

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Luveris 75 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 75 UI de lutropina alfa*.

*hormona luteinizante humana recombinante (r-hLH) produzida por engenharia genética aplicada a células de ovário de hamster Chinês (CHO)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável (pó para uso injetável).

Aspetto do pó: pó compactado liofilizado de cor branca.

Aspetto do solvente: solução límpida incolor.

O pH da solução reconstituída é 7,5 a 8,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Luveris, em associação com uma preparação de hormona folículo estimulante (FSH), é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres adultas com insuficiência grave de hormona luteinizante (LH) e FSH.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Luveris deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios de fertilidade.

Posologia

Em mulheres com insuficiência de LH e FSH, o objetivo da terapêutica com Luveris, em associação com FSH, é promover o desenvolvimento folicular seguido de maturação final após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Luveris deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com FSH. Se a doente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

Luveris deve ser administrado concomitantemente com folitropina alfa.

Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa (i.e. um frasco para injetáveis de Luveris), em associação com 75 a 150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual da doente, avaliada pela medição das dimensões do folículo por meio de ecografia e do nível de estrogénios.

Em ensaios clínicos, foi demonstrado que Luveris aumenta a sensibilidade ovárica à folitropina alfa. Se um aumento da dose de FSH for considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7 a 14 dias e, de preferência, com incrementos de 37,5 a 75 UI. Pode ser aceitável prolongar a duração da estimulação em qualquer um dos ciclos até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de Luveris e de FSH. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de reprodução medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrópica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Não existe utilização relevante de Luveris na população idosa. A segurança e a eficácia de Luveris em doentes idosos não foram estabelecidas.

Compromisso renal e afeção hepática

A segurança, a eficácia e a farmacocinética de Luveris em doentes com compromisso renal ou hepático não foram estabelecidas.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Luveris na população pediátrica.

Modo de administração

Luveris destina-se a administração por via subcutânea. A primeira injeção de Luveris deve ser efetuada sob supervisão médica direta. O pó deve ser reconstituído com o solvente fornecido, imediatamente antes da utilização. A autoadministração deste medicamento deverá unicamente ser efetuada por doentes devidamente motivadas, adequadamente treinadas e com acesso às recomendações de um especialista.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Luveris está contraindicado em doentes com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- tumores do hipotálamo e da hipófise
- hipertrofia ou quistos ováricos não relacionados com doença do ovário poliquístico e de origem desconhecida
- hemorragias ginecológicas de origem desconhecida
- carcinoma do ovário, útero ou mama.

Luveris não deve ser utilizado quando existe uma condição que impossibilitará uma gravidez normal, tal como:

- falência ovárica primária
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com uma gravidez
- tumores fibroides do útero incompatíveis com uma gravidez

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Antes do início do tratamento, a infertilidade do casal deve ser avaliada conforme apropriado, e devem ser estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Além disso, as doentes devem ser examinadas relativamente a hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal e hiperprolactinemia, instituindo-se um tratamento específico apropriado.

Porfíria

Em doentes com porfíria ou com um historial familiar de porfíria, Luveris pode aumentar o risco de uma crise aguda. A deterioração ou o primeiro aparecimento desta condição pode requerer a cessação do tratamento.

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

Um certo aumento da dimensão dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovárica controlada. É mais frequentemente observado em mulheres com síndrome do ovário poliquístico e normalmente regride sem qualquer tratamento.

Diferente de um aumento da dimensão dos ovários sem complicações, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. Isto inclui um aumento significativo da dimensão dos ovários, nível sérico elevado de esteroídes sexuais e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar na acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, na cavidade pericárdica.

As manifestações ligeiras da OHSS podem incluir dor abdominal, desconforto ou distensão abdominal ou aumento da dimensão dos ovários. A OHSS moderada pode ainda apresentar náuseas, vômitos, evidências de ascite na ecografia ou um aumento significativo da dimensão dos ovários.

