmitglied an Porphyrie leiden (die Unfähigkeit, Porphyrine abzubauen, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann).

Ovariellies Überstimulationssyndrom (OHSS)

Dieses Arzneimittel stimuliert Ihre Eierstöcke. Dadurch erhöht sich Ihr Risiko, ein ovariellies Überstimulationssyndrom oder OHSS zu entwickeln. Dieses tritt auf, wenn sich Ihre Follikel zu stark entwickeln und zu großen Zysten werden. Wenn Sie Unterleibsschmerzen bekommen, schnell an Gewicht zunehmen, Ihnen übel ist oder Sie sich erbrechen müssen oder Sie Atembeschwerden haben, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, der Sie möglicherweise auffordern wird, die Anwendung dieses Arzneimittels abzubrechen (siehe Abschnitt 4 unter „Schwere Nebenwirkungen“).

Wenn Sie keinen Eisprung haben und wenn die empfohlene Dosierung und das Behandlungsschema eingehalten werden, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Die Behandlung mit Luveris führt selten zu einem schweren OHSS. Dies tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn ein Arzneimittel zur Herbeiführung der endgültigen Follikelreifung (das menschliches Choriongonadotropin, hCG, enthält) verabreicht wird (Einzelheiten siehe Abschnitt 3 unter „Dosierung und Dauer der Anwendung“). Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise in diesem Behandlungszyklus kein hCG verabreichen, und Ihnen wird gegebenenfalls geraten, Geschlechtsverkehr für mindestens 4 Tage zu vermeiden oder eine Barriere methode zur Verhütung zu benutzen.

Ihr Arzt wird eine sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion vor und während der Behandlung mittels Ultraschall und Blutproben sicherstellen.

Mehrlingsschwangerschaft

Bei Anwendung von Luveris haben Sie im Vergleich zur natürlichen Empfängnis ein erhöhtes Risiko, mit mehr als einem Kind schwanger zu sein („Mehrlingsschwangerschaft“, meistens Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann medizinische Komplikationen für Sie und Ihre Babys zur Folge haben. Sie können das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft verringern, indem Sie die korrekte Luveris-Dosis zu den vorgegebenen Zeiten einnehmen. Wenn Sie sich einer künstlichen Befruchtung unterziehen, steht das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft im Verhältnis zu Ihrem Alter, der Qualität und der Anzahl der befruchteten Eier oder der eingepflanzten Embryos.

Fehlgeburt

Wenn Sie sich einer künstlichen Befruchtung oder einer Stimulation Ihrer Ovarien zur Produktion von Eiern unterziehen, können Sie im Vergleich zu normal schwanger gewordenen Frauen mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Fehlgeburt erleiden.

Eileiterschwangerschaft

Bei Frauen mit einer Eileitererkrankung in der Vorgeschichte besteht das Risiko einer Eileiterschwangerschaft (bei der sich der Embryo außerhalb der Gebärmutter einnistet), unabhängig

davon, ob die Schwangerschaft auf eine spontane Empfängnis oder auf Behandlungen gegen Unfruchtbarkeit zurückzuführen ist.

Blutgerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder ein Familienmitglied Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge oder einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten. Sie haben in diesem Fall bei der Behandlung mit Luveris möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schweren Blutgerinnseln oder die Verschlimmerung von bereits bestehenden Blutgerinnseln.

Tumoren der Geschlechtsorgane

Es liegen Berichte sowohl über gut- als auch bösartige Ovarial- und andere Tumoren der Geschlechtsorgane bei Frauen vor, die sich mehrfachen Infertilitätsbehandlungen unterzogen haben.

Geburtsfehler

Geburtsfehler nach künstlicher Befruchtung können etwas häufiger auftreten als nach einer spontanen Empfängnis. Dies könnte auf Unterschiede bei den elterlichen Faktoren, z. B. Alter der Mutter, Genetik, sowie auf die Verfahren bei künstlicher Befruchtung und auf Mehrlingsschwangerschaft zurückzuführen sein.

Kinder und Jugendliche

Luveris ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

Anwendung von Luveris zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittelleingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Mischen Sie Luveris nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Injektion, außer mit Follitropin alfa, wenn Ihnen das von Ihrem Arzt verschrieben wurde.

Schwangerschaft und Stillzeit

Luveris darf nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Luveris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Luveris enthält Natrium

Luveris enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Luveris anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung dieses Arzneimittels

Ihr Arzt wird über die für Sie am besten geeignete Dosierung und Anwendung während der Behandlung entscheiden.

Dosierung und Dauer der Anwendung

Gewöhnlich wird Luveris bis zu 3 Wochen lang gleichzeitig mit FSH täglich durch Injektionen angewandt.

- **Die übliche Initialdosis beträgt** 75 I.E. (1 Durchstechflasche) Luveris zusammen mit 75 I.E. oder 150 I.E. FSH.
- **Entsprechend Ihrer Reaktion** wird Ihr Arzt die Dosis von FSH vorzugsweise um 37,5 bis 75 I.E. in 7- bis 14-tägigen Intervallen erhöhen.

Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Wenn die gewünschte Reaktion erreicht ist, wird 24 bis 48 Stunden nach den letzten Injektionen von Luveris und FSH einmalig hCG verabreicht. Sie sollten am Tag der Verabreichung von hCG und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder je nach Einschätzung Ihres Arztes ein anderes medizinisches Verfahren zur künstlichen Befruchtung durchgeführt werden.

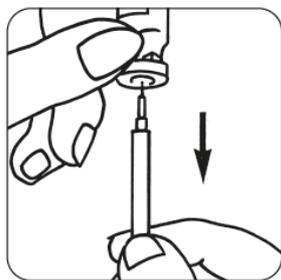
Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen (siehe Abschnitt 4 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt eine niedrigere Dosis von FSH verschreiben als im vorhergehenden Zyklus.

Art der Anwendung

Luveris ist zur subkutanen Injektion bestimmt, das bedeutet, es wird unter die Haut injiziert. Der Inhalt einer Durchstechflasche ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Wenn Sie Luveris selbst anwenden, lesen Sie bitte sorgfältig folgende Anweisungen:

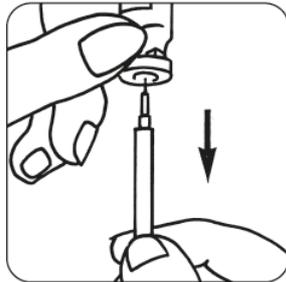
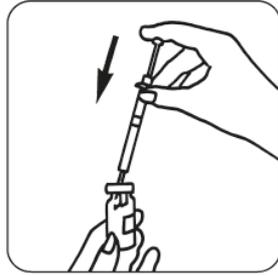
- Waschen Sie sich die Hände. Es ist wichtig, dass Ihre Hände und die verwendeten Gegenstände so sauber wie möglich sind.
- Legen Sie sich alles bereit, was Sie benötigen: Suchen Sie sich einen sauberen Platz und breiten Sie darauf alle Gegenstände aus:
 - eine Durchstechflasche mit Luveris
 - eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel
 - zwei Alkoholtupfer
 - eine Spritze
 - eine Rekonstitutionsnadel zur Auflösung des Pulvers im Lösungsmittel
 - eine feine Nadel für die subkutane Injektion
 - einen Behälter zur sicheren Entsorgung von Glas und Nadeln.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der **Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel**: Befestigen



Sie die **Rekonstitutionsnadel** an der Spritze und ziehen Sie etwas Luft in die Spritze auf, indem Sie den Spritzenkolben bis etwa zur 1-ml-Markierung herausziehen. Führen Sie anschließend die Nadel in die Durchstechflasche ein und drücken Sie den Spritzenkolben herunter, um die Luft aus der Spritze auszustößen. Drehen Sie dann die Durchstechflasche um und ziehen Sie behutsam die gesamte Lösungsmittelmenge in die Spritze auf.

Legen Sie die Spritze vorsichtig auf die Arbeitsfläche und geben Sie acht, dass Sie die Nadel nicht berühren.

- Vorbereiten der Injektionslösung: Entfernen Sie die Schutzkappe von der **Durchstechflasche mit Luveris**, nehmen Sie die Spritze auf und spritzen Sie das Lösungsmittel langsam in die Durchstechflasche mit Luveris ein. Schwenken Sie die Durchstechflasche behutsam, ohne dabei die Spritze zu entfernen. **Nicht schütteln.**

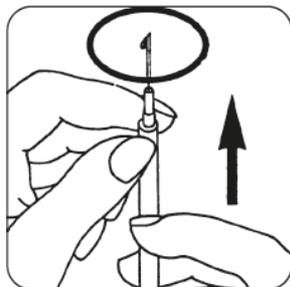


- Nachdem sich das Pulver aufgelöst hat (was gewöhnlich sofort eintritt), vergewissern Sie sich, dass die entstandene Lösung klar ist und keine Schwebstoffe enthält. Drehen Sie die Durchstechflasche um und ziehen Sie die Lösung wieder behutsam in die Spritze auf.

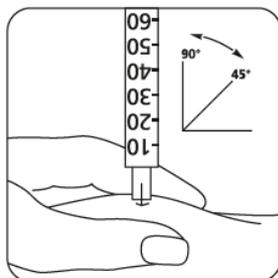
Sie können auch Luveris und Follitropin alfa mischen, anstatt jedes Präparat einzeln zu injizieren. Nachdem Sie das Pulver Luveris aufgelöst haben, ziehen Sie dazu die Lösung wieder in die Spritze auf und spritzen sie in das Behältnis des Pulvers mit Follitropin alfa. Nachdem sich das Pulver aufgelöst hat, ziehen Sie die Lösung wieder in die Spritze auf. Prüfen Sie die Lösung wie zuvor auf Schwebstoffe und benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie nicht klar ist.

Es können bis zu 3 Behältnisse Pulver in 1 ml Lösungsmittel aufgelöst werden.

