

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Luveris 75 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține lutropină alfa 75 UI*.

*hormon luteinizant uman recombinant (r-hLH) produs pe culturi de celule ovariene de hamster chinezesc (COH) modificate genetic, prin tehnologia ADN-ului recombinant

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Aspectul pulberii: liofilizat (pelete) de culoare albă

Aspectul solventului: soluție limpede, incoloră

pH-ul soluției reconstituite este 7,5–8,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Luveris, administrat în asociere cu un medicament care conține hormon foliculostimulant (FSH), este indicat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei adulte cu deficit sever de hormon luteinizant (LH) și FSH.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Luveris trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de fertilitate.

Doze

La femeile cu deficit de LH și FSH, obiectivul tratamentului cu Luveris în asociere cu FSH este reprezentat de promovarea dezvoltării foliculare urmată de maturizare finală după administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG). Luveris trebuie administrat în cadrul unui ciclu de injecții zilnice, concomitent cu FSH. Dacă pacienta este amenoreică și are o secreție endogenă scăzută de estrogen, tratamentul poate începe oricând.

Luveris trebuie administrat concomitent cu folitropină alfa.

Regimul terapeutic recomandat începe cu administrarea a 75 UI lutropină alfa (un flacon Luveris) zilnic, în asociere cu 75–150 UI FSH. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei așa cum a fost evaluat prin determinarea dimensiunilor foliculului prin ecografie și a răspunsului estrogenic.

Studiile clinice au demonstrat că Luveris crește sensibilitatea ovariană la folitropină alfa. Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, este de preferat ca ajustarea dozei să se facă la intervale de 7–14 zile, prin creșteri cu 37,5–75 UI. Se poate considera ca acceptabilă extinderea duratei stimulării în cadrul oricărui ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea unui răspuns optim, trebuie administrată o singură injecție cu 250 micrograme de r-hCG sau cu 5 000–10 000 UI hCG, la 24–48 ore după ultima injecție cu Luveris și FSH. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării hCG. Ca modalitate alternativă, se poate efectua inseminarea intrauterină sau altă procedură medicală de reproducere asistată, pe baza opiniei medicului în raport cu cazul clinic respectiv.

Se poate avea în vedere susținerea fazei luteale deoarece deficitul substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate determina insuficiența prematură a corpului galben.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt și nu se administrează hCG. Ciclul următor de tratament trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Luveris nu prezintă utilizare relevantă la vârstnici. Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea utilizării Luveris la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Nu s-au stabilit siguranța, eficacitatea și proprietățile farmacocinetice ale Luveris la pacientele cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Luveris nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Luveris este destinat administrării subcutanate. Prima injecție cu Luveris trebuie administrată sub supraveghere medicală directă. Pulberea trebuie reconstituită cu solventul furnizat imediat înainte de utilizare. Autoadministrarea acestui medicament se va face numai de către pacientele suficient de motivate, instruite adecvat și cu acces la servicii medicale de specialitate.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Luveris este contraindicat la paciente cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tumori ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor ovariene neasociată bolii ovariene polichistice și de origine necunoscută
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- carcinom ovarian, uterin sau mamar

Luveris nu trebuie utilizat în cazul existenței unei afecțiuni care ar face imposibilă o sarcină normală, cum sunt:

- insuficiența ovariană primară
- malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina
- tumori fibroide uterine incompatibile cu sarcina

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Recomandări generale

Înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluată corespunzător infertilitatea cuplului, precum și posibilele contraindicații ale unei sarcini. În plus, pacientele trebuie investigate pentru diagnosticarea eventualei hipotiroidii, a deficienței corticosteroizilor și hiperprolactinemiei și trebuie administrat un tratament specific adecvat.

Porfirie

La pacientele cu porfirie sau cu antecedente familiale de porfirie, Luveris poate crește riscul episoadelor acute. Agravarea sau apariția pentru prima dată a acestei afecțiuni poate să impună întreruperea tratamentului.

Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO)

Un anumit grad de mărire de volum a ovarelor este un efect anticipat al stimulării ovariene controlate. Acest efect este mai frecvent la femeile care suferă de sindromul ovarelor polichistice și se remite, de regulă, fără tratament.