A OHSS grave inclui adicionalmente sintomas como um aumento muito significativo da dimensão dos ovários, aumento de peso, dispneia ou oligúria. A avaliação clínica pode revelar sinais, tais como hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrios eletrolíticos, ascite, derrames pleurais ou edema pulmonar agudo. Muito raramente, a OHSS grave pode sofrer complicações devido à torção ovárica ou a fenómenos tromboembólicos como, por exemplo, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Os fatores de risco independentes para o desenvolvimento da OHSS incluem faixa etária mais jovem, baixa massa corporal, síndrome do ovário poliquístico, doses mais elevadas de gonadotropinas exógenas, níveis absolutos elevados ou aumento rápido dos níveis de estradiol sérico e episódios anteriores da OHSS, número elevado de folículos ováricos em desenvolvimento e número elevado de oócitos recolhidos através de tecnologias de reprodução assistida (TRA).

A adesão à dosagem recomendada de Luveris e de FSH e ao regime de administração pode minimizar o risco de hiperestimulação ovárica. Para uma identificação precoce dos fatores de risco, recomenda-se a monitorização dos ciclos de estimulação através de ecografias e medições do estradiol.

Existem evidências que sugerem que a hCG desempenha um papel fundamental no desencadeamento da OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e mais prolongada em caso de gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, recomenda-se a monitorização da hCG e a doente deve ser aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira

durante um período mínimo de 4 dias. Como a OHSS pode evoluir rapidamente (num período de 24 horas) ou durante vários dias, para um evento médico grave, as doentes devem ser acompanhadas após a administração da hCG por um período mínimo de duas semanas.

A OHSS ligeira a moderada costuma desaparecer espontaneamente. Se ocorrer uma OHSS grave, recomenda-se a interrupção do tratamento com gonadotropina, caso ainda esteja em curso, e a hospitalização e consequente administração da terapêutica adequada.

Torção do ovário

Foram relatados casos de torção do ovário após o tratamento com outras gonadotropinas. Este facto pode estar associado a outros fatores de risco, tais como a OHSS, gravidez, cirurgia abdominal anterior, historial anterior de torção do ovário, quisto ovárico anterior ou atual e síndrome do ovário poliquístico. É possível limitar os danos nos ovários devido a uma irrigação sanguínea insuficiente através de um diagnóstico precoce e de uma distorção imediata.

Gravidez múltipla

Em doentes submetidas a indução da ovulação, a incidência de uma gravidez e partos múltiplos é superior, em comparação com a conceção natural. A maioria das conceções múltiplas dá origem a gémeos. Uma gravidez múltipla, especialmente uma gravidez de número elevado, acarreta um risco acrescido de efeitos adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla de número elevado, recomenda-se uma monitorização rigorosa da resposta ovárica. Em doentes submetidas a TRA, o risco de uma gravidez múltipla relaciona-se principalmente com o número de embriões colocados, a sua qualidade e a idade da doente.

Perda de gravidez

A incidência da perda de gravidez por aborto, espontâneo ou provocado, é superior nas doentes submetidas a estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou TRA, em comparação com a gravidez após a conceção natural.

Gravidez ectópica

As mulheres com história de doença tubária estão em risco de gravidez ectópica, quer a gravidez seja obtida por conceção espontânea, quer por tratamentos de fertilidade. A prevalência notificada da gravidez ectópica após TRA foi superior à da população em geral.

Malformações congénitas

A prevalência de malformações congénitas após a utilização de TRA pode ser ligeiramente superior do que após conceções espontâneas. Este facto pode dever-se a fatores parentais (por exemplo, idade materna, fatores genéticos), aos procedimentos de TRA e a gravidezes múltiplas.

Fenómenos tromboembólicos

Nas mulheres com doenças tromboembólicas estabelecidas ou recentes ou nas mulheres com fatores de risco, geralmente reconhecidos, de fenómenos tromboembólicos, tais como história pessoal ou familiar, trombofilia ou obesidade grave (índice de massa corporal $>30 \text{ Kg/m}^2$), o tratamento com gonadotropinas pode aumentar ainda mais o risco de agravamento ou ocorrência desses fenómenos. Nestas mulheres, os benefícios da administração de gonadotropinas necessitam de ser ponderados contra os riscos. Contudo, é de notar, que a gravidez em si, assim como a OHSS, acarreta também um risco aumentado de eventos tromboembólicos.

Neoplasias do aparelho reprodutor

Foram reportadas neoplasias ováricas e de outros órgãos do aparelho reprodutor, benignas e malignas, em mulheres submetidas a múltiplos regimes de tratamento para a infertilidade. Ainda não foi comprovado se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco da ocorrência destes tumores em mulheres inférteis.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Luveris não deve ser administrado misturado com outros medicamentos na mesma seringa, exceto com folitropina alfa, para a qual os estudos efetuados demonstraram que a coadministração não altera significativamente a atividade, a estabilidade, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da substância ativa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe qualquer indicação para a utilização de Luveris durante a gravidez.

Dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas não indicam quaisquer reações adversas das gonadotropinas na gravidez, no desenvolvimento embrionário e fetal, no parto ou no desenvolvimento pós-natal após a estimulação ovárica controlada. Nos estudos em animais não foi observado qualquer efeito teratogénico de Luveris. Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos disponíveis não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de Luveris.

Amamentação

Luveris não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

Luveris é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular associado à FSH (ver secção 4.1).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Luveris sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Luveris é utilizado para a estimulação do desenvolvimento folicular em associação com folitropina alfa. Neste contexto, é difícil atribuir reações adversas a qualquer das substâncias utilizadas.

Num ensaio clínico, foram reportadas reações ligeiras e moderadas no local da injeção (equimose, dor, rubor, prurido ou edema) em 7,4% e 0,9% das injeções, respetivamente. Não foram relatadas reações graves no local da injeção.

A síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS) foi observada em menos de 6% das doentes tratadas com Luveris. Não foi relatada OHSS grave (ver secção 4.4).

Raramente, a torção anexial (uma complicação devida à rotação das estruturas anexais: ovário e/ou trompa) e hemoperitônio foram associados com a terapêutica com gonadotropinas menopáusicas humanas. Embora estas reações adversas não tenham sido observadas, há a possibilidade de também poderem ocorrer com Luveris.

Pode também ocorrer gravidez ectópica, especialmente em mulheres com história de doença tubária anterior.

Lista de reações adversas

Foram utilizadas as seguintes definições aplicáveis à terminologia referente à frequência utilizada daqui em diante: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As seguintes reações adversas podem ser observadas após a administração de Luveris.

Doenças do sistema imunitário

Muito raras: Reações de hipersensibilidade ligeiras a moderadas incluindo reações anafiláticas e choque.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleia.

Vasculopatias

Muito raras: Tromboembolismo, geralmente associado a OHSS grave.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, diarreia.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: OHSS ligeira a moderada (incluindo a sintomatologia associada), quisto ovárico, dor na mama, dor pélvica.

Perturbações gerais e alterações no local da administração

Frequentes: Reação no local da injeção (por exemplo, dor, eritema, hematoma, inchaço e/ou irritação no local da injeção).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não se conhecem os efeitos da sobredosagem com Luveris. No entanto, pode admitir-se a ocorrência da OHSS (ver secção 4.4).

Doses únicas até 40 000 UI de lutropina alfa foram administradas a voluntárias saudáveis, verificando-se uma boa tolerância, e ausência de reações adversas graves.

Procedimento

O tratamento é direcionado para os sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, gonadotropinas, código ATC: G03GA07

Mecanismo de ação

A hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo estimulante (FSH) são secretadas pela hipófise anterior em resposta à hormona libertadora de gonadotropina (GnRH) e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. A LH estimula a secreção de androgénios nas células da teca, os quais são transferidos para as células da granulosa de modo a serem convertidos em estradiol (E2) pela aromatase. A FSH estimula o desenvolvimento de folículos ovários nas células da granulosa, enquanto que a ação da LH está envolvida no desenvolvimento folicular, na esteroidogénese e na maturação.

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito principal resultante da administração de r-hLH é um aumento da secreção de E2, relacionado com a dose, que potencia o efeito da administração de FSH no crescimento folicular.

