

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Luveris 75 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 75 IE lutropin alfa*.

* rekombinant humant luteiniserende hormon (r-hLH) produsert i genetisk modifiserte ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) med rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).

Pulverets utseende: Hvit, frysetørket pellet

Oppløsningsvæskens utseende: klar, fargeløs oppløsning

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 7,5 til 8,5.

Andre presentasjoner enn ampuller bør vurderes for selvinjeksjon til pasienter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Luveris er indisert sammen med et legemiddel som inneholder follikkelstimulerende hormon (FSH) til stimulering av follikkelutvikling hos voksne kvinner med uttalt luteiniserende hormon (LH)- og FSH-mangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Luveris må initieres under overvåkning av en lege som har erfaring med behandling av fertilitets-forstyrrelser.

Dosering

Målet med behandling med Luveris sammen med FSH hos kvinner med LH- og FSH-svikt, er å fremme follikulær utvikling etterfulgt av endelig modning etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). Luveris bør gis som en kur med daglige injeksjoner samtidig med FSH. Hvis pasienten har amenoré og lav endogen østrogensekresjon, kan behandling påbegynnes når som helst.

Luveris skal administreres samtidig med follitropin alfa.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa (dvs. ett hetteglass Luveris) daglig sammen med 75 til 150 IE FSH. Behandling bør tilpasses pasientens individuelle respons, som er bestemt ved å måle follikkelstørrelse med ultralyd og østrogenrespons.

I kliniske studier har Luveris vist å øke ovarial sensitivitet for follitropin alfa. Dersom det vurderes som nødvendig å øke dosen med FSH, bør dette fortrinnsvis gjøres med 7 til 14 dagers intervaller og fortrinnsvis med økninger på 37,5 til 75 IE. Stimuleringsperioden i én enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal respons er oppnådd bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram med rhCG eller 5 000 til 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter de siste Luveris- og FSH injeksjonene. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrering. Intrauterin inseminasjon eller annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning kan utføres basert på legens vurdering av det kliniske tilfellet som et alternativ.

Lutealfasestøtte bør overveies ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpus luteum svikt.

Dersom en for kraftig respons oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake. Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere FSH-dosering enn ved syklusen før (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke relevant å bruke Luveris i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av Luveris hos eldre pasienter har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk for Luveris ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Luveris i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

Luveris er til subkutan bruk. Den første injeksjonen av Luveris bør foretas under direkte medisinsk tilsyn. Pulveret må rekonstitueres umiddelbart før bruk med vedlagte oppløsningsvæske. Selvadministrering av dette legemidlet bør bare foretas av pasienter som er godt motiverte, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglige råd.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Luveris er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- tumor i hypothalamus eller hypofysen
- ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke er relatert til polycystisk ovarialsyndrom og er av ukjent opprinnelse
- gynekologisk blødning av ukjent årsak
- ovarial-, livmor- eller brystkreft

Luveris må ikke brukes når det foreligger en tilstand som gjør et normalt svangerskap umulig, som for eksempel ved:

- primær ovariesvikt
- misdannelser av kjønnsorganene som er uforenlige med graviditet
- fibromyom i livmoren som er uforenlig med graviditet

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte, og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. I tillegg bør pasienten vurderes med henblikk på hypothyreoidisme, adrenokortikal svikt og hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Porfyri

Hos pasienter med porfyri eller porfyri i familiens sykehistorie kan Luveris øke risikoen for et akutt anfall. Forverring eller første forekomst av denne tilstanden kan gjøre det nødvendig å avbryte behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimulering. Det er vanligere blant kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel over uten behandling.

Til forskjell fra ukomplisert ovarial forstørrelse er OHSS en tilstand som kan gi stadig mer alvorlige symptomer. De omfatter markant ovarial forstørrelse, høye serumverdier av kjønnssteroider og en økning i vaskulær permeabilitet som kan føre til en væskeansamling i buk-, plevra- og i sjeldne tilfeller perikardhulen.

Mildere manifestasjoner av OHSS kan omfatte buksmerter, ubehag i buken og oppblåsthet eller forstørrede ovarier. Moderat OHSS kan i tillegg gi kvalme, oppkast, tegn til væskeansamling i bukshulen eller markant ovarial forstørrelse vist ved ultralydundersøkelse.

Alvorlig OHSS omfatter i tillegg symptomer som alvorlig ovarial forstørrelse, vektøkning, åndenød eller oliguri. En klinisk vurdering kan avdekke tegn som hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttubalanse, væskeansamling i bukshulen, utsiving av væske i pleurahulen eller akutt lungebesvær. I meget sjeldne tilfeller kan alvorlig OHSS kompliseres av ovarial torsjon eller tromboembolisme som for eksempel lungeembolisme, iskemisk slag eller hjerteinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS omfatter ung alder, slank kroppsbygning (Lean Body Mass, LBM), polycystisk ovarialsyndrom, høyere doser av eksogene gonadotropiner, høyt absolutt eller raskt økende serumnivåer av østradiol og tidligere episoder av OHSS, utvikling av follikler i stort antall og et stort antall oocytter funnet etter sykluser med assistert befruktning.

Ved å følge anbefalt dosering og administreringsregime for Luveris og FSH, minimaliseres risikoen for ovarial hyperstimulering. Monitorering av stimuleringsykluser med ultralyd samt østradiolmålinger anbefales for å avdekke risikofaktorer på et tidlig tidspunkt.

Det foreligger dokumentasjon på at hCG kan være en betydelig utløsende faktor for OHSS og at syndromet kan bli mer alvorlig og mer langvarig ved graviditet. Ved tegn til ovarial hyperstimulering anbefales det derfor at hCG holdes tilbake og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager. Ettersom OHSS kan utvikle seg raskt (i løpet av 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand, bør pasientene få oppfølging i minst to uker etter hCG administrasjon.

Mild eller moderat OHSS går vanligvis spontant tilbake. Dersom alvorlig OHSS forekommer bør gonadotropinbehandlingen avbrytes hvis den fremdeles pågår, og pasienten legges inn på sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Ovarietorsjon

Ovarietorsjon har vært rapportert etter behandling med andre gonadotropiner. Dette kan ha sammenheng med andre risikofaktorer som for eksempel OHSS, graviditet, tidligere kirurgiske inngrep i abdomen, ovarietorsjon i sykehistorien, tidligere eller aktuell ovarialcyste eller polycystisk ovarialsyndrom. Skade på ovariet på grunn av redusert blodtilførsel kan begrenses ved tidlig diagnose og umiddelbar detorsjon.

Multipel graviditet

Ved induisert ovulasjon øker forekomsten av multipel graviditet og fødsler sammenlignet med naturlig befruktning. De fleste av disse er tvillinger. Multipel graviditet, særlig med tre eller flere fostre, øker risikoen for uheldige konsekvenser under svangerskapet og i den perinatale perioden.

For å redusere risikoen for multipel graviditet med tre eller flere fostre anbefales nøye kontroll av ovarialrespons. Ved assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoets kvalitet samt pasientens alder.

Spontanabort

Forekomsten av spontanabort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn ved naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinner som tidligere har hatt sykdom i egglederne har økt risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten er oppnådd ved naturlig befruktning eller ved fertilitetsbehandling. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning er rapportert å være høyere enn i den øvrige befolkningen.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser etter assistert befruktning kan være noe høyere enn etter naturlig befruktning. Dette kan skyldes faktorer hos foreldrene (f.eks. morens alder, genetikk), prosedyrer ved den assisterte befruktningen og flerlingesvangerskap.

Tromboembolisme

Hos kvinner som nylig har hatt eller har tromboembolisme, eller kvinner med vanlige kjente risikofaktorer for tromboembolisme, som personlig eller familiær sykehistorie, trombofili eller alvorlig overvekt (kroppsmasseindeks $>30 \text{ kg/m}^2$) kan gonadotropinbehandling øke risikoen ytterligere for forverring eller forekomst av tromboembolisme. Hos disse kvinnene må fordelene med gonadotropinbehandling veies opp mot risikoen. Det bør imidlertid bemerkes at både graviditet i seg selv og OHSS også øker risikoen for tromboembolisme.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Neoplasmer i ovariene og reproduksjonssystemet for øvrig, både benigne and maligne, er rapportert hos kvinner som har gjennomgått multiple behandlingsregimer for infertilitet. Det er ennå ikke klarlagt om gonadotropinbehandling øker risiko for slike tumorer hos infertile kvinner.

Natriuminnhold

Luveris inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Luveris bør ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte, unntatt follitropin alfa. Studier har vist at samtidig administrasjon av Luveris og follitropin alfa ikke fører til signifikante forandringer i aktivitet, stabilitet eller farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper av virkestoffet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen indikasjon for bruk av Luveris ved graviditet.

Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter indikerer ingen bivirkninger av gonadotropiner med hensyn til graviditet, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling etter kontrollert ovariestimulering. Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter ved bruk av Luveris. Når det gjelder eksponering ved graviditet, finnes det ikke tilstrekkelige kliniske data til å utelukke teratogene effekter ved bruk av Luveris.

Amming

Luveris er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Luveris er indisert for stimulering av folikkelutviklingen, i sammenheng med FSH (se pkt. 4.1.).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Luveris har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Luveris brukes sammen med follitropin alfa for å stimulere dannelsen av follikler. I denne sammenhengen er det vanskelig å tilskrive bivirkninger til en enkelt av de substansene som er brukt.

I en klinisk studie ble milde eller moderate reaksjoner på injeksjonsstedet (blåmerke, smerte, rødhet, kløe eller hevelse) rapportert ved henholdsvis 7,4 % og 0,9 % av injeksjonene. Ingen alvorlige reaksjoner ble rapportert.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) ble observert hos mindre enn 6 % av pasientene som ble behandlet med Luveris. Ingen alvorlige tilfeller av OHSS ble rapportert (se pkt. 4.4).

Adnextorsjon (en komplikasjon av ovarialforstørrelse) og hemoperitoneum er rapportert i sjeldne tilfeller ved humant menopausegonadotropin-terapi. Selv om disse bivirkningene ikke er observert, finnes det en mulighet for at de også kan inntreffe med Luveris.

Ektopisk graviditet kan forekomme, særlig hos kvinner med tidligere sykdom i egglederne.

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder for terminologien for hyppighet som brukes heretter: svært vanlige: ($\geq 1/10$), vanlige: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige: ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne: ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne: ($< 1/10\ 000$), ikke kjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger kan observeres etter administrering av Luveris.

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige overfølsomhetsreaksjoner inklusive allergiske reaksjoner og sjokk.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine

Karsykdommer

Svært sjeldne: Tromboembolisme, vanligvis forbundet med alvorlig OHSS

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Buksmerter, ubehag i buken, kvalme, oppkast, diaré

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inklusive tilknyttede symptomer), ovariecyste, brystmerter, bekkenmerter

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet, (f.eks. smerter, rødhet, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekten av en overdose av Luveris er ukjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

Enkelt doser på opptil 40 000 IE lutropin alfa er blitt administrert til friske frivillige kvinner uten at det ble observert noen alvorlige bivirkninger. Dosene ble godt tolerert.

Håndtering

Behandling av symptomene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA07.

Virkningsmekanisme

Luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) utskilles fra hypofysens forlapp som en respons på gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH), og spiller en komplementær rolle i follikkelutvikling og eggøsning. I tekaceller stimulerer LH utskillelsen av androgener som overføres til granulosaaceller for å konverteres til østradiol (E2) ved hjelp av aromatase. I granulosaaceller stimulerer FSH utviklingen av ovariefollikler, mens LH-virkningen er involvert i follikkelutvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamiske effekter

Den primære effekten som følge av administrasjon av r-hLH, er en doserelatert økning av E2-sekresjon, noe som forsterker effekten av FSH administrasjon på follikkelvekst.

Klinisk effekt

I kliniske studier ble pasientene definert som de med endogent serum LH nivå $< 1,2$ IE/l målt ved et sentrallaboratorium. I disse forsøkene var ovulasjonsraten per behandlingssyklus 70 til 75 %. Man skal imidlertid være klar over at det er variasjoner mellom LH-målinger som utføres i ulike laboratorier.

I en klinisk studie ble det undersøkt hva den mest hensiktsmessige dosen av r-hLH var hos kvinner med hypogonadotrofi hypogonadisme og endogent serum LH-nivå lavere enn 1,2 IE/l. En daglig dose på 75 IE r-hLH (i kombinasjon med 150 IE r-hFSH) resulterte i fullgod follikulær utvikling og østrogenproduksjon. En daglig dose på 25 IE r-hLH (i kombinasjon med 150 IE r-hFSH) resulterte i mangelfull follikulær utvikling og østrogenproduksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til lutropin alfa er blitt undersøkt hos frivillige kvinner med desensitisering av hypofysen. I disse studiene ble det brukt doser fra 75 til 40 000 IE. Den farmakokinetiske profilen til lutropin alfa ligner profilen for endogent LH.

Det er ingen farmakokinetisk interaksjon med follitropin alfa ved samtidig administrering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering blir lutropin alfa raskt distribuert med en initial halveringstid på ca. en time, og blir utskilt fra kroppen med en terminal halveringstid på ca. 9 til 11 timer.

Distribusjonsvolumet ved steady-state er i området 5 til 14 liter. Lutropin alfa viser lineær farmakokinetikk, vurdert ved arealet under kurven (AUC) som er direkte proporsjonal med den administrerte dosen.

Etter subkutan administrering er absolutt biotilgjengelighet 56 % og den åpenbare terminale halveringstiden er i området 8 til 21 timer. Doseproporsjonaliteten etter subkutan administrasjon ble demonstrert opptil 450 IE. Farmakokinetikken til lutropin alfa etter enkel og gjentatt administrering av Luveris er sammenlignbare og akkumuleringsratio for lutropin alfa er minimal.

Eliminasjon

Total clearance er ca. 1,8 liter/time, og mindre enn 5 % av dosen utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Som forventet ut i fra hormonets heterologe proteinnatur induerte Lutropin alfa en antistoffreaksjon i forsøksdyr etter en tids administrering. Antistoffdannelsen medførte at det målbare nivået av lutropin

alfa i serum ble redusert uten å forhindre alle biologiske effekter av lutropin alfa. Ingen tegn til toksisitet ble observert som følge av antistoffdannelsen mot lutropin alfa.

Ved doseringer på 10 IE/kg/dag eller mer, førte gjentatte doseringer av lutropin alfa hos drektige rotter og kaniner til svekket reproduksjonsfunksjon med blant annet resorpsjon av fostre og redusert vektøkning hos mordyrene. Legemiddelrelaterte misdannelser ble imidlertid ikke observert i noen av dyremodellene.

Andre studier har vist at lutropin alfa ikke er mutagent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Sakkarose
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Polysorbat 20
Fosforsyre, konsentrert (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
L-metionin
Nitrogen

Oppløsningsmiddel

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulveret er pakket i 3 ml hetteglass med nøytralt fargeløst glass (type I). Hetteglassene er forseglet med bromobutylpropper beskyttet med forseglingsring av aluminium og 'flip-off' lokk. Oppløsningsvæsken leveres enten i 2 eller 3 ml hetteglass av nøytralt fargeløst glass (type I) med teflonbelagt gummipropp eller i en 2 ml ampulle av nøytralt fargeløst glass (type I).

Pakninger på 1, 3 eller 10 hetteglass med samme antall hetteglass eller ampuller med oppløsningsvæske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Luveris er kun til engangsbruk, oppløsning gis umiddelbart etter åpning og tilberedning. Før bruk må Luveris rekonstitueres med oppløsningsvæsken med forsiktige virvelbevegelser. Etter tilvirkning bør væsken ikke administreres dersom den inneholder partikler eller løsningen ikke er klar.

Luveris kan blandes med follitropin alfa og blandingen injiseres i én enkelt-injeksjon.

I slikt tilfelle skal Luveris tilberedes først og deretter brukes til å løse opp follitropin alfa pulveret.

For å unngå injeksjon av store volum kan et hetteglass med Luveris blandes med én eller to hetteglass med follitropin alfa 75 IE i 1 ml oppløsningsvæske.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. november 2000
Dato for siste fornyelse: 24. januar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

LUVERIS 75 IE, HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Luveris 75 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lutropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder lutropin alfa 75 IE.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdstoffer: polysorbat 20, sukrose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, fosforsyre konsentrert, natriumhydroksyd, L-metionin og nitrogen.

En ampulle med oppløsningsvæske inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker. (EU/1/00/155/001-003)
Ett hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker.
(EU/1/00/155/004-006)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass pulver til injeksjonsvæske, oppløsning / 1 ampulle oppløsningsvæske
3 hetteglass pulver til injeksjonsvæske, oppløsning / 3 ampuller oppløsningsvæske
10 hetteglass pulver til injeksjonsvæske, oppløsning / 10 ampuller oppløsningsvæske
1 hetteglass pulver til injeksjonsvæske, oppløsning / 1 hetteglass oppløsningsvæske
3 hetteglass pulver til injeksjonsvæske, oppløsning / 3 hetteglass oppløsningsvæske
10 hetteglass pulver til injeksjonsvæske, oppløsning / 10 hetteglass oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot
Oppløsningsvæskens lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

luveris 75 ie

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

LUVERIS 75 IE, HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Luveris 75 IE pulver til injeksjonsvæske
lutropin alfa
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

75 IE

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

LUVERIS 75 IE, OPPLØSNINGSMIDDEL I AMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til Luveris
vann til injeksjonsvæsker
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

LUVERIS 75 IE, OPPLØSNINGSMIDDEL I HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til Luveris
vann til injeksjonsvæsker
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
Oppløsningsvæske i ampuller

Luveris 75 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
lutropin alfa.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Luveris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Luveris
3. Hvordan du bruker Luveris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Luveris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Luveris er og hva det brukes mot

Hva Luveris er

Luveris er et legemiddel som inneholder lutropin alfa som er et rekombinant hormon. Lutropin alfa tilsvarer i hovedsak luteiniserende hormon (LH) som finnes naturlig hos mennesker, men det produseres i laboratorier ved hjelp av bioteknologi. Det tilhører gonadotropinene, en gruppe hormoner som deltar i den normale reproduksjonsreguleringen.

Hva Luveris brukes mot

Luveris er anbefalt for behandling av voksne kvinner hvor det er påvist svært lav produksjon av noen av hormonene som er involvert i den naturlige reproduksjonssyklusen. Legemidlet tas sammen med et annet hormon kalt follikkelstimulerende hormon (FSH) for å utvikle follikler i eggstokkene som er strukturer hvor eggene modnes. Behandlingen etterfølges av en enkelt injeksjon av hormonet hCG (humant koriongonadotropin) som stimulerer frisetting av et egg fra follikkelen (eggløsning).

2. Hva du må vite før du bruker Luveris

Bruk ikke Luveris

- dersom du er allergisk overfor gonadotropiner (som luteinhormon, follikkelstimulerende hormon eller humant koriongonadotropin) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har kreft i eggstokker, livmor eller bryst.
- dersom du har blitt diagnostisert med hjernesvulst.
- dersom du har forstørrede eggstokker, eller væskefylte hulrom i eggstokkene (cyste på eggstokkene) som er av ukjent opprinnelse.
- dersom du har uforklarlige vaginale blødninger.

Bruk ikke Luveris dersom noe av ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek før bruk av legemidlet dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Luveris.

Din egen og din partners fruktbarhet bør vurderes før behandlingen startes.

Det anbefales ikke å bruke Luveris dersom du har en tilstand som vanligvis gjør normal graviditet umulig, f.eks. at eggstokkene ikke fungerer på grunn av en tilstand som kalles primær eggstokksvikt, eller misdannelser i kjønnsorganene.

Porfyri

Før du begynner behandlingen må du si fra til legen din dersom du eller et familiemedlem har porfyri (mangel på evne til å bryte ned porfyriener, som kan overføres fra foreldre til barn).

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Dette legemidlet stimulerer eggstokkene dine. Dette øker risikoen for utvikling av ovarialt hyperstimuleringsyndrom eller OHSS. Dette er en tilstand med overutvikling av folliklene slik at de blir til store cyster. Si fra til legen din umiddelbart hvis du får smerter i nedre del av magen, legger raskt på deg, føler deg uvel eller kaster opp, eller hvis du får pusteproblemer. Legen din kan da anbefale at du slutter å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4 under «Alvorlige bivirkninger»).

Det mindre fare for utvikling av OHSS dersom du ikke har eggøsning og dersom anbefalt dosering og administreringsplan følges. Behandling med Luveris fører sjelden til alvorlig grad av OHSS. Dette blir mer sannsynlig hvis legemidlet som brukes til å fremkalle den endelige follikkelmodningen (inneholder humant koriongonadotropin, hCG) gis (se avsnitt 3 under «Hvor mye du skal bruke» for mer informasjon). Hvis du er i ferd med å utvikle OHSS, kan legen din avstå fra å gi deg hCG i denne behandlingssyklusen samt be deg avstå fra samleie eller å bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst fire dager.

Legen din vil utføre nøye kontroll av eggstokkrespons med ultralyd og blodprøver før og under behandlingen.

Multipel graviditet

Når du bruker Luveris er sjansen større for at du blir gravid med mer enn ett barn av gangen («multipel graviditet», som regel tvillinger) sammenlignet med naturlig befruktning. Multipel graviditet kan medføre komplikasjoner for deg og barna. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose Luveris til riktig tid. Ved assistert befruktning henger risikoen for multipel graviditet sammen med morens alder, kvaliteten på og antall befruktede egg eller embryoer som blir tilbakeført.

Spontanabort

Ved assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene for å produsere egg, er det mer sannsynlig at du vil oppleve en spontanabort enn gjennomsnittskvinnen.

Ektopisk graviditet

Kvinner som tidligere har hatt sykdom i egglederne, har økt risiko for ektopisk graviditet (graviditet utenfor livmoren), enten graviditeten er oppnådd ved naturlig befruktning eller ved fertilitetsbehandling.

Forekomst av blodpropper (tromboembolisme)

Snakk med legen din før du bruker Luveris dersom du eller et familiemedlem noen gang har hatt blodpropper i beina eller lungene, eller hjerteinfarkt eller slag. Du kan ha en høyere risiko for alvorlige blodpropper eller at eksisterende blodpropper forverres ved behandling med Luveris.

Svulster i kjønnsorganene

Svulster i eggstokkene og kjønnsorganer for øvrig, både godartede og ondartede, er rapportert hos kvinner som har gjennomgått infertilitetsbehandling med flere legemiddelregimer.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser etter assistert befruktning kan være noe høyere enn etter naturlig befruktning. Dette kan skyldes forskjeller i foreldrefaktorer som mors alder, genetiske faktorer, samt prosedyrene for assistert befruktning og flerlingesvangerskap.

Barn og ungdom

Luveris skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Luveris

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bland Luveris med andre legemidler i samme injeksjon, med unntak av follitropin alfa, hvis forskrevet av lege.

Graviditet og amming

Ikke bruk Luveris dersom du er gravid eller ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Luveris har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Luveris inneholder natrium

Luveris inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Luveris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvordan du bruker legemidlet

Legen din vil bestemme hvilken dose og doseringsplan som er best tilpasset deg under behandlingsperioden.

Mer brukervennlige presentasjoner er tilgjengelig til selvinjeksjon hjemme. Kontakt legen din for informasjon om et mer passende alternativ kan være tilgjengelig for deg.

Hvor mye du skal bruke

Luveris brukes vanligvis hver dag i inntil tre uker samtidig med injeksjoner med FSH.

- **Den vanlige startdosen er 75 IE** (1 hetteglass) Luveris sammen med 75 IE eller 150 IE FSH.
- **Avhengig av responsen din** kan legen din øke dosen av FSH med fortrinnsvis 37,5 til 75 IE med 7 til 14 dagers mellomrom.

Legen din kan forlenge behandlingen til opptil 5 uker.

Når tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd gis en enkelt injeksjon med hCG 24 til 48 timer etter siste Luveris- og FSH-injeksjon. Samleie anbefales på samme dag og dagen etter at du får hCG. Alternativt kan intrauterin inseminasjon eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

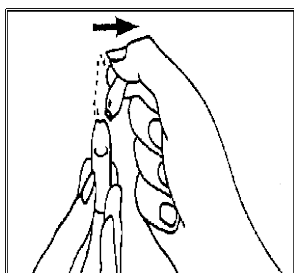
Dersom en for kraftig respons forekommer bør behandlingen stoppes og hCG holdes tilbake (se avsnitt 4 under «Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)»). Ved neste syklus vil legen din forskrive en lavere dose FSH enn i den forrige syklusen.

Administrasjonsmåte

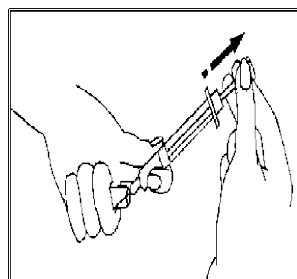
Luveris er til subkutan bruk, som betyr at det gis som en injeksjon under huden. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Les denne bruksanvisning nøye dersom du administrerer Luveris selv

- Vask hendene. Det er viktig at hendene og utstyret du bruker er så rent som mulig.
- Samle alt du trenger. Finn et rent sted og sett ut utstyret:
 - et hetteglass med Luveris,
 - en ampulle oppløsningsvæske,
 - to spritservietter,
 - en sprøyte,
 - en tilberedningskanyle for oppløsning av tørrstoff med oppløsningsvæske,
 - en tynn kanyle til subkutan injeksjon,
 - en beholder for skarpe gjenstander for sikker avfallshåndtering av glass og kanyler.

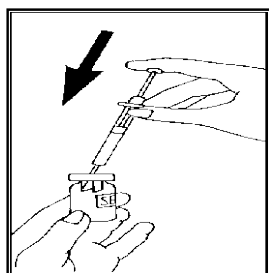


Åpne **ampullen med oppløsningsvæske**: På toppen av ampullen med oppløsningsvæske ser du en liten farget prikk. Like under denne prikken er halsen på ampullen behandlet slik at den er lettere å brette. Knips forsiktig på ampullens overdel slik at væske i halsen på ampullen renner ned i underdelen. Ampullen bryttes ved et fast trykk mot den øvre delen slik at den bryttes *vekk* fra den fargete prikken. Sett ampullen forsiktig ned slik at den står rett opp og ned på arbeidsområdet.

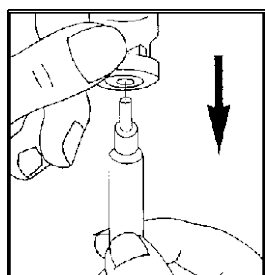


Trekk opp oppløsningsvæsken: Fest **tilberedningskanylen** til sprøyten. Hold sprøyten i en hånd og løft opp den åpne ampullen, sett kanylen inn og trekk opp all oppløsningsvæsken.

Sett forsiktig sprøyten ned på arbeidsområdet og pass på at du ikke rører kanylen.



Tilbered injeksjonsoppløsningen: Fjern beskyttelseslokket fra **hetteglasset med Luveris pulver**, ta opp sprøyten og injiser langsomt oppløsningsvæsken inn i hetteglasset med Luveris. Bland med forsiktige virvelbevegelser uten å fjerne sprøyten. **Ikke rist!**



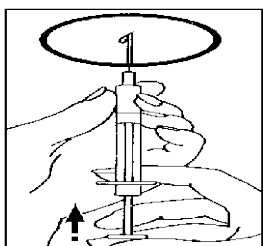
Etter at pulveret er oppløst (skjer vanligvis umiddelbart), sjekk at løsningen er klar og ikke inneholder partikler. Snu hetteglasset opp-ned og trekk oppløsningen tilbake inn i sprøyten.

Du kan også blande Luveris og follitropin alfa i stedet for å injisere hvert produkt for seg. Etter å ha løst opp Luveris pulver, trekk løsningen tilbake inn i sprøyten og sprøyt den inn i beholderen med

follitropin alfa pulveret. Når pulveret er oppløst, trekk oppløsningen tilbake inn i sprøyten. Sjekk for partikler som tidligere, og bruk ikke oppløsningen dersom den ikke er klar.

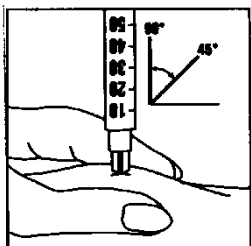
Opp til 3 beholdere pulver kan oppløses i 1 ml oppløsningsvæske.

•



Sett på den **tynne kanylen** og fjern luftbobler: Dersom du ser luftbobler i sprøyten, hold sprøyten med kanylen pekende oppover og knips forsiktig på sprøyten inntil alle luftboblene samler seg øverst. Trykk forsiktig på stempelet inntil luftboblene blir borte.

•



Injiser oppløsningen umiddelbart. Du har allerede fått råd av legen din eller sykepleier om hvor på kroppen du skal injisere legemidlet (f. eks. magen, foran på låret). Tørk det valgte området med en spritserviett. Klyp huden fast sammen og før kanylen raskt inn med 45 til 90 graders vinkel. Injiser under huden som du ble vist. Ikke injiser rett inn i en blodåre. Injiser oppløsningen ved å trykke forsiktig på stempelet. Ta den tiden du trenger for å injisere *all* oppløsningsvæsken. Trekk sprøyten umiddelbart ut og rens huden med en spritserviett. Bruk en sirkulær bevegelse.

- Avfallshåndtering: Når du er ferdig med injeksjonen, kast alle kanylene og tomme glassbeholdere i beholderen for skarpe gjenstander som følger med. All ubrukt løsning skal kastes.

Dersom du tar for mye av Luveris

Effekten av en overdose av Luveris er ukjent, men det er imidlertid mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom kan oppstå (se avsnitt 4). Dette vil bare inntre dersom hCG blir administrert (se avsnitt 2 under «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Dersom du har glemt å ta Luveris

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene som er listet opp nedenfor. Legen din kan anbefale deg å slutte å ta Luveris.

Allergisk reaksjon

Allergiske reaksjoner som utslett, hudrødme, elveblest, opphovning i ansiktet med pusteproblemer kan iblant være alvorlig. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer).

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

- Smerter i nedre del av magen i kombinasjon med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Eggstokkene dine kan ha overreagert på behandlingen og utviklet store væskeansamlinger eller cyster (se avsnitt 2 under «Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)»). Denne bivirkningen er vanlig (kan forekomme hos opp til inntil 1 av 10 personer). Hvis dette forekommer må legen din undersøke deg så raskt som mulig.
- Alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboembolisme), vanligvis i kombinasjon med alvorlig OHSS, forekommer svært sjelden. Dette kan forårsake brystmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se avsnitt 2 under «Forekomst av blodpropp»).

Andre vanlige bivirkninger

- Hodepine
- Sykdomsfølelse, oppkast, diaré, mageubehag eller magesmerter
- Væskeansamlinger i eggstokkene (ovariacyster), brystmerter og bekkensmerter
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, slik som smerter, kløe, blåmerker, hevelse eller irritasjon

Vridning av en eggstokk og blødning i bukhulen er ikke rapportert med Luveris. Imidlertid er sjeldne tilfeller rapportert etter behandling med humant menopausegonadotropin (hMG), et urinekstrahert legemiddel som også inneholder LH.

Graviditet utenfor livmoren kan også forekomme, spesielt hos kvinner med tidligere sykdom i egglederne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Luveris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassene etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse, slik som misfarging av pulver eller skade på beholderen.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter oppløsning av pulveret.

Oppløsningen bør ikke gis dersom den inneholder partikler eller ikke er klar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Luveris

- Virkestoff er lutropin alfa. Ett hetteglass pulver til injeksjon inneholder 75 IE (Internasjonale Enheter).
- Lutropin alfa er et rekombinant humant luteiniserende hormon (r-hLH) som produseres ved hjelp av en rekombinant DNA-teknologi.
- Andre innholdsstoffer i pulveret er polysorbat 20, sukrose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid, L-metionin og nitrogen.
- Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Luveris ser ut og innholdet i pakningen

- Luveris leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
- Hvert hetteglass med pulver inneholder 75 IE lutropin alfa, og hver ampulle med oppløsningsvæske inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker.
- Luveris leveres i pakninger på 1, 3 og 10 hetteglass med pulver og tilhørende antall ampuller med oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
Oppløsningsvæske i hetteglass

Luveris 75 IE, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lutropin alfa.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Luveris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Luveris
3. Hvordan du bruker Luveris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Luveris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Luveris er og hva det brukes mot

Hva Luveris er

Luveris er et legemiddel som inneholder lutropin alfa som er et rekombinant hormon. Lutropin alfa tilsvarer i hovedsak luteiniserende hormon (LH) som finnes naturlig hos mennesker, men det produseres i laboratorier ved hjelp av bioteknologi. Det tilhører gonadotropinene, en gruppe hormoner som deltar i den normale reproduksjonsreguleringen.

Hva Luveris brukes mot

Luveris er anbefalt for behandling av voksne kvinner hvor det er påvist svært lav produksjon av noen av hormonene som er involvert i den naturlige reproduksjonssyklusen. Legemidlet tas sammen med et annet hormon kalt follikkelstimulerende hormon (FSH) for å utvikle follikler i eggstokkene som er strukturer hvor eggene modnes. Behandlingen etterfølges av en enkelt injeksjon av hormonet hCG (humant koriongonadotropin) som stimulerer frisetting av et egg fra follikkelen (eggløsning).

2. Hva du må vite før du bruker Luveris

Bruk ikke Luveris

- dersom du er allergisk overfor gonadotropiner (som luteinhormon, follikkelstimulerende hormon eller humant koriongonadotropin) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har kreft i eggstokker, livmor eller bryst.
- dersom du har blitt diagnostisert med hjernesvulst.
- dersom du har forstørrede eggstokker, eller væskefylte hulrom i eggstokkene (cyste på eggstokkene) av ukjent opprinnelse.
- dersom du har uforklarlige vaginale blødninger.

Bruk ikke Luveris dersom noe av ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek før bruk av legemidlet dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Luveris.

Din egen og din partners fruktbarhet bør vurderes før behandlingen startes.

Det anbefales ikke å bruke Luveris dersom du har en tilstand som vanligvis gjør normal graviditet umulig, f.eks. eggstokker som ikke fungerer på grunn av en tilstand som kalles primær eggstokksvikt, eller misdannelser i kjønnsorganene.

Porfyri

Før du begynner behandlingen må du si fra til legen din dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriener, som kan overføres fra foreldre til barn).

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

Dette legemidlet stimulerer eggstokkene dine. Dette øker risikoen for utvikling av ovarialt hyperstimuleringssyndrom eller OHSS. Dette er en tilstand med overutvikling av folliklene slik at de blir til store cyster. Si fra til legen din umiddelbart hvis du får smerter i nedre del av magen, legger raskt på deg, føler deg uvel eller kaster opp, eller hvis du får pusteproblemer. Legen din kan da anbefale at du slutter å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4 under «Alvorlige bivirkninger»).

Det mindre fare for utvikling av OHSS dersom du ikke har eggløsning og dersom anbefalt dosering og administreringsplan følges. Behandling med Luveris fører sjelden til alvorlig grad av OHSS. Dette blir mer sannsynlig hvis legemidlet som brukes til å fremkalle den endelige follikkelmodningen (inneholder humant koriongonadotropin, hCG) gis (se avsnitt 3 under «Hvor mye du skal bruke» for mer informasjon). Hvis du er i ferd med å utvikle OHSS, kan legen din avstå fra å gi deg hCG i denne behandlingssyklusen samt be deg avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst fire dager.

Legen din vil utføre nøye kontroll av eggstokkrespons med ultralyd og blodprøver før og under behandlingen.

Multipel graviditet

Når du bruker Luveris er sjansen større for at du blir gravid med mer enn ett barn av gangen («multipel graviditet», som regel tvillinger) sammenlignet med naturlig befruktning. Multipel graviditet kan medføre komplikasjoner for deg og barna. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose Luveris til riktig tid. Ved assistert befruktning henger risikoen for multipel graviditet sammen med morens alder, kvaliteten på og antall befruktede egg eller embryoer som blir tilbakeført.

Spontanabort

Ved assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene for å produsere egg, er det mer sannsynlig at du vil oppleve en spontanabort enn gjennomsnittskvinnen.

Ektopisk graviditet

Kvinner som tidligere har hatt sykdom i egglederne, har økt risiko for ektopisk graviditet (graviditet utenfor livmoren), enten graviditeten er oppnådd ved naturlig befruktning eller ved fertilitetsbehandling.

Forekomst av blodpropper (tromboembolisme)

Snakk med legen din før du bruker Luveris hvis du eller et familiemedlem noen gang har hatt blodpropper i beina eller lungene, eller hjerteinfarkt eller slag. Du kan ha en høyere risiko for alvorlig blodpropp eller at eksisterende blodpropper forverres ved behandling med Luveris.

Svulster i kjønnsorganene

Svulster i eggstokkene og kjønnsorganene for øvrig, både godartede og ondartede, er rapportert hos kvinner som har gjennomgått infertilitetsbehandling med flere legemiddelregimer.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser etter assistert befruktning kan være noe høyere enn etter naturlig befruktning. Dette kan skyldes forskjeller i faktorer hos foreldrene som mors alder eller genetiske faktorer, samt prosedyrene for assistert befruktning og flerlingesvangerskap.

Barn og ungdom

Luveris skal ikke brukes hos barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Luveris

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bland Luveris med andre legemidler i samme injeksjon, med unntak av follitropin alfa, hvis forskrevet av lege.

Graviditet og amming

Ikke bruk Luveris dersom du er gravid eller ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Luveris har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Luveris inneholder natrium

Luveris inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Luveris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvordan du bruker legemidlet

Legen din vil bestemme hvilken dose og doseringsplan som er best tilpasset deg under behandlingsperioden.

Hvor mye du skal bruke

Luveris brukes vanligvis hver dag i inntil tre uker samtidig med injeksjoner med FSH.

- **Den vanlige startdosen er 75 IE** (1 hetteglass) Luveris sammen med 75 IE eller 150 IE FSH.
- **Avhengig av responsen din** kan legen din øke dosen av FSH med fortrinnsvis 37,5 til 75 IE med 7 til 14 dagers mellomrom.

Legen din kan forlenge behandlingen til opptil 5 uker.

Når tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd gis en enkelt injeksjon med hCG 24 til 48 timer etter siste Luveris- og FSH-injeksjon. Samleie anbefales på samme dag og dagen etter at du får hCG. Alternativt kan intrauterin inseminasjon eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

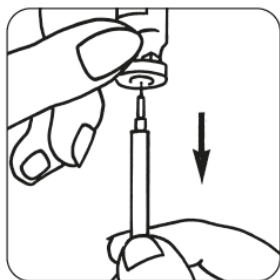
Dersom en for kraftig respons forekommer bør behandlingen stoppes og hCG holdes tilbake (se avsnitt 4 under «Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)»). Ved neste syklus vil legen din forskrive en lavere dose FSH enn i den forrige syklusen.

Administrasjonsmåte

Luveris er til subkutan bruk, som betyr at det gis som en injeksjon under huden. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

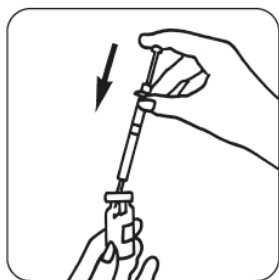
Les denne bruksanvisning nøye dersom du administrerer Luveris selv:

- Vask hendene. Det er viktig at hendene og utstyret du bruker er så rent som mulig.
- Samle alt du trenger. Finn et rent sted og sett ut utstyret:
 - et hetteglass med Luveris
 - et hetteglass oppløsningsvæske
 - to spritservietter
 - en sprøyte
 - en tilberedningskanyle for oppløsning av tørrstoff med oppløsningsvæske
 - en tynn kanyle til subkutan injeksjon
 - en beholder for skarpe gjenstander for sikker avfallshåndtering av glass og kanyler

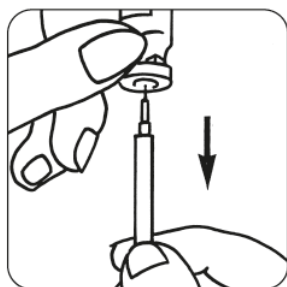


- Fjern beskyttelseslokket fra **hetteglasset med oppløsningsvæske**. Fest **kanylen for tilberedning** på sprøyten og trekk litt luft inn i sprøyten ved å dra stempelet ut omtrent til 1 ml merket. Før så kanylen inn i hetteglasset, trykk stempelet inn for å drive ut luften, snu hetteglasset opp-ned og trekk forsiktig opp all oppløsningsvæsken.

Sett forsiktig sprøyten ned på arbeidsområdet og pass på at du ikke rører kanylen.



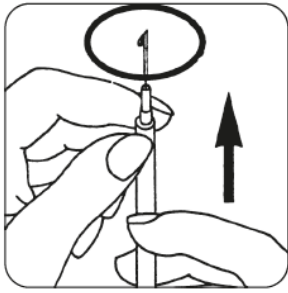
- Tilbered injeksjonsoppløsningen: Fjern beskyttelseslokket fra **hetteglasset med Luveris pulver**, ta opp sprøyten og injiser langsomt oppløsningsvæsken inn i hetteglasset med Luveris. Bland med forsiktige virvelbevegelser uten å fjerne sprøyten. **Ikke rist!**



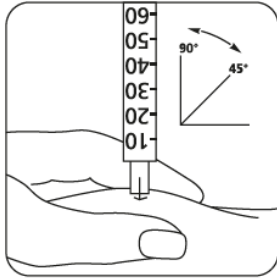
- Etter at pulveret er oppløst (skjer vanligvis umiddelbart), sjekk at løsningen er klar og ikke inneholder partikler. Snu hetteglasset opp-ned og trekk oppløsningen tilbake inn i sprøyten.

Du kan også blande Luveris og follitropin alfa i stedet for å injisere hvert produkt for seg. Etter å ha løst opp Luveris pulver, trekk løsningen tilbake inn i sprøyten og sprøyt den inn i beholderen med follitropin alfa pulveret. Når pulveret er oppløst, trekk oppløsningen tilbake inn i sprøyten. Sjekk for partikler som tidligere, og bruk ikke oppløsningen dersom den ikke er klar.

Opp til 3 beholdere pulver kan oppløses i 1 ml oppløsningsvæske.



- Sett på den **tynne kanylen** og fjern luftbobler: Dersom du ser luftbobler i sprøyten, hold sprøyten med kanylen pekende oppover og knips forsiktig på sprøyten inntil alle luftboblene samler seg øverst. Trykk forsiktig på stempelet inntil luftboblene blir borte.



- Injiser oppløsningen umiddelbart. Du har allerede fått råd av legen din eller sykepleier om hvor på kroppen du skal injisere legemidlet (f. eks. magen, foran på låret). Tørk det valgte området med en spritserviett. Klyp huden fast sammen og før kanylen raskt inn med 45 til 90 graders vinkel. Injiser under huden som du ble vist. Ikke injiser rett inn i en blodåre. Injiser oppløsningen ved å trykke forsiktig på stempelet. Ta den tiden du trenger for å injisere *all* oppløsningsvæsken. Trekk sprøyten umiddelbart ut og rens huden med en spritserviett. Bruk en sirkulær bevegelse.

- Avfallshåndtering: Når du er ferdig med injeksjonen, kast alle kanylene og tomme glass beholdere i beholderen for skarpe gjenstander som følger med. All ubrukt løsning skal kastes.

Dersom du tar for mye av Luveris

Effekten av en overdose av Luveris er ukjent, men det er imidlertid mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom kan oppstå (se avsnitt 4). Dette vil bare inntre dersom hCG blir administrert (se avsnitt 2 under «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Dersom du har glemt å ta Luveris

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene som er listet opp nedenfor. Legen din kan anbefale deg å slutte å ta Luveris.

Allergisk reaksjon

Allergiske reaksjoner som utslett, hudrødme, elveblest, opphovning i ansiktet med pusteproblemer kan iblant være alvorlig. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer).

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

- Smerter i nedre del av magen i kombinasjon med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Eggstokkene dine kan ha overreagert på behandlingen og utviklet store væskeansamlinger eller cyster (se avsnitt 2 under «Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)»). Denne bivirkningen er vanlig (kan forekomme hos opp til inntil 1 av 10 personer). Hvis dette forekommer må legen din undersøke deg så raskt som mulig.
- Alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboembolisme), vanligvis i kombinasjon med alvorlig OHSS, forekommer svært sjelden. Dette kan forårsake brystmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se avsnitt 2 under «Forekomst av blodpropper»).

Andre vanlige bivirkninger

- Hodepine
- Sykdomsfølelse, oppkast, diaré, mageubehag eller magesmerter
- Væskeansamlinger i eggstokkene (ovariecyster), brystmerter og bekkensmerter
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, slik som smerter, kløe, blåmerker, hevelse eller irritasjon

Vridning av en eggstokk og blødning i bukhulen er ikke rapportert med Luveris. Imidlertid er sjeldne tilfeller rapportert etter behandling med humant menopausegonadotropin (hMG), et urinekstrahert legemiddel som også inneholder LH.

Graviditet utenfor livmoren kan også forekomme, spesielt hos kvinner med tidligere sykdom i egglederne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Luveris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassene etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse, slik som misfarging av pulver eller skade på beholderen.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter oppløsning av pulveret.

Oppløsningen bør ikke gis dersom den inneholder partikler eller ikke er klar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Luveris

- Virkestoff er lutropin alfa. Ett hetteglass pulver til injeksjon inneholder 75 IE (Internasjonale Enheter).
- Lutropin alfa er et rekombinant humant luteiniserende hormon (r-hLH) som produseres ved hjelp av en rekombinant DNA-teknologi.
- Andre innholdsstoffer i pulveret er polysorbat 20, sukrose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid, L-metionin og nitrogen.
- Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Luveris ser ut og innholdet i pakningen

- Luveris leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
- Hvert hetteglass med pulver inneholder 75 IE lutropin alfa, og hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker.
- Luveris leveres i pakninger på 1, 3 og 10 hetteglass med pulver og tilhørende antall hetteglass med oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.