Spre deosebire de creșterea ovariană necomplicată, SHSO este o afecțiune care se poate manifesta prin diferite grade de severitate. Aceasta se manifestă prin mărirea de volum a ovarelor, concentrație plasmatică crescută a hormonilor sexuali și o creștere a permeabilității vasculare, care poate determina acumularea de fluide în cavitatea peritoneală, pleurală și, rar, pericardică.

Manifestările ușoare ale SHSO pot include dureri abdominale, disconfort abdominal și distensie abdominală sau mărirea de volum a ovarelor. Un SHSO moderat poate include în plus greață, vărsături, ascită sau mărirea semnificativă a ovarelor, vizibile ecografic.

SHSO sever include în plus creșterea pronunțată a ovarelor, creștere ponderală, dispnee sau oligurie. Examenul clinic poate evidenția semne precum hipovolemie, hemoconcentrație, tulburări electrolitice, ascită, revărsat pleural sau insuficiență pulmonară acută. În cazuri foarte rare, SHSO sever se poate complica cu torsiune ovariană sau evenimente tromboembolice precum embolie pulmonară, accident vascular cerebral ischemic sau infarct miocardic.

Printre factorii de risc independenți care favorizează apariția SHSO se numără vârsta tânără, greutatea scăzută, sindromul ovarelor polichistice, dozele ridicate de gonadotropine exogene, concentrații plasmatic absolute crescute de estradiol sau concentrații plasmatic de estradiol caracterizate printr-o creștere rapidă și antecedente de SHSO, număr mare de foliculi ovarieni în curs de dezvoltare și număr mare de ovocite în urma ciclurilor de tehnici de reproducere asistată (TRA).

Compliancea pacientei la tratamentul cu dozele și regimul de administrare recomandate pentru Luveris și FSH poate reduce la minim riscul de hiperstimulare ovariană. Pentru identificarea precoce a factorilor de risc, se recomandă monitorizarea ciclurilor stimulative cu ajutorul ecografului, precum și măsurarea periodică a concentrației de estradiol.

Există dovezi care sugerează că hCG are un rol important în declanșarea SHSO și că acest sindrom se poate agrava și prelungi în cazul apariției unei sarcini. Prin urmare, dacă apar semne de hiperstimulare ovariană, se recomandă întreruperea administrării hCG, iar pacienta trebuie sfătuită să nu aibă contact sexual sau să folosească metode contraceptive de tip barieră timp de cel puțin 4 zile. Deoarece SHSO poate evolua rapid (în decurs de 24 ore sau în decurs de mai multe zile) devenind un eveniment

medical grav, pacientele vor fi ținute sub supraveghere timp de cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

SHSO ușor sau moderat se remite, în general, spontan. Dacă apare un SHSO sever, se recomandă oprirea tratamentului cu gonadotropină dacă acesta este încă în curs și spitalizarea pacientei pentru inițierea unui tratament adecvat.

Torsiunea ovariană

Au fost raportate cazuri de torsiune ovariană după tratamentul cu gonadotropine. Această afecțiune poate fi asociată și cu alți factori de risc cum sunt SHSO, sarcina, intervențiile chirurgicale abdominale în antecedente, antecedente de torsiune ovariană, chisturi ovariene în prezent sau în antecedente și sindromul ovarelor polichistice. Afectarea ovarelor ca urmare a aportului insuficient de sânge poate fi limitată prin diagnosticarea precoce și detorsionarea imediată.

Sarcina multiplă

La pacientele care urmează un tratament de inducere a ovulației, incidența sarcinii și a nașterii multiple este crescută comparativ cu cea observată în cazul concepției naturale. Majoritatea sarcinilor multiple sunt gemelare. Sarcina multiplă, în special cea de ordin înalt, prezintă un risc sporit de evenimente adverse materne și perinatale.

Pentru a reduce la minim riscul de apariție a sarcinilor multiple de ordin înalt, se recomandă monitorizarea atentă a răspunsului ovarian. La pacientele care au urmat TRA, riscul de sarcină multiplă depinde, în principal, de numărul de embrioni înlocuiți, de calitatea acestora și de vârsta pacientei.

Pierderea sarcinii

Incidența pierderii sarcinii prin avort spontan sau avort terapeutic este mai mare la pacientele care sunt supuse stimulării creșterii foliculare pentru inducerea ovulației sau TRA comparativ cu concepția naturală.