Eficácia clínica

Nos ensaios clínicos, as doentes foram definidas com um nível sérico de LH endógena <1,2 UI/litro, avaliada num laboratório central. Nestes ensaios clínicos, a taxa de ovulação por ciclo foi de 70 a 75%. Contudo, deve-se ter em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes.

Num ensaio clínico em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e níveis séricos endógenos de LH inferiores a 1,2 UI/l, foi determinada a dose apropriada de r-hLH. A dose diária de 75 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-hFSH) resultou em desenvolvimento folicular e produção de estrogénio adequados. Uma dose diária de 25 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-hFSH) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da lutropina alfa foi estudada em mulheres voluntárias em que se procedeu à supressão da hipófise, em doses de 75 UI até 40 000 UI. O perfil farmacocinético da lutropina alfa é semelhante à da LH endógena.

Não há interação farmacocinética com a folitropina alfa quando administrada simultaneamente.

Distribuição

Após a administração intravenosa, a lutropina alfa é rapidamente distribuída com uma semivida inicial de aproximadamente uma hora e eliminada do organismo com uma semivida terminal de cerca de 9 a 11 horas. O volume de distribuição em estado estacionário situa-se no intervalo de 5 a 14 litros. A lutropina alfa mostra uma farmacocinética linear, conforme avaliado pela área sob a curva (AUC), a qual é diretamente proporcional à dose administrada.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de 56% e a semivida terminal aparente situa-se no intervalo de 8 a 21 horas. Foi demonstrada proporcionalidade da dose até 450 UI após administração subcutânea. A farmacocinética da lutropina alfa, após administração única e repetida de Luveris, é comparável e a taxa de acumulação da lutropina alfa é mínima.

Eliminação

A depuração total do organismo é de cerca de 1,8 litros/h e menos de 5% da dose é excretada na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Conforme esperado da natureza proteica heteróloga da hormona, a lutropina alfa aumentou uma resposta de anticorpos em modelos animais experimentais após um período que reduziu os níveis mensuráveis de LH no soro, mas não impediu totalmente a sua ação biológica. Não foram observados sinais de toxicidade devido ao desenvolvimento de anticorpos à lutropina alfa.

Com doses de 10 UI/kg/dia e superiores, a administração repetida de lutropina alfa a ratas e coelhas grávidas causou diminuição da função reprodutiva, incluindo reabsorção dos fetos e discreto aumento de peso nas fêmeas com crias. Contudo, não se observou teratogénese relacionada com o medicamento em nenhum modelo animal.

Outros estudos demonstraram que a lutropina alfa não é um agente mutagénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose
Fosfato dissódico di-hidratado
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-idratado
Polissorbato 20
Ácido fosfórico concentrado (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
L-metionina
Azoto

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó é embalado em frascos para injetáveis de 3 ml de vidro neutro incolor (tipo I). Os frascos para injetáveis são selados com rolhas de bromobutilo, protegidas por anéis de alumínio e cápsulas de fecho de destacar. O solvente é embalado em frascos para injetáveis de 2 ou 3 ml de vidro neutro incolor (tipo I) com uma rolha de borracha revestida de Teflon.

Embalagens de 1, 3 ou 10 frascos para injetáveis com igual número de frascos para injetáveis de solvente. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para administração única e imediata após abertura e reconstituição.

O pó deve ser reconstituído com o solvente antes da utilização, agitando suavemente.

A solução reconstituída não deve ser administrada se contiver partículas ou se não estiver límpida.

Luveris pode ser misturado com folitropina alfa e coadministrado numa injeção única.

Neste caso Luveris deve ser reconstituído em primeiro lugar e depois utilizado para reconstituir o pó de folitropina alfa.

Para evitar a injeção de grandes volumes, um frasco para injetáveis de Luveris pode ser reconstituído com um ou dois frasco(s) para injetáveis de folitropina alfa 75 UI em 1 ml de solvente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/155/004

EU/1/00/155/005

EU/1/00/155/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de novembro de 2000

Data da última renovação: 24 de janeiro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

LUVERIS 75 UI, FRASCOS PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Luveris 75 UI pó e solvente para solução injetável
lutropina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis com pó contém lutropina alfa 75 UI.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: polissorbato 20, sacarose, di-hidrogenofosfato de sódio mono-idratado, fosfato dissódico di-hidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio, L-metionina e azoto.

Um frasco para injetáveis de solvente contém 1 ml de água para preparações injetáveis.
(EU/1/00/155/004-006)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável / 1 frasco para injetáveis de solvente
3 frascos para injetáveis com pó para solução injetável / 3 frascos para injetáveis de solvente
10 frascos para injetáveis com pó para solução injetável / 10 frascos para injetáveis de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/155/004 (1 frasco para injetáveis/ 1 frasco para injetáveis)
EU/1/00/155/005 (3 frascos para injetáveis/ 3 frascos para injetáveis)
EU/1/00/155/006 (10 frascos para injetáveis/ 10 frascos para injetáveis)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote
Lote do solvente

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

luveris 75 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

LUVERIS 75 UI, FRASCOS PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Luveris 75 UI pó para uso injetável
lutropina alfa
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

75 UI

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

LUVERIS 75 UI, SOLVENTE EM FRASCOS PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Luveris
água para preparações injetáveis
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Solvente em frasco para injetáveis

Luveris 75 UI pó e solvente para solução injetável
lutropina alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Luveris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Luveris
3. Como utilizar Luveris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Luveris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Luveris e para que é utilizado

O que é Luveris

Luveris é um medicamento que contém lutropina alfa, uma Hormona Luteinizante recombinante (LH), semelhante à hormona que se encontra naturalmente no organismo humano, mas produzida por biotecnologia. Pertence à família das hormonas denominadas gonadotropinas, as quais estão envolvidas no controlo normal da reprodução.

Para que é utilizado Luveris

Luveris é recomendado no tratamento de mulheres adultas que revelaram produzir níveis muito baixos de algumas das hormonas envolvidas no ciclo de reprodução natural. O medicamento é utilizado conjuntamente com outra hormona denominada Hormona Folículo Estimulante (FSH) para estimular o desenvolvimento de folículos, que são as estruturas que nos ovários levam à maturação dos óvulos. Este tratamento é seguido pela administração de uma única dose de Gonadotropina Coriónica humana (hCG), que leva à libertação de um óvulo do folículo (ovulação).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Luveris

Não utilize Luveris

- se tem alergia às gonadotropinas (tais como, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante ou gonadotropina coriónica humana) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem cancro do ovário, do útero ou da mama.
- se já lhe foi diagnosticado um tumor cerebral.
- se tem aumento do volume dos ovários ou bolsas de líquido dentro dos ovários (quisto ovárico) de origem desconhecida.
- se tem hemorragias vaginais de origem desconhecida.

Não utilize Luveris se qualquer uma destas situações se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Luveris.

A sua fertilidade e a do seu parceiro devem ser avaliadas antes de iniciar o tratamento.

Recomenda-se que Luveris não seja utilizado se tiver alguma condição que normalmente torna uma gravidez impossível, como por exemplo os ovários não funcionarem devido a uma condição designada por falência ovárica primária ou malformações dos órgãos sexuais.

Porfiria

Informe o seu médico antes de iniciar o tratamento se você ou algum membro da sua família tiver porfiria (uma incapacidade de degradar as porfirinas, que pode passar de pais para filhos).

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

Este medicamento estimula os seus ovários, o que aumenta o risco de desenvolver síndrome de hiperestimulação ovárica ou OHSS. Isto acontece quando os seus folículos se desenvolvem demasiado, tornando-se quistos de grandes dimensões. Se tiver dor abdominal inferior, ganho de peso rápido, sentir-se enjoada ou tiver vômitos ou dificuldades em respirar, contacte imediatamente o seu médico que possivelmente lhe pedirá para interromper a utilização deste medicamento (ver secção 4 em “Efeitos indesejáveis graves”).

Caso não esteja no período de ovulação, e se cumprir a dose e esquema de administração recomendados, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com Luveris raramente causa OHSS grave. Esta ocorrência é mais provável se o medicamento utilizado para induzir a maturação folicular final (contendo gonadotropina coriônica humana, hCG) for administrado (ver secção 3 em “Que quantidade utilizar” para obter detalhes). No caso de estar a desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG nesse ciclo de tratamento e pode ser-lhe pedido para não ter relações sexuais ou utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos quatro dias.

O seu médico irá assegurar uma cuidadosa vigilância da resposta ovárica, através de ecografias e colheitas de sangue antes e durante o tratamento.

Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar Luveris, existe um risco superior de engravidar de mais do que uma criança ao mesmo tempo (“gravidez múltipla”, maioritariamente gémeos), em comparação com a conceção natural. A gravidez múltipla pode levar a complicações médicas, para si e para os seus bebés. Pode reduzir o risco de gravidez múltipla ao utilizar a dose correta de Luveris, na altura adequada. Quando submetida a tecnologias de reprodução assistida, o risco de ocorrência de uma gravidez múltipla está relacionado com a sua idade, a qualidade e o número de óvulos fertilizados ou do número de embriões colocados no seu interior.

Aborto

Quando submetida a tecnologias de reprodução assistida ou a estimulação dos seus ovários para a produção de óvulos, a probabilidade de sofrer um aborto é superior em comparação à generalidade das mulheres.

Gravidez ectópica

As mulheres com história de doença tubária apresentam risco de gravidez ectópica (uma gravidez na qual o embrião está implantado fora do útero), quer a gravidez seja obtida por conceção espontânea quer com tratamentos de fertilidade.

Problemas de coagulação sanguínea (fenómenos tromboembólicos)

Fale com o seu médico antes de utilizar Luveris se você ou algum membro da sua família tiver tido coágulos sanguíneos na perna ou no pulmão, ou um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral. É possível que esteja em maior risco de ocorrência de coágulos sanguíneos graves ou que os coágulos existentes se agravem com o tratamento com Luveris.

Tumores nos órgãos sexuais

Têm sido reportados tumores nos ovários e em outros órgãos sexuais, tanto benignos como malignos, em mulheres submetidas a regimes terapêuticos múltiplos para o tratamento da infertilidade.

Malformações congénitas

As malformações congénitas após a utilização de tecnologias de reprodução assistida podem ser ligeiramente superiores em relação a concepções espontâneas. Este facto pode dever-se a fatores parentais como a idade materna, fatores genéticos, bem como aos procedimentos de tecnologias de reprodução assistida e a gravidez múltipla.

Crianças e adolescentes

Luveris não é para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Luveris

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não utilize Luveris misturado com outros medicamentos na mesma injeção, exceto folitropina alfa se o seu médico assim o prescrever.

Gravidez e amamentação

Não utilize Luveris se estiver grávida ou a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Luveris sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Luveris contém sódio

Luveris contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Luveris

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Utilizar este medicamento

O seu médico decidirá a dose e o esquema de administração mais adequados para si durante este tratamento.

Que quantidade utilizar

Luveris é habitualmente utilizado todos os dias, até três semanas, simultaneamente com injeções de FSH.

- **A dose habitual inicial** é de 75 UI (1 frasco para injetáveis) de Luveris, juntamente com 75 UI ou 150 UI de FSH.
- **De acordo com a sua resposta**, o seu médico pode aumentar a sua dose de FSH, de preferência em 37,5 a 75 UI, em intervalos de 7 a 14 dias.

O seu médico pode decidir prolongar o tratamento até 5 semanas.

Quando se obtém a resposta desejada, é administrada uma única injeção de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de Luveris e FSH. Vão recomendar-lhe que tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Alternativamente, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de reprodução medicamente assistida com base no critério do seu médico.

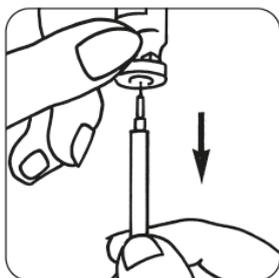
Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada (ver secção 4 em “Síndrome de hiperestimulação ovária (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico irá prescrever uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

Modo de administração

Luveris é administrado por injeção subcutânea o que significa que é administrado por injeção sob a pele. Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única administração.

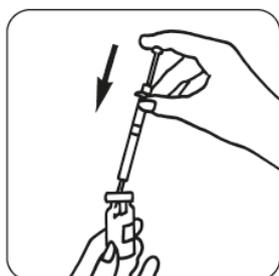
No caso de autoinjetar Luveris, leia atentamente as seguintes instruções:

- Lave as mãos. É importante que as suas mãos e os utensílios que vai utilizar estejam tão limpos quanto possível.
- Reúna tudo o que vai necessitar. Numa superfície limpa, coloque:
 - um frasco para injetáveis de Luveris,
 - um frasco para injetáveis de solvente,
 - dois bocados de algodão embebidos em álcool,
 - uma seringa,
 - uma agulha de reconstituição, para dissolver o pó no solvente,
 - uma agulha fina para a injeção subcutânea,
 - um recipiente para deitar fora, com segurança, os recipientes de vidro e as agulhas.

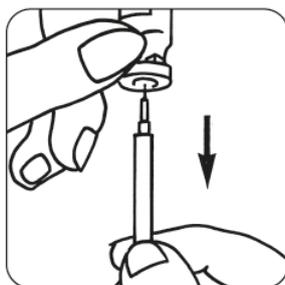


- Retire a cápsula de fecho protetora do **frasco para injetáveis de solvente**. Coloque a **agulha de reconstituição** na seringa e introduza um pouco de ar dentro da seringa puxando o êmbolo até aproximadamente à marca de 1 ml. Insira então a agulha no frasco para injetáveis, empurre o êmbolo para expelir o ar, inverta o frasco para injetáveis e retire suavemente todo o solvente.

Coloque a seringa cuidadosamente na superfície de trabalho, tendo cuidado para não tocar na agulha.



- Prepare a solução para injeção: Retire a cápsula de fecho protetora do **frasco para injetáveis contendo o pó Luveris**, pegue na seringa e injete lentamente o solvente no frasco para injetáveis de Luveris. Rode suavemente o frasco para injetáveis sem retirar a seringa. **Não agite**.

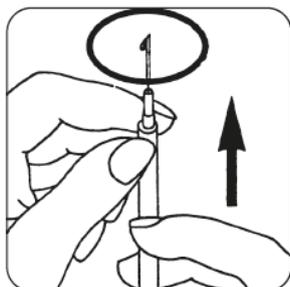


- Depois de o pó estar dissolvido (o que normalmente ocorre de imediato), verifique se a solução resultante está límpida e não contém quaisquer partículas. Inverta o frasco para injetáveis e aspire suavemente a solução para dentro da seringa.

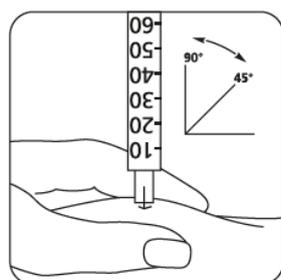
Pode também misturar Luveris e folitropina alfa, como alternativa a injetar cada medicamento separadamente. Depois de dissolver o pó Luveris, aspire a solução reconstituída para dentro da seringa e volte a injetá-la no recipiente contendo o pó folitropina alfa. Depois de o pó estar dissolvido, aspire a

solução para dentro da seringa. Como anteriormente, verifique se existem partículas e não utilize se a solução não estiver límpida.

Podem ser dissolvidos até 3 recipientes de pó em 1 ml de solvente.



- Troque a agulha de reconstituição pela **agulha fina** e remova as bolhas de ar: Se vir bolhas de ar na seringa, segure-a com a agulha virada para cima e suavemente dê pequenos toques na seringa até todas as bolhas de ar se juntarem no topo. Empurre o êmbolo suavemente até desaparecerem todas as bolhas de ar.



- Injete imediatamente a solução: O seu médico ou enfermeiro já lhe indicaram qual a zona onde dar a injeção (ex.: barriga, parte da frente da coxa). Desinfete a zona com o algodão embebido em álcool. Aperte firmemente a pele entre o polegar e o indicador e espete a agulha com um ângulo de 45° a 90°. Injete por baixo da pele, conforme lhe ensinaram. Não injete diretamente numa veia. Injete a solução empurrando suavemente o êmbolo. Demore o tempo que necessitar para injetar toda a solução. Retire imediatamente a agulha e limpe a zona da injeção com algodão embebido em álcool, usando um movimento circular.
- Deite fora todo o material utilizado. Uma vez acabada a injeção, deite fora imediatamente todas as agulhas e recipientes de vidro vazios no recipiente fornecido. Deve deitar fora qualquer solução não utilizada.

Se utilizar mais Luveris do que deveria

Não são conhecidos os efeitos de uma sobredosagem com Luveris, sendo no entanto de prever a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovárica (ver secção 4). No entanto, isto só acontecerá no caso de se administrar hCG (ver secção 2 em “Advertências e precauções”).

Caso se tenha esquecido de utilizar Luveris

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Contacte o seu médico imediatamente se detetar algum dos efeitos indesejáveis indicados em seguida. O médico poderá pedir-lhe que pare de utilizar Luveris.

Reação alérgica

Reações alérgicas, tais como erupção na pele, vermelhidão da pele, urticária, inchaço do rosto com dificuldades em respirar, podem por vezes tornar-se graves. Este efeito indesejável é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas).

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

- Dor abdominal inferior em combinação com náuseas ou vômitos podem ser os sintomas da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS). Os seus ovários podem ter reagido excessivamente ao tratamento e formado sacos de fluido ou quistos de grande dimensão (ver secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). Este efeito indesejável é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas). Se ocorrer, o seu médico deverá examiná-la o mais rapidamente possível.
- Complicações graves de coagulação sanguínea (fenómenos tromboembólicos), normalmente em combinação com OHSS grave, acontecem muito raramente. Podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver secção 2 em “Problemas de coagulação sanguínea”).

Outros efeitos indesejáveis frequentes

- Dor de cabeça
- Enjoos, vômitos, diarreia, desconforto abdominal ou dor abdominal
- Sacos de fluido nos ovários (quistos ováricos), dor na mama e dor pélvica
- Reações no local da injeção, tais como dor, comichão, nódos negros, inchaço ou irritação

Torção do ovário e hemorragia abdominal não foram relatadas com o Luveris, no entanto, foram relatados em casos raros após o tratamento com gonadotropina menopáusica humana (hMG), um medicamento derivado da urina que também contém LH.

Pode ocorrer gravidez ectópica (embrião implantado fora do útero), especialmente em mulheres com história anterior de doença tubária.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Luveris

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso nas embalagens exteriores e nos frascos para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar sinais visíveis de deterioração, tais como descoloração do pó ou recipiente danificado.

O medicamento deve ser administrado imediatamente após a dissolução do pó.

A solução não deve ser administrada se contiver partículas ou não estiver límpida.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Luveris

- A substância ativa é a lutropina alfa. Um frasco para injetáveis de pó para solução injetável contém 75 UI (Unidades Internacionais).
- A lutropina alfa é Hormona Luteinizante humana recombinante (r-hLH), produzida por tecnologia do ADN recombinante.
- Os outros componentes do pó são polissorbato 20, sacarose, di-hidrogenofosfato de sódio mono-idratado, fosfato dissódico di-hidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio, L-metionina e azoto.
- O solvente é água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Luveris e conteúdo da embalagem

- Luveris é apresentado sob a forma de pó e solvente para solução injetável.
- Cada frasco para injetáveis de pó contém 75 UI de lutropina alfa e cada frasco para injetáveis de solvente contém 1 ml de água para preparações injetáveis.
- Luveris é fornecido em embalagens contendo 1, 3 ou 10 frascos para injetáveis e igual número de frascos para injetáveis de solvente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.