- Tauschen Sie die Nadel gegen die **feine Nadel** aus und entfernen Sie Luftblasen: Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel nach oben zeigt, und klopfen Sie leicht mit den Fingern an die Spritze, bis sich die Luft an der Spitze ansammelt. Drücken Sie auf den Spritzenkolben, bis die Luftblasen verschwunden sind.



- Injizieren Sie sich sofort die Lösung: Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal werden Ihnen bereits gesagt haben, wohin Sie die Lösung injizieren sollen (z. B. Bauch, Oberschenkelvorderseite). Streichen Sie mit einem Alkoholtupfer über den vorgesehenen Bereich. Drücken Sie die Haut fest zusammen und stechen Sie die Nadel in einem 45- bis 90-Grad-Winkel mit einer schnellen, sicheren Bewegung wie einen kleinen Wurf Pfeil in die Haut. Spritzen Sie unter die Haut, wie man es Ihnen gezeigt hat. Spritzen Sie sich nicht direkt in eine Vene. Sie injizieren die Flüssigkeit, indem Sie sanft auf den Spritzenkolben drücken. Nehmen Sie sich so viel Zeit, wie Sie benötigen, um die gesamte Lösung zu injizieren. Ziehen Sie danach sofort die Nadel zurück und säubern Sie die Injektionsstelle, indem Sie kreisförmig mit dem Alkoholtupfer darüber streichen.



- Entsorgen Sie alle gebrauchten Gegenstände: Ist Ihre Injektion beendet, entsorgen Sie unverzüglich alle Nadeln und leere Glasbehältnisse in dem bereitgestellten, für spitze Gegenstände vorgesehenen Behälter. Unverbrauchte Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Luveris angewendet haben, als Sie sollten

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Luveris sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom führen (siehe Abschnitt 4). Dies wird jedoch erst dann eintreten, wenn hCG verabreicht wird (siehe Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Wenn Sie die Anwendung von Luveris vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere Nebenwirkungen

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der unten aufgeführten Nebenwirkungen bemerken. Der Arzt wird möglicherweise die Anwendung von Luveris bei Ihnen beenden.

Allergische Reaktion

Allergische Reaktionen, wie z. B. Ausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht mit Atembeschwerden, können gelegentlich schwerwiegend sein. Diese Nebenwirkung tritt sehr selten auf (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten).

Ovariellles Überstimulationssyndrom (OHSS)

- Unterleibsschmerzen in Kombination mit Übelkeit oder Erbrechen können Symptome eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sein. Ihre Eierstöcke haben möglicherweise auf die Behandlung überreagiert und große Flüssigkeitsansammlungen oder Zysten entwickelt haben (siehe Abschnitt 2 unter „Ovariellles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten). Ihr Arzt muss Sie bei Auftreten dieser Nebenwirkung so bald als möglich untersuchen.
- Schwerwiegende Blutgerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse), gewöhnlich in Kombination mit signifikantem OHSS, können in sehr seltenen Fällen festgestellt werden. Diese könnten Brustschmerzen, Atemnot, einen Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen (siehe Abschnitt 2 unter „Blutgerinnungsstörungen“).

Andere häufige Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen oder Unterleibsschmerzen
- Flüssigkeitsansammlungen in den Eierstöcken (Ovarialzysten), Brustschmerzen oder Beckenschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. Schmerzen, Jucken, blaue Flecken, Schwellung oder Hautreizung

Verdrehungen der Eierstöcke und Blutungen in den Bauchraum sind bei Luveris nicht berichtet worden. Bei der Behandlung mit humanem Menopausengonadotropin (hMG), einem aus Urin

gewonnenem Arzneimittel, das auch LH enthält, wurden jedoch in seltenen Fällen derartige Ereignisse beobachtet.

Eine ektope Schwangerschaft (der Embryo nistet sich außerhalb der Gebärmutter ein) kann insbesondere bei Frauen mit einer früheren Eileitererkrankung auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Luveris aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und den Durchstechflaschen nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: sichtbare Anzeichen von Zersetzung wie Verfärbung des Pulvers oder Beschädigung der Behältnisse.

Das Arzneimittel ist sofort nach der Auflösung des Pulvers anzuwenden.

Die Lösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Luveris enthält

- Der Wirkstoff ist: Lutropin alfa. Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Injektion enthält 75 I.E. (internationale Einheiten).
- Lutropin alfa ist ein rekombinantes humanes luteinisierendes Hormon (r-hLH), das durch rekombinante DNS-Technologie hergestellt wird.
- Die sonstigen Bestandteile des Pulvers sind: Polysorbat 20, Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure, konzentriert, Natriumhydroxid, L-Methionin und Stickstoff.
- Das Lösungsmittel ist: Wasser für Injektionszwecke.

Wie Luveris aussieht und Inhalt der Packung

- Luveris wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung geliefert.
- Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 75 I.E. Lutropin alfa und jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.
- Luveris ist in Packungen zu 1, 3 und 10 Durchstechflaschen mit Pulver erhältlich, denen jeweils die gleiche Anzahl Durchstechflaschen mit Lösungsmittel beigelegt ist.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.