Sarcina ectopică

Femeile cu antecedente de afecțiuni ale trompelor uterine prezintă risc de sarcină ectopică, indiferent dacă sarcina este obținută prin concepție naturală sau în urma tratamentelor de fertilitate. Prevalența sarcinii ectopice după TRA a fost raportată ca fiind mai ridicată comparativ cu populația generală.

Malformații congenitale

Prevalența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor mai mare decât după concepția naturală. Acest lucru poate să apară din cauza factorilor parentali (de exemplu vârsta mamei, caracteristicile genetice), tehnicilor TRA și sarcinilor multiple.

Evenimente tromboembolice

La femeile care suferă sau au suferit recent de afecțiuni tromboembolice sau la femeile care prezintă factori de risc general recunoscuți pentru evenimente tromboembolice, cum sunt antecedente personale sau familiale, trombofilia sau obezitatea severă (indice de masă corporală $> 30 \text{ kg/m}^2$), tratamentul cu gonadotropine poate crește riscul de agravare sau apariție a unor astfel de evenimente. La aceste femei, trebuie evaluate beneficiile administrării gonadotropinei comparativ cu riscurile administrării acesteia. Cu toate acestea, trebuie reținut că sarcina însăși, precum și SHSO, cresc riscul de evenimente tromboembolice.

Tumori ale sistemului reproducător

S-au raportat cazuri de tumori ovariene sau alte tumori ale sistemului reproducător, atât benigne, cât și maligne, la femeile supuse la regimuri repetate de tratament pentru infertilitate. Nu s-a stabilit încă dacă tratamentul cu gonadotropine crește riscul de apariție a acestor tumori la femeile cu infertilitate.

Conținutul de sodiu

Luveris conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Luveris nu trebuie administrat în amestec cu alte medicamente, în aceeași seringă, cu excepția folitropinei alfa, pentru care studiile au demonstrat că administrarea în asociere nu modifică semnificativ activitatea, stabilitatea, proprietățile farmacocinetice sau farmacodinamice ale substanțelor active.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există indicații pentru administrarea Luveris în timpul sarcinii.

Datele obținute prin urmărirea unui număr limitat de sarcini expuse nu indică niciun fel de reacții adverse ale gonadotropinelor asupra sarcinii, a dezvoltării embrionare sau fetale, a nașterii sau a dezvoltării postnatale după stimularea ovariană controlată. Nu s-a constatat niciun efect teratogen al Luveris în cadrul studiilor efectuate la animale. În cazul expunerii în timpul sarcinii, nu există date clinice suficiente pentru a exclude efectul teratogen al Luveris.

Alăptarea

Luveris nu este indicat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Luveris este indicat pentru stimularea dezvoltării foliculare, în asociere cu FSH (vezi pct. 4.1).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Luveris nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Luveris este utilizat pentru stimularea dezvoltării foliculare în asociere cu folitropină alfa. În acest context, este dificil de atribuit reacțiile adverse uneia dintre substanțele active utilizate.

Într-un studiu clinic s-au raportat reacții ușoare și moderate la nivelul locului injectării (echimoză, durere, eritem, prurit sau tumefiere) în 7,4% și, respectiv, 0,9% din cazuri. Nu s-au raportat reacții grave la locul injectării.

Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO) a fost observat la mai puțin de 6% dintre pacientele tratate cu Luveris. Nu s-a raportat niciun caz sever de SHSO (vezi pct. 4.4.).

În cazuri rare, tratamentul cu gonadotropină umană de menopauză a fost asociat cu torsiune de ovar (o complicație a creșterii în dimensiuni a ovarului) și hemoperitoneu. Deși nu s-au observat aceste reacții adverse, ele pot să apară și în cazul tratamentului cu Luveris.

De asemenea, poate să apară sarcina extrauterină, în special la femei cu antecedente de boli ale trompelor uterine.

Lista reacțiilor adverse

Următoarele definiții se aplică pentru exprimarea frecvenței reacțiilor adverse enumerate în continuare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Următoarele reacții adverse pot fi observate după administrarea Luveris:

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee

Tulburări vasculare

Foarte rare: Trombembolism, de regulă asociat cu SHSO sever

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Dureri abdominale, disconfort abdominal, greață, vărsături, diaree.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: SHSO ușor sau moderat (cu simptomatologia aferentă), chist ovarian, mastodinie, dureri pelvine

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Reacție la locul injectării (de exemplu, durere, eritem, hematom, tumefiere și/sau iritație la locul injectării)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunosc efectele unui supradozaj cu Luveris. Cu toate acestea poate să apară SHSO (vezi pct. 4.4).

Dozele unice de până la 40 000 UI de lutropină alfa administrate la voluntare sănătoase au fost bine tolerate, fără reacții adverse grave.

Abordare terapeutică

Tratamentul este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali sau modulatorii aparatului genital, gonadotropine, codul ATC: G03GA07

Mecanism de acțiune

Hormonul luteinizant (LH) și hormonul de stimulare foliculară (FSH) sunt secretați de glanda hipofiză anterioară ca răspuns la hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) și joacă un rol complementar în dezvoltarea foliculilor și în ovulație. În celulele tecale, LH stimulează secreția de hormoni androgeni care sunt transferați în celule granuloase care urmează să fie convertite în estradiol (E2) prin aromatază. La nivelul celulelor granuloase, FSH stimulează dezvoltarea foliculilor ovarieni, în timp ce acțiunea LH este implicată în dezvoltarea foliculilor, steroidogeneză și maturizare.

Efecte farmacodinamice

Efectul principal rezultat din administrarea r-hLH este o creștere a secreției de E2 asociată dozei, ceea ce îmbunătățește efectul administrării de FSH asupra creșterii foliculare.

Eficacitate clinică

În studiile clinice, pacientele au fost diagnosticate ca având o concentrație plasmatică a LH endogen < 1,2 UI/l, conform determinării unui laborator central. În aceste studii, rata ovulației pe ciclu a fost de 70–75%. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că există variații între determinările LH efectuate în diferite laboratoare.

Într-un studiu clinic efectuat la femeile cu hipogonadism hipogonadotrop și o concentrație plasmatică de LH endogen sub 1,2 UI/l, a fost investigată doza potrivită de r-hLH. La o doză zilnică de 75 UI r-hLH (în asociere cu 150 UI r-hFSH) a rezultat o dezvoltare foliculară corespunzătoare și sinteză de estrogen. La o doză zilnică de 25 UI r-hLH (în asociere cu 150 UI r-hFSH) a rezultat o dezvoltare foliculară insuficientă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica lutropinei alfa a fost studiată la voluntare de sex feminin cu desensibilizare hipofizară cu doze de la 75 UI până la 40 000 UI. Profilul farmacocinetic al lutropinei alfa este similar cu cel al LH endogen.

Nu există interacțiuni de ordin farmacocinetic cu folitropina alfa, dacă sunt administrate concomitent.

Distribuție

După administrare intravenoasă, lutropina alfa este distribuită rapid cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ o oră și eliminată din organism cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 9-11 ore. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru se situează în intervalul 5-14 l. Lutropina alfa are un profil farmacocinetic liniar, conform evaluării ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC), care este direct proporțională cu doza administrată.

După administrare subcutanată, biodisponibilitatea absolută este de 56%, iar timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare se situează în intervalul 8-21 ore. Proporționalitatea cu doza după administrarea subcutanată a fost demonstrată până la 450 UI. Parametrii farmacocinetici ai lutropinei alfa sunt comparabili după administrări unice sau repetate de Luveris, iar rata de acumulare a lutropinei alfa este minimă.

Eliminare

Clearance-ul total se situează în intervalul 1,7-1,8 l/oră și mai puțin de 5% din doză este excretată în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea. Așa cum era de așteptat, din cauza naturii proteice heterologe a hormonului, lutropina alfa a determinat, după o perioadă, apariția unui răspuns de tip anticorp la animalele de laborator, ceea ce a redus concentrațiile plasmatice decelabile ale LH, dar nu a oprit total acțiunea sa biologică. Nu s-au observat semne de toxicitate datorită apariției de anticorpi față de lutropina alfa.

La doze ≥ 10 UI/kg/zi, administrarea repetată de lutropină alfa la femele de șobolan și iepure gestante a determinat afectarea funcției de reproducere, inclusiv resorbție fetală și reducerea creșterii ponderale a mamelor. Cu toate acestea, nu s-au observat la nicio specie efecte teratogene determinate de acest medicament.

Alte studii au arătat că lutropina alfa nu are potențial mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Zahăr

Fosfat disodic dihidrat

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Polisorbat 20

Acid fosforic, concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

L-metionină

Nitrogen

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea este ambalată în flacoane de sticlă neutră incoloră (tip I) de 3 ml. Flacoanele sunt închise cu dopuri din cauciuc brombutilic protejate cu capse de siguranță din aluminiu și capace protectoare fără filet. Solventul este ambalat în flacoane din sticlă neutră incoloră (tip I) de 2 sau 3 ml închise cu dop de cauciuc acoperit cu teflon.

Ambalaje de 1, 3 sau 10 flacoane cu un număr corespunzător de flacoane cu solvent. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentul este destinat administrării unice, imediat după prima deschidere a ambalajelor și reconstituire.

Înainte de utilizare, pulberea trebuie reconstituită cu solventul prin agitare ușoară.

Soluția reconstituită nu trebuie administrată în cazul în care conține particule sau nu este limpede.

Luveris poate fi amestecat cu folitropină alfa și administrat concomitent cu aceasta, într-o singură injecție.

În acest caz, Luveris trebuie reconstituit primul și, apoi, soluția obținută este utilizată pentru a reconstitui pulberea de folitropină alfa.

Pentru a evita injectarea unor volume mari, conținutul unui flacon de Luveris poate fi reconstituit împreună cu conținutul uneia sau două flacoane de folitropină alfa 75 UI în 1 ml solvent.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 noiembrie 2000.

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 ianuarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ourietaz
1170 Aubonne
Elveția

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**LUVERIS 75 UI, FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Luveris 75 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
lutropină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține lutropină alfa 75 UI.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente: polisorbat 20, zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic dihidrat, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu, L-metionină și nitrogen.

Un flacon cu solvent conține 1 ml apă pentru preparate injectabile. (EU/1/00/155/004-006)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă / 1 flacon cu solvent
3 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă / 3 flacoane cu solvent
10 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă / 10 flacoane cu solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/155/004 (1 flacon/ 1 flacon)
EU/1/00/155/005 (3 flacoane/ 3 flacoane)
EU/1/00/155/006 (10 flacoane/ 10 flacoane)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot
Lot solvent

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

luveris 75 ui

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

LUVERIS 75 UI, FLACOANE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Luveris 75 UI pulbere pentru injecție
lutropină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

75 UI

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

LUVERIS 75 UI, FLACOANE CU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru utilizare cu Luveris
apă pentru preparate injectabile
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Flacoane cu solvent

Luveris 75 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

lutropină alfa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Luveris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Luveris
3. Cum să utilizați Luveris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Luveris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Luveris și pentru ce se utilizează

Ce este Luveris

Luveris este un medicament care conține lutropină alfa, un hormon luteinizant recombinant (LH) care este, practic, similar hormonului găsit, în mod natural, în corpul uman, dar care este produs prin biotehnologie. Acesta aparține familiei de hormoni numită gonadotropine, care sunt implicați în controlul normal al funcției de reproducere.

Pentru ce se utilizează Luveris

Luveris este recomandat pentru tratamentul femeilor adulte care au fost diagnosticate ca având nivele foarte scăzute ale unor hormoni implicați în ciclul reproductiv natural. Medicamentul se utilizează împreună cu un alt hormon numit hormon foliculostimulant, (FSH), pentru a determina dezvoltarea foliculilor, care se găsesc în ovare, structurile din care se maturează ouăle (ovulele). Apoi urmează tratamentul cu o singură doză de gonadotropină corionică umană (hCG), care determină eliberarea unui ou din folicul (ovulație).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Luveris

Nu utilizați Luveris

- dacă sunteți alergică la gonadotropine (cum sunt hormonul luteinizant, hormonul foliculostimulant sau gonadotropina corionică umană) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți cancer de ovar, de uter sau de sân.
- dacă ați fost diagnosticată ca având o tumoră a creierului.
- dacă aveți ovare mărite sau punși cu lichid la nivelul ovarelor (chisturi ovariene) de origine necunoscută.
- dacă aveți sângerări vaginale inexplicabile.

Nu utilizați Luveris dacă oricare dintre cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigură, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Luveris, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Trebuie evaluată fertilitatea dumneavoastră și a partenerului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului.

Nu se recomandă utilizarea Luveris dacă suferiți de o afecțiune care, de regulă, face imposibilă o sarcină normală, cum este lipsa funcționării ovarelor cauzată de o afecțiune numită insuficiență ovariană primară, sau dacă aveți malformații ale organelor genitale.

Porfiria

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul dacă dumneavoastră sau un membru al familiei dumneavoastră suferă de porfirie (incapacitatea de distrugere a porfirinelor, care poate fi transmisă de la părinți la copii).

Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO)

Acest medicament stimulează ovarele dumneavoastră. Aceasta vă crește riscul de a dezvolta o afecțiune numită sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO). Acesta se caracterizează prin dezvoltarea excesivă a foliculilor, care devin astfel chisturi de dimensiuni mari. Dacă aveți dureri în partea inferioară a abdomenului, luați în greutate într-un timp scurt, aveți greață sau vărsături sau aveți dificultăți la respirație, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră care este posibil să vă recomande să întrerupeți utilizarea acestui medicament (vezi pct. 4 „Reacții adverse grave”).

Dacă ovulația este absentă și dozele și schema de administrare a medicamentului sunt respectate, este puțin probabil să apară SHSO. Tratamentul cu Luveris determină rar SHSO sever. Probabilitatea crește dacă se administrează medicamentul utilizat pentru inducerea maturării foliculare finale (care conține hormonul gonadotropină corionică umană, hCG) (vezi pct. 3 „Care este doza recomandată” pentru detalii). Dacă veți dezvolta SHSO, este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie hCG în cadrul ciclului de tratament respectiv și să vă recomande să nu aveți contact sexual sau să utilizați metode de contracepție de tip barieră timp de cel puțin 4 zile.

Medicul dumneavoastră va asigura o monitorizare atentă a răspunsului ovarian, pe baza examinărilor ecografice și analizelor sângelui înainte și pe parcursul tratamentului.

Sarcina multiplă

Atunci când utilizați Luveris există un risc mai mare să aveți o sarcină cu mai mulți feți („sarcină multiplă”, în principal gemeni) decât în cazul concepției naturale. Sarcinile multiple pot cauza complicații medicale care vă pot afecta atât pe dumneavoastră cât și pe copiii dumneavoastră. Puteți reduce riscul de sarcini multiple utilizând doza corectă de Luveris și schema de administrare recomandată. Atunci când urmați tehnici de reproducere asistată, riscul de sarcină multiplă depinde de vârsta dumneavoastră, de calitatea și numărul ovulelor fertilizate sau a embrionilor care au fost implantați.

Pierderea sarcinii

Atunci când urmați tehnici de reproducere asistată sau la stimularea ovarelor pentru producerea de ovule, probabilitatea să pierdeți sarcina este mai mare decât în cazul unei concepții naturale.

Sarcina ectopică

Femeile cu antecedente de boală a trompelor uterine prezintă risc de sarcină ectopică (sarcină în care embrionul este implantat în afara uterului), indiferent dacă sarcina este obținută prin concepție naturală sau cu tratamente de fertilitate.

Tulburări de coagulare a sângelui (evenimente tromboembolice)

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Luveris, dacă dumneavoastră sau un membru al familiei dumneavoastră ați avut cheaguri de sânge la nivelul picioarelor sau plămânilor, dacă ați suferit un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral. Este posibil să prezentați un risc mai mare de apariție a cheagurilor de sânge severe sau de agravare a cheagurilor de sânge existente în timpul tratamentului cu Luveris.

Tumori ale organelor genitale

La femeile care au urmat multiple tratamente cu medicamente pentru infertilitate au fost raportate tumori la nivelul ovarelor și al altor organe de reproducere, atât benigne cât și maligne.

Defecte congenitale

Frecvența de apariție a defectelor congenitale după utilizarea tehnicilor de reproducere asistată poate fi ușor mai mare decât după concepția naturală. Acest lucru se poate fi determinat de diferențele dintre factorii care au legătură cu părinții cum sunt vârsta mamei sau caracteristicile genetice, precum și procedurile tehnicilor de reproducere asistată și sarcina multiplă.

Copii și adolescenți

Luveris nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Luveris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Luveris nu trebuie administrat în amestec cu alte medicamente, în aceeași seringă, cu excepția folitropinei alfa, dacă este prescrisă de medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Luveris dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Luveris nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Luveris conține sodiu

Luveris conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Luveris

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigură.

Cum se utilizează acest medicament

Medicul dumneavoastră va decide doza și schema de administrare cele mai potrivite pentru dumneavoastră în cursul acestