

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Luveris 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 75 IU lutropina alfa*.

*rekombinantni humani luteinizirajući hormon (r-hLH) proizveden genetičkim inženjerstvom u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Izgled praška: bijeli liofilizirani pelet.

Izgled otapala: bistra bezbojna otopina

pH rekonstituirane otopine je 7,5-8,5.

Osim ampula, potrebno je razmotriti druge oblike lijeka koje bolesnici mogu samostalno primjenjivati.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U kombinaciji s hormonom koji stimulira folikule (FSH) Luveris je indiciran za stimulaciju folikularnog razvoja u žena s teškim pomanjkanjem luteinizirajućeg hormona (LH) i FSH.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Luveris treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Doziranje

Kod žena s manjkom LH i FSH, cilj terapije Luverisom u kombinaciji s FSH je poticanje razvoja i završnog sazrijevanja folikula nakon primjene humanog korionskog gonadotropina (hCG). Luveris treba davati kao dnevne injekcije simultano s FSH. Ako bolesnica ima amenoreju i smanjeno lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Luveris treba primjenjivati istovremeno s folitropinom alfa.

Preporučeni protokol doziranja počinje sa 75 IU lutropina alfa (tj. jedna bočica lijeka Luveris) dnevno uz 75-150 IU FSH. Liječenje treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji se procjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i mjerenjem estrogenskog odgovora.

U kliničkim ispitivanjima dokazano je da Luveris povećava osjetljivost jajnika na folitropin alfa. Ako se utvrdi da je potrebno povećanje doze FSH, prilagodbu doze treba po mogućnosti provesti nakon intervala od 7-14 dana i po mogućnosti s povećanjima za 37,5 IU-75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po jednom ciklusu.

Kad se postigne optimalan odgovor, treba se primijeniti jedna injekcija od 250 mikrograma rekombinantnog humanog korionskog gonadotropina (r-hCG) ili hCG od 5000 IU-10 000 IU, 24-48 sati nakon posljednje injekcije Luverisa i FSH-a. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG i dan poslije. Drugi način može biti provođenje intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procijeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i potpora luteinskoj fazi, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora, potrebno je obustaviti liječenje i ne primijeniti hCG. Liječenje treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prethodni ciklus (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne primjene lijeka Luveris u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost lijeka Luveris nisu ustanovljene u starijih bolesnica.

Oštećenje jetre i bubrega

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka Luveris u bolesnica s oštećenjem jetre ili bubrega nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Luveris u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Luveris je namijenjen za supkutanu primjenu. Prvu injekciju lijeka Luveris treba dati pod izravnim medicinskim nadzorom. Prašak treba rekonstituirati neposredno prije primjene s priloženim otapalom. Ovaj lijek mogu samostalno primjenjivati samo one bolesnici koje su dobro motivirane, odgovarajuće obučene i s pristupom savjetu stručnjaka.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Luveris je kontraindiciran u bolesnica koje imaju:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- tumore hipotalamusa i hipofize
- povećanje jajnika ili ciste jajnika koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i onih nepoznate etiologije
- ginekološko krvarenje nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Luveris se ne smije primjenjivati kad postoje stanja koja bi onemogućila normalnu trudnoću kao što su:

- primarno zatajenje rada jajnika
- anomalije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Prije početka liječenja, neplodnost para mora biti ocijenjena kao odgovarajuća, a navodne kontraindikacije za trudnoću procijenjene. Pored toga bolesnice treba testirati na hipotiroidizam, adrenokortikalnu insuficijenciju i hiperprolaktinemiju te primijeniti odgovarajuće liječenje.

Porfirija

U pacijenata s porfirijom ili obiteljskom anamnezom porfirije Luveris može povećati rizik od akutnog udara. Pogoršanje ili prva pojava simptoma ovog stanja može zahtijevati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS je stanje koje se jasno razlikuje od nekompliciranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati većim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu serumskih spolnih steroidnih hormona i povećanja vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

Simptomi blagog OHSS mogu uključivati bol u trbuhu, nelagodu i distenziju trbuha ili uvećane jajnike. Simptomi umjerenog OHSS mogu biti mučnina, povraćanje, ultrazvučna potvrda dijagnoze ascitesa ili znatnog uvećanja jajnika.

Teški OHSS uključuje simptome poput jakog uvećanja jajnika, porasta tjelesne težine, dispneje ili oligurije. Klinička procjena može otkriti znakove poput hipovolemije, hemokoncentracije, neravnoteže elektrolita, ascitesa, pleuralnog izljeva ili akutnog plućnog distresa. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijskim događajima kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar ili infarkt miokarda.

Nezavisni čimbenici za razvoj OHSS uključuju mlađu dob, bezmasnu tjelesnu masu, sindrom policističnih jajnika, više doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu ili brzorastuću serumsku razinu estradiola i prethodne epizode OHSS, veliki broj folikula jajnika u razvoju i veliki broj oocita dobivenih u ciklusima metoda medicinski potpomognute oplodnje.

Pridržavanje preporučenih doza Luverisa i FSH te režima primjene može smanjiti rizik od hiperstimulacije jajnika. Nadzor ciklusa stimulacije ultrazvukom kao i mjerenjima estradiola preporučuju se za utvrđivanje ranih čimbenika rizika.

Postoje dokazi koji upućuju da hCG ima važnu ulogu u poticanju OHSS-a i da taj sindrom može postati teži te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, u slučaju pojave znakova hiperstimulacije jajnika preporučuje se obustava terapije hCG-om, a bolesnice treba savjetovati da se suzdrže od spolnog odnosa ili da koriste barijernu metodu kontracepcije tijekom najmanje 4 dana. Budući da OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili tijekom nekoliko dana kako bi postao ozbiljan medicinski događaj pa bolesnice treba pratiti tijekom najmanje dva tjedna nakon primjene hCG.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti odgovarajuću terapiju.

Torzija jajnika

Postoje izvješća o torziji jajnika nakon liječenja ostalim gonadotropinima. To je možda povezano s ostalim faktorima rizika, kao što su OHSS, trudnoća, prethodna operacija u trbuhu, torzija jajnika u anamnezi, prethodna ili trenutačna cista na jajniku i sindrom policističnih jajnika. Oštećenje jajnika zbog smanjenje opskrbe krvlju može se ograničiti ranom dijagnozom i trenutačnim uklanjanjem torzije.

Višeploidne trudnoće

Kod bolesnica koje se podvrgavaju indukcijama ovulacije, incidencija višeploidnih trudnoća i poroda povećana je u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća su blizanci. Višeploidna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik neželjenih majčinih i perinatalnih ishoda.

Za minimizaciju rizika od višeploidnih trudnoća s velikim brojem plodova preporučuje se pažljivi nadzor odgovora jajnika. U bolesnica koje su se podvrgnule metodama medicinski potpomognute oplodnje rizik od višeploidnih trudnoća povezan je uglavnom s brojem transferiranih embrija, njihovom kvalitetom i dobi bolesnice.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće pobačajem ili abortusom viša je u bolesnica koje se podvrgavaju stimulaciji rasta folikula ili metodama medicinski potpomognute oplodnje kako bi se potaknula ovulacija, nego nakon prirodnog začeća.

Ektopična trudnoća

Žene s povijesti bolesti jajovoda izložene su riziku od ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem ili liječenjem neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon metoda potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Urođene anomalije

Prevalencija urođenih anomalija nakon primjene metoda potpomognute oplodnje može biti blago povišena u odnosu na spontana začeća. To može biti zbog roditeljskih utjecaja (primjerice, dob majke, genetika), procedura metoda potpomognute oplodnje i višeploidnih trudnoća.

Tromboembolijski događaji

U žena s nedavnim ili trenutno prisutnim tromboembolijskim događajima ili u žena s općenito prepoznatim čimbenicima rizika za tromboembolijske događaje poput osobne ili obiteljske anamneze, trombofilije ili teške pretilosti (indeks tjelesne težine $>30 \text{ kg/m}^2$), liječenje gonadotropinima može dodatno povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena koristi primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. Treba naglasiti da i sama trudnoća, kao i OHSS, nosi povećan rizik razvoja tromboembolijskih događaja.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o tumorima jajnika i drugih reproduktivnih sustava, kako dobroćudnih tako i zloćudnih, u žena koje su se podvrgnule opetovanim protokolima liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Sadržaj natrija

Luveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Luveris se ne smije primjenjivati kao mješavina s drugim lijekovima, u istoj injekciji osim folitropina alfa za kojeg su ispitivanja pokazala kako njegova istovremena primjena ne mijenja znatno aktivnost, stabilnost, farmakokinetiku ili farmakodinamička svojstva djelatnih tvari.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje indikacije za primjenu lijeka Luveris tijekom trudnoće.

Podaci na ograničenom broju trudnica izloženih lijeku ne ukazuju na štetne događaje gonadotropina na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj nakon kontrolirane stimulacije jajnika. U studijama na životinjama nisu opaženi teratogeni učinci Luverisa. U slučaju izloženosti tijekom trudnoće klinički podaci nisu dostatni za isključivanje teratogenih učinaka Luverisa.

Dojenje

Luveris nije indiciran tijekom dojenja.

Plodnost

Luveris je indiciran za stimulaciju razvoja folikula u vezi s FSH (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Luveris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Luveris se koristi za stimulaciju razvoja folikula zajedno s folitropinom alfa. U ovom kontekstu teško je pripisati nuspojave bilo kojoj od korištenih tvari.

U kliničkom ispitivanju zabilježene su blage i umjerene reakcije na mjestu injiciranja (modrice, bol, crvenilo, svrbež ili oticanje) u 7,4% odnosno 0,9% danih injekcija. Teške reakcije na mjestu davanja injekcije nisu zabilježene.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) uočen je u manje od 6% bolesnica koje su primale Luveris. Nije zabilježen teški OHSS (vidjeti dio 4.4).

U rijetkim slučajevima torzija adneksa (komplikacija uvećanja jajnika) i hemoperitoneum bili su povezani s liječenjem humanim menopauzalnim gonadotropinom. Iako ove nuspojave nisu uočene postoji mogućnost da se također dogode uz Luveris.

Ektopična trudnoća može se pojaviti posebice u žena s anamnezom prethodne bolesti jajovoda.

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom u daljnjem tekstu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave opažene su nakon primjene lijeka Luveris.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok.

Poremećaji živčanog sustava

Često: Glavobolja.

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija, obično povezana s teškim OHSS.

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u truhu, nelagoda u truhu, mučnina, povraćanje, proljev.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju), cista na jajnicima, bol u dojka, bol u zdjelici.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Reakcija na mjestu davanja injekcije (npr. bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mjestu injekcije).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom Luveris nisu poznati. Bez obzira na to može se dogoditi OHSS (vidjeti dio 4.4).

Pojedinačne doze od 40 000 IU lutropina alfa primjenjivane su na zdravim ženskim dobrovoljcima bez ozbiljnih nuspojava i dobro su se podnosile.

Liječenje

Liječenje je ovisno o simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori genitalnog sustava, gonadotropini. ATK oznaka: G03GA07

Mehanizam djelovanja

Luteinizirajući hormon (LH) i hormon za stimulaciju folikula (FSH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. LH u teka stanicama stimulira lučenje androgena koji se prenose u granulosa stanice kako bi ih aromataza konvertirala u estradiol (E2). FSH u

granuloza stanicama stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Primarni učinak primjene r-hLH-a jest o dozi ovisno povećanje lučenja E2, što pojačava učinak primjene FSH na rast folikula.

Klinička djelotvornost

U kliničkim ispitivanjima, bolesnice su bile definirane razinama endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. U tim ispitivanjima stopa ovulacije po ciklusu iznosila je 70-75%. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenih u različitim laboratorijima.

U jednom kliničkom ispitivanju žena s hipogonadotropnim hipogonadizmom i koncentracijom endogenog LH u serumu nižom od 1,2 IU/l, ispitivana je odgovarajuća doza r-hLH-a. Dnevna doza od 75 IU r-hLH-a (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je odgovarajućim razvojem folikula i stvaranjem estrogena. Dnevna doza od 25 IU r-hLH (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je nedovoljnim razvojem folikula.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lutropina alfa proučavana je u ženskih dobrovoljaca s desenzitiziranom hipofizom u jedinicama od 75 do 40 000 IU. Farmakokinetički profil lutropina alfa sličan je profilu endogenog LH.

Nema farmakokinetičke interakcije s folitropinom alfa kada se daju istovremeno.

Distribucija

Nakon intravenske primjene lutropin alfa se brzo distribuira s početnim poluvijekom od približno jednog sata i eliminira se iz tijela s terminalnim poluvijekom od oko 9 do 11 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kreće se u rasponu od 5-14 l. Lutropin alfa pokazuje linearnu farmakokinetiku kako je to ocijenjeno površinom ispod krivulje (AUC) koja je izravno proporcionalna primijenjenoj dozi.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 56%, a prividni terminalni poluvijek kreće se u rasponu od 8-21 sat. Proporcionalnost doze nakon supkutane primjene dokazana je sve do 450 IU. Farmakokinetika lutropina alfa nakon jedne i ponovljene primjene lijeka Luveris usporedive su, a stupanj akumulacije lutropina alfa je minimalan.

Eliminacija

Ukupni tjelesni klirens je otprilike 1,8 l/h, a manje od 5% doze izlučuje se u mokraći.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala. Kako se očekuje od heterologne proteinske strukture hormona, lutropin alfa potaknuo je odgovor protutijela u eksperimentalnih životinja nakon razdoblja tijekom kojeg se smanjuju razine mjerljivog serumskog LH, ali nije u potpunosti spriječio njegovu biološku aktivnost. Nisu uočeni znakovi toksičnosti zbog razvoja protutijela na lutropin alfa.

Pri dozama od 10 IU/kg/dan i većim, opetovana primjena lutropina alfa kod gravidnih ženki štakora i kunića uzrokovala je oštećenje reproduktivne funkcije uključujući resorpciju fetusa i slabiji porast tjelesne težine mladunčadi. Međutim, nije uočena teratogeneza povezana s lijekom ni na jednom životinjskom modelu.

Druga ispitivanja su pokazala da lutropin alfa nije mutagen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
polisorbat 20
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
L-metionin
dušik

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak je pakiran u bočice volumena 3 ml od bezbojnog neutralnog stakla (tip I). Bočice su zatvorene bromobutilnim čepovima zaštićenim aluminijskim prstenovima i „flip-off“ zatvaračima. Otapalo se nalazi u bočicama od 2 ili 3 ml od bezbojnog neutralnog stakla (tip I) s gumenim čepom obloženim teflonom ili u ampulama volumena 2 ml od neutralnog bezbojnog stakla (tip I).

Pakiranja od 1, 3 ili 10 bočica s odgovarajućim brojem bočica otapala ili ampula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za neposrednu i jednokratnu uporabu nakon prvog otvaranja i rekonstitucije.
Prašak se mora rekonstituirati s otapalom prije upotrebe blagim okretanjem.
Rekonstituirana otopina ne smije se primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Luveris se smije miješati s folitropinom alfa i istovremeno primjenjivati kao pojedinačna injekcija.

U tom slučaju Luveris treba rekonstruirati prvi i potom ga upotrijebiti za rekonstituciju praška folitropina alfa.

Kako bi se izbjeglo injiciranje velikih volumena, jedna bočica Luverisa može se rekonstituirati zajedno s jednom ili dvije bočice folitropina alfa jačine 75 IU u 1 ml otapala.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. studenog 2000.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU
I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenima ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**LUVERIS 75 IU, BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Luveris 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lutropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica s praškom sadrži 75 IU lutropina alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: polisorbit 20, saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, fosfatna kiselina koncentrirana, natrijev hidroksid, L-metionin i dušik.

Jedna ampula s otapalom sadrži 1 ml vode za injekcije. (EU/1/00/155/001-003)

Jedna bočica s otapalom sadrži 1 ml vode za injekcije. (EU/1/00/155/004-006)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju / 1 ampula s otapalom
3 bočice s praškom za otopinu za injekciju / 3 ampule s otapalom
10 bočica s praškom za otopinu za injekciju / 10 ampula s otapalom
1 bočica s praškom za otopinu za injekciju / 1 bočica s otapalom
3 bočice s praškom za otopinu za injekciju / 3 bočice s otapalom
10 bočica s praškom za otopinu za injekciju / 10 bočica s otapalom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/155/001 (1 bočica/1 ampula)
EU/1/00/155/002 (3 bočice/3 ampule)
EU/1/00/155/003 (10 bočica/10 ampula)
EU/1/00/155/004 (1 bočica/1 bočica)
EU/1/00/155/005 (3 bočice/3 bočice)
EU/1/00/155/006 (10 bočica/10 bočica)

13. BROJ SERIJE

Lot
Lot otapala

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

luveris 75 iu

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

LUVERIS 75 IU, BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Luveris 75 IU prašak za injekciju
lutropin alfa
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

75 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
LUVERIS 75 IU, AMPULE S OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Luveris
voda za injekcije
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
LUVERIS 75 IU, BOČICE S OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Luveris
voda za injekcije
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Otapalo u ampulama

Luveris 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lutropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Luveris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Luveris
3. Kako primjenjivati Luveris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Luveris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Luveris i za što se koristi

Što je Luveris

Luveris je lijek koji sadrži lutropin alfa, rekombinantni luteinizirajući hormon (LH) koji je u biti sličan hormonu koji se prirodno nalazi kod ljudi, ali se dobiva biotehnološkim postupkom. Pripada obitelji hormona zvanih gonadotropini koji su uključeni u normalnu kontrolu reprodukcije.

Za što se Luveris koristi

Luveris se preporučuje za liječenje odraslih žena kod kojih su nađene vrlo niske razine nekih hormona uključenih u prirodni ciklus reprodukcije. Ovaj lijek se koristi skupa s drugim hormonom zvanim hormonom stimulacije folikula (FSH) kako bi se razvili folikuli koji su u jajnicima, a sazrijevaju do jajnih stanica. Nakon toga slijedi primjena jedne doze humanog korionskog gonadotropina (hCG) što dovodi do oslobađanja jajnih stanica iz folikula (ovulacija).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Luveris

Nemojte primjenjivati Luveris

- ako ste alergični na gonadotropine (poput luteinizirajućeg hormona, hormona koji stimulira folikule ili humanog korionskog gonadotropina) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- u slučaju karcinoma jajnika, maternice ili dojki.
- ako Vam je dijagnosticiran tumor na mozgu.
- u slučaju uvećanja jajnika ili vrećica s tekućinom unutar jajnika (cista na jajnicima) nepoznatog podrijetla.
- ako imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje.

Nemojte primjenjivati Luveris ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Prije nego primijenite ovaj lijek provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Luveris. Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera.

Preporučuje se da ne koristite Luveris ako imate bilo koje stanje koje inače onemogućava normalnu trudnoću poput jajnika koji ne funkcioniraju zbog stanja zvanog primarno zatajenje jajnika ili anomalije spolnih organa.

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Ovaj lijek stimulira jajnike. Time se povećava rizik razvijanja sindroma hiperstimulacije jajnika ili OHSS-a. To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, dobijete naglo na težini, osjećate mučninu ili povraćate ili imate poteškoća u disanju odmah razgovarajte sa svojim liječnikom koji bi mogao od Vas tražiti da prekinete liječenje lijekom Luveris (pogledajte dio 4 pod „Ozbiljne nuspojave“).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Liječenje Luverisom rijetko uzrokuje teški OHSS. To postaje vjerojatnije ako se primjenjuje lijek koji se koristi za konačno sazrijevanje folikula (koji sadrže humani korionski gonadotropin, hCG) (za više pojedinosti pogledajte dio 3 pod „Koliko lijeka trebate primijeniti“). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas možda uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu kontracepciju najmanje četiri dana.

Vaš liječnik će pomno nadzirati odgovor jajnika na temelju ultrazvuka i uzimanja uzoraka krvi prije i tijekom liječenja.

Višeploidne trudnoće

Za vrijeme liječenja Luverisom pod povećanim ste rizikom od trudnoće s više od jednim djetetom u isto vrijeme („višeploidna trudnoća“, uglavnom blizanci) nego da začnete prirodnim putem. Višeploidna trudnoća može uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik od višeploidne trudnoće može se smanjiti upotrebom prave doze Luverisa u pravo vrijeme. Prilikom podvrgavanja metodama medicinski potpomognute oplodnje rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplođenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate metodama medicinski potpomognute oplodnje ili stimulaciji jajnika zbog proizvodnje jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod prosječne žene.

Izvanmaternična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku od izvanmaternične trudnoće (trudnoće kod koje je embrij usađen izvan maternice), bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem ili uz liječenje neplodnosti.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji)

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uporabe lijeka Luveris ili ako je član Vaše obitelji ikada imao krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar. Možete biti pod većim rizikom od ozbiljnih krvnih ugrušaka ili se postojeći ugrušci mogu pogoršati liječenjem lijekom Luveris.

Tumori spolnih organa

Zabilježeni su tumori jajnika i drugih spolnih organa, kako dobroćudni tako i zloćudni, u žena koje su se podvrgnule protokolima liječenja s više lijekova za liječenje neplodnosti.

Prirođena oštećenja

Prirođena oštećenja nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje mogu biti blago povećani nego nakon spontanog začeća. To može biti zbog razlika u čimbenicima prisutnih kod roditelja kao što je dob majke, genetika kao i postupci metoda medicinski potpomognute oplodnje i višeploidne trudnoće.

Djeca i adolescenti

Luveris nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Luveris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati Luveris pomiješan s drugim lijekovima u istoj injekciji, osim s folitropinom alfa ako ga je propisao Vaš liječnik.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Luveris ako ste trudni ili dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Luveris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Luveris sadrži natrij

Luveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Luveris

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Primjena ovog lijeka

Vaš će liječnik odlučiti o dozi i rasporedu primjene u skladu s onim što je najprikladnije za Vas tijekom ciklusa liječenja.

Pakiranja lijeka koja su više prilagođena pacijentu dostupna su za samostalnu primjenu lijeka kod kuće. Obratite se liječniku kako biste istražili povoljnije mogućnosti koje bi Vam mogle biti dostupne.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Luveris se obično koristi svaki dan do tri tjedna istovremeno s injekcijama FSH.

- **Uobičajena početna doza je 75 IU** (1 bočica) Luverisa zajedno s 75 IU ili 150 IU FSH.
- **U skladu s Vašim odgovorom**, liječnik može povećati dozu FSH po mogućnosti za 37,5 do 75 IU u razmacima od 7 do 14 dana.

Vaš liječnik može odlučiti produljiti Vaše liječenje do 5 tjedana.

Kad se postigne željeni odgovor, daje se jedna injekcija hCG od 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije Luverisa i FSH. Preporučuje Vam se spolni odnos na dan primjene i na dan nakon primjene hCG. Drugi način je provođenje intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

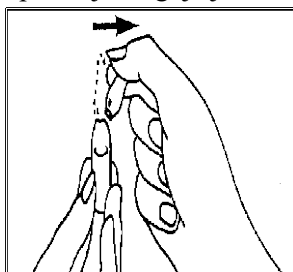
U slučaju prekomjernog odgovora, liječenje treba obustaviti te ne primjenjivati hCG (pogledajte dio 4, pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus Vaš liječnik će Vam propisati FSH u nižoj dozi od one u prethodnom ciklusu.

Način primjene

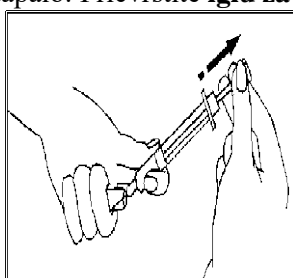
Luveris je namijenjen za supkutanu primjenu što znači da se daje injekcijom pod kožu. Svaka je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Ako sami sebi dajete Luveris molimo pažljivo pročitajte i pratite sljedeće upute:

- Operite ruke. Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite budu što čišći.
- Pripremite sve što Vam je potrebno. Nađite čistu površinu i na nju sve položite:
 - jednu bočicu Luverisa,
 - jednu ampulu otapala,
 - dvije blazinice natopljene alkoholom,
 - jednu štrcaljku,
 - jednu iglu za rekonstituciju za otapanje praška u otapalu,
 - iglu s finim otvorom za supkutanu injekciju,
 - spremnik za oštre predmete za sigurno zbrinjavanje stakla i igala.
- Otvaranje **ampule s otapalom**: Pri vrhu ampule s otapalom primijetit ćete malu obojenu točku. Odmah je ispod mjesta gdje je vrat ampule obrađen kako bi je se lakše prelomilo. Lagano tapkajte vrh ampule tako da tekućina u vratu ampule padne na donji dio. Sada čvrsto pritisnite ampulu preko vrata i prelomite ju na mjestu obojane točke. Pažljivo položite otvorenu ampulu u uspravnom položaju na radnu površinu.

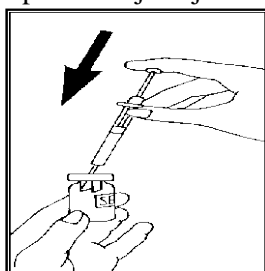


- Uvucite otapalo: Pričvrstite **iglu za rekonstituciju** na štrcaljku, sa štrcaljkom u jednoj ruci podignite otvorenu ampulu, umetnite iglu i uvucite svo otapalo.

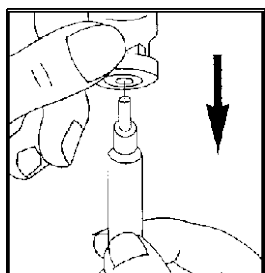


Pažljivo položite štrcaljku na radnu površinu pazeći da ne dotaknete iglu.

- Priprema otopine za injekciju: Uklonite zaštitni poklopac s **Luveris bočice s praškom**, podignite svoju štrcaljku i polako injicirajte otapalo u bočicu Luverisa. Lagano vrtite, ali nemojte vaditi štrcaljku. **Nemojte potresati.**



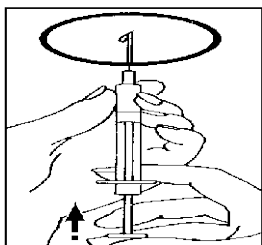
- Nakon otapanja praška (što se obično događa odmah), provjerite je li nastala otopina bistra i da ne sadrži čestice. Bočicu okrenite naopako te lagano povucite otopinu natrag u štrcaljku.



Možete također miješati Luveris i folitropin alfa kao alternativu injiciranju svakog lijeka zasebno. Nakon otapanja praška Luveris, uvucite otopinu nazad u štrcaljku i ponovno injicirajte u spremnik s praškom folitropina alfa. Nakon što se prašak otopi, povucite otopinu ponovno u štrcaljku. Kao i prethodno, provjerite ima li čestica i nemojte upotrebljavati ako otopina nije čista.

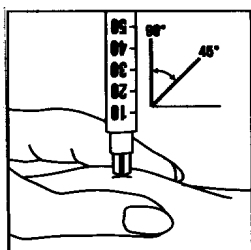
U 1 ml otapala mogu se otopiti do 3 spremnika s praškom.

- Promijenite iglu za iglu s **finim otvorom** i uklonite sve mjehuriće zraka: Ako vidite mjehuriće



zraka u štrcaljki, držite štrcaljku s iglom uperenom prema gore i lagano je kucnite sve dok se zrak ne skupi na vrhu. Blago pogurajte klip sve dok ne nestanu mjehurići zraka.

- Odmah injicirajte otopinu: Vaš liječnik ili medicinska sestra već su Vam savjetovali gdje trebate dati injekciju (npr. trbuh, prednji dio bedra). Obrišite odabrano mjesto blazinicom natopljenom



alkoholom. Čvrsto primite kožu prstima i uvedite iglu pod kutom od 45 ° do 90 ° kao da želite baciti strelicu pikada. Injicirajte pod kožu, kao što Vam je objašnjeno. Ne injicirajte izravno u venu. Injicirajte otopinu nježno gurajući klip. Uzmite si vremena koliko god Vam je potrebno da injicirate svu otopinu. Odmah izvucite iglu i kružnim pokretom očistite kožu blazinicom natopljenom alkoholom.

- Bacite sve korištene predmete: Nakon dovršetka injiciranja odmah bacite sve igle i prazne staklene spremnike u spremnik za oštre predmete. Sva neiskorištena otopina mora se odbaciti.

Ako primijenite više Luverisa nego što ste trebali

Učinci predoziranja lijekom Luveris nisu poznati no postoji mogućnost sindroma prekomjerne stimulacije jajnika (pogledajte dio 4). Međutim, to se događa samo ako se primjenjuje hCG (pogledajte dio 2 pod „Upozorenja i mjere opreza“).

Ako ste zaboravili primijeniti Luveris

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Molimo obratite se svojem liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, odmah se obratite svojem liječniku. Liječnik bi mogao od Vas tražiti da prestanete uzimati Luveris.

Alergijska reakcija

Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (može se pojaviti kod do 1 na 10 000 osoba).

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

- Bol u donjem dijelu trbuha, katkada popraćena mučninom ili povraćanjem mogu biti simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). Vaši su jajnici možda prekomjerno reagirali na liječenje te su se stvorile velike vrećice s tekućinom ili ciste (pogledajte dio 2 pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ta je nuspojava česta (može se pojaviti kod do 1 na 10 osoba). Ako se to dogodi, liječnik će Vas morati što prije pregledati.
- Ozbiljne komplikacije zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) obično s teškim OHSS događaju se vrlo rijetko. To je moglo uzrokovati bol u prsima, nedostatak zraka, srčani ili moždani udar (pogledajte dio 2 pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi“).

Druge česte nuspojave

- Glavobolja
- Osjećaj slabosti, povraćanje, proljev, nelagoda ili bol u truhu
- Vrećice s tekućinom unutar jajnika (ciste na jajnicima), bol u dojka i zdjelici
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, svrbež, modrice, crvenilo ili oticanje

Uvrtnje jajnika i krvarenje u truhu nisu prijavljene kod uporabe lijeka Luveris, no prijavljeni su rijetki slučajevi nakon liječenja humanim menopauzalnim gonadotropinom (hMG), lijekom dobivenim iz mokraće koji također sadrži LH.

Izvanmaternična trudnoća (embrio usađen izvan maternice) može se pojaviti posebice u žena koje su imale bolesti jajovoda.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Luveris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočicama iza oznake “Rok valjanosti“ / “EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja poput promjene boje praška ili oštećenje spremnika.

Lijek treba primijeniti odmah nakon otapanja praška.

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Luveris sadrži

- Djelatna tvar je lutropin alfa. Jedna bočica praška za injekciju sadrži 75 IU (međunarodnih jedinica).
- Lutropin alfa je rekombinantni humani luteinizirajući hormon (r-hLH) proizveden tehnologijom rekombinantne DNK.
- Drugi sastojci praška su polisorbat 20, saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid, L-metionin i dušik.
- Otapalo je voda za injekcije.

Kako Luveris izgleda i sadržaj pakiranja

- Luveris se isporučuje kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
- Jedna bočica s praškom sadrži 75 IU lutropina alfa, a svaka ampula otapala sadrži 1 ml vode za injekcije.
- Luveris se isporučuje u pakiranjima od 1, 3 ili 10 bočica s praškom zajedno s istim brojem ampula otapala.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Otapalo u bočicama

Luveris 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

lutropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Luveris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Luveris
3. Kako primjenjivati Luveris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Luveris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Luveris i za što se koristi

Što je Luveris

Luveris je lijek koji sadrži lutropin alfa, rekombinantni luteinizirajući hormon (LH) koji je u osnovi sličan hormonu koji se prirodno nalazi kod ljudi, ali se dobiva biotehnološkim postupkom. Pripada obitelji hormona zvanih gonadotropini koji su uključeni u normalnu kontrolu reprodukcije.

Za što se Luveris koristi

Luveris se preporučuje za liječenje odraslih žena kod kojih su nađene vrlo niske razine nekih hormona uključenih u prirodne cikluse reprodukcije. Ovaj lijek se koristi skupa s drugim hormonom zvanim hormonom stimulacije folikula (FSH) kako bi se razvili folikuli koji su u jajnicima, a sazrijevaju do jajnih stanica. Nakon toga slijedi primjena jedne doze humanog korionskog gonadotropina (hCG) što dovodi do oslobađanja jajnih stanica iz folikula (ovulacija).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Luveris

Nemojte primjenjivati Luveris

- ako ste alergični na gonadotropine (poput luteinizirajućeg hormona, hormona koji stimulira folikule ili humanog korionskog gonadotropina) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- u slučaju karcinoma jajnika, maternice ili dojki.
- ako Vam je dijagnosticiran tumor na mozgu.
- u slučaju uvećanja jajnika ili vrećica s tekućinom unutar jajnika (cista na jajnicima) nepoznatog podrijetla.
- ako imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje.

Nemojte primjenjivati Luveris ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Prije nego primijenite ovaj lijek provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Luveris. Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera.

Preporučuje se da ne koristite Luveris ako imate bilo koje stanje koje inače onemogućava normalnu trudnoću poput jajnika koji ne funkcioniraju zbog stanja zvanog primarno zatajenje jajnika ili anomalije spolnih organa.

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Ovaj lijek stimulira jajnike. Time se povećava rizik razvijanja sindroma hiperstimulacije jajnika ili OHSS-a. To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, dobijete naglo na težini, osjećate mučninu ili povraćate ili imate poteškoća u disanju odmah razgovarajte sa svojim liječnikom koji bi mogao od Vas tražiti da prekinete liječenje lijekom Luveris (pogledajte dio 4 pod „Ozbiljne nuspojave“).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Liječenje Luverisom rijetko uzrokuje teški OHSS. To postaje vjerojatnije ako se primjenjuje lijek koji se koristi za konačno sazrijevanje folikula (koji sadrže humani korionski gonadotropin, hCG) (za više pojedinosti pogledajte dio 3 pod „Koliko lijeka trebate primijeniti“). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas možda uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu kontracepciju najmanje četiri dana.

Vaš liječnik će pomno nadzirati odgovor Vaših jajnika na temelju ultrazvuka i uzimanja uzoraka krvi prije i tijekom liječenja.

Višeploidne trudnoće

Za vrijeme liječenja Luverisom pod povećanim ste rizikom od trudnoće s više od jednim djetetom u isto vrijeme („višeploidna trudnoća“, uglavnom blizanci) nego da začnete prirodnim putem. Višeploidna trudnoća može uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik od višeploidne trudnoće može se smanjiti upotrebom prave doze Luverisa u pravo vrijeme. Prilikom podvrgavanja metodama medicinski potpomognute oplodnje rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplođenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate metodama medicinski potpomognute oplodnje ili stimulaciji jajnika zbog proizvodnje jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod prosječne žene.

Izvanmaternična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku od izvanmaternične trudnoće (trudnoće kod koje je embrij usađen izvan maternice), bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem ili uz liječenje neplodnosti.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji)

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uporabe lijeka Luveris ili ako je član Vaše obitelji ikada imao krvne ugruške u nogama ili plućima ili srčani ili moždani udar. Možete biti pod većim rizikom od ozbiljnih krvnih ugrušaka ili se postojeći ugrušci mogu pogoršati liječenjem lijekom Luveris.

Tumori spolnih organa

Zabilježeni su tumori jajnika i drugih spolnih organa, kako dobroćudni tako i zloćudni, u žena koje su se podvrgnule protokolima liječenja s više lijekova za liječenje neplodnosti.

Urođene mane

Stopa urođenih mana nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje može biti blago veća nego nakon spontanog začeća. To može biti zbog razlika u čimbenicima prisutnih kod roditelja kao što je dob majke, genetika kao i postupci metoda medicinski potpomognute oplodnje i višeploidne trudnoće.

Djeca i adolescenti

Luveris nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Luveris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati Luveris pomiješan s drugim lijekovima u istoj injekciji osim s folitropinom alfa ako ga je propisao Vaš liječnik.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Luveris ako ste trudni ili dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Luveris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Luveris sadrži natrij

Luveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Luveris

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Primjena ovog lijeka

Vaš će liječnik odlučiti o dozi i rasporedu primjene u skladu s onime što je najprikladnije za Vas tijekom ciklusa liječenja.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Luveris se obično koristi svaki dan do tri tjedna istovremeno s injekcijama FSH.

- **Uobičajena početna doza je 75 IU** (1 bočica) Luverisa zajedno s 75 IU ili 150 IU FSH.
- **U skladu s Vašim odgovorom**, Vaš liječnik može povećati Vašu dozu FSH po mogućnosti za 37,5 do 75 IU u razmacima od 7 do 14 dana.

Vaš liječnik može odlučiti produljiti Vaše liječenje za do 5 tjedana.

Kad se postigne željeni odgovor, daje se jedna injekcija hCG od 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije Luverisa i FSH. Preporučuje Vam se spolni odnos na dan primjene i na dan nakon primjene hCG. Drugi način je provođenje intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

U slučaju prekomjernog odgovora, liječenje treba obustaviti te ne primjenjivati hCG (pogledajte dio 4 pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus Vaš liječnik će Vam propisati FSH u nižoj dozi od one u prethodnom ciklusu.

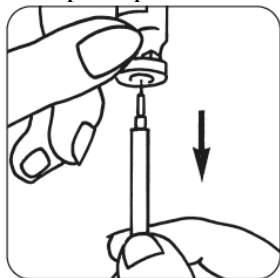
Način primjene

Luveris je namijenjen za supkutanu primjenu što znači da se daje injekcijom pod kožu. Svaka je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Ako sami sebi dajete Luveris molimo Vas pažljivo pročitajte i pratite sljedeće upute:

- Operite ruke. Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite budu što čišći.
- Pripremite sve što Vam je potrebno. Nađite čistu površinu i na nju sve položite:
 - jednu bočicu Luverisa,
 - jedna bočica s otapalom,
 - dvije blazinice natopljene alkoholom,
 - jednu štrcaljku,
 - jednu iglu za rekonstituciju za otapanje praška u otapalu,
 - iglu s finim otvorom za supkutanu injekciju,
 - spremnik za oštre predmete za sigurno zbrinjavanje stakla i igala.

- Uklonite zaštitni poklopac s **bočice s otapalom**. Pričvrstite **iglu za rekonstituciju na štrcaljku**



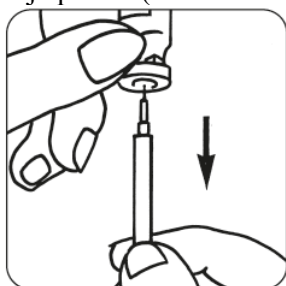
i uvucite nešto zraka u štrcaljku tako da klip povučete otprilike do oznake 1 ml. Potom umetnite iglu u bočicu, pogurajte klip kako biste istjerali zrak i okrenite bočicu naopako te lagano povucite svo otapalo.

Pažljivo položite štrcaljku na radnu površinu pazeći da ne dotaknete iglu.

- Priprema otopine za injekciju: Uklonite zaštitni poklopac s **Luveris bočice s praškom**, uzmite štrcaljku i polako injicirajte otapalo u bočicu Luverisa. Lagano vrtite, ali nemojte vaditi štrcaljku. **Nemojte potresati.**



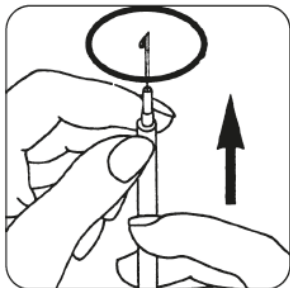
- Nakon otapanja praška (što se obično događa odmah), provjerite je li nastala otopina bistra i da ne sadrži čestice. Bočicu okrenite naopako te lagano povucite otopinu natrag u štrcaljku.



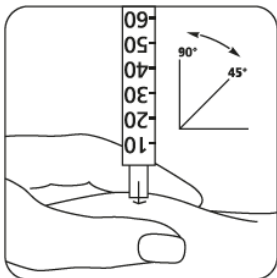
Možete također miješati Luveris i folitropin alfa kao alternativu injiciranju svakog lijeka zasebno. Nakon otapanja praška Luveris, uvucite otopinu nazad u štrcaljku i ponovno injicirajte u spremnik s praškom folitropina alfa. Nakon što se prašak otopi, povucite otopinu ponovno u štrcaljku. Kao i prethodno, provjerite ima li čestica i nemojte upotrebljavati ako otopina nije čista.

U 1 ml otapala mogu se otopiti do tri spremnika s praškom.

- Promijenite iglu za iglu s **finim otvorom** i uklonite sve mjehuriće zraka: Ako vidite mjehuriće zraka u štrcaljki, držite štrcaljku s iglom uperenom prema gore i lagano je kucnite sve dok se zrak ne skupi na vrhu. Blago pogurajte klip sve dok ne nestanu mjehurići zraka.



- Odmah injicirajte otopinu: Vaš liječnik ili medicinska sestra već su Vam savjetovali gdje trebate dati injekciju (npr. trbuh, prednji dio bedra). Obrišite odabrano mjesto blazinicom natopljenom alkoholom. Čvrsto primite kožu prstima i umetnite iglu pod kutom od 45° do 90° kao da želite baciti strelicu pikada.



Injicirajte pod kožu, kao što Vam je objašnjeno. Ne injicirajte izravno u venu. Injicirajte otopinu nježno gurajući klip. Uzmite si vremena koliko god Vam je potrebno da injicirate svu otopinu. Odmah izvucite iglu i kružnim pokretom očistite kožu blazinicom natopljenom alkoholom.

- Bacite sve korištene predmete: Nakon dovršetka injiciranja odmah bacite sve igle i prazne staklene spremnike u spremnik za oštre predmete. Sva neiskorištena otopina mora se odbaciti.

Ako primijenite više Luverisa nego što ste trebali

Učinci predoziranja lijekom Luveris nisu poznati no postoji mogućnost sindroma prekomjerne stimulacije jajnika (pogledajte dio 4). Međutim, to se događa samo ako se primjenjuje hCG (pogledajte dio 2 pod „Upozorenja i mjere opreza“).

Ako ste zaboravili primijeniti Luveris

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Molimo obratite se svojem liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, odmah se obratite svojem liječniku. Liječnik bi mogao od Vas tražiti da prestanete uzimati Luveris.

Alergijska reakcija

Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (može se pojaviti kod do 1 na 10 000 osoba).

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

- Bol u donjem dijelu trbuha, katkada popraćena mučninom ili povraćanjem mogu biti simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). Vaši su jajnici možda prekomjerno reagirali na liječenje te su se stvorile velike vrećice s tekućinom ili ciste (pogledajte dio 2 pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ta je nuspojava česta (može se pojaviti kod do 1 na 10 osoba). Ako se to dogodi, liječnik će Vas morati što prije pregledati.

- Ozbiljne komplikacije zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) obično s teškim OHSS događaju se vrlo rijetko. To je moglo uzrokovati bol u prsima, nedostatak zraka, srčani ili moždani udar (pogledajte dio 2 pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi“).

Druge česte nuspojave

- Glavobolja
- Osjećaj slabosti, povraćanje, proljev, nelagoda ili bol u trbuhu
- Vrećice s tekućinom unutar jajnika (ciste na jajnicima), bol u dojčkama i zdjelici
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, svrbež, modrice, crvenilo ili oticanje

Uvrtanje jajnika i krvarenje u trbuhu nisu prijavljene kod uporabe lijeka Luveris, no, prijavljeni su rijetki slučajevi nakon liječenja humanim menopauzalnim gonadotropinom (hMG), lijekom dobivenim iz mokraće koji također sadrži LH.

Izvanmaternična trudnoća (embrio usađen izvan maternice) može se pojaviti posebice u žena koje su imale bolesti jajovoda.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Luveris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočicama iza oznake „Rok valjanosti“ / “EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja poput promjene boje praška ili oštećenje spremnika.

Lijek treba primijeniti odmah nakon otapanja praška.

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Luveris sadrži

- Djelatna tvar je lutropin alfa. Jedna bočica praška za injekciju sadrži 75 IU (međunarodnih jedinica).
- Lutropin alfa je rekombinantni humani luteinizirajući hormon (r-hLH) proizveden tehnologijom rekombinantne DNK.
- Drugi sastojci praška su polisorbit 20, saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid, L-metionin i dušik.
- Otapalo je voda za injekcije.

Kako Luveris izgleda i sadržaj pakiranja

- Luveris se isporučuje kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
- Jedna bočica s praškom sadrži 75 IU lutropina alfa, a svaka bočica otapala sadrži 1 ml vode za injekcije.
- Luveris se isporučuje u pakiranjima od 1, 3 ili 10 bočica s praškom zajedno s istim brojem bočica otapala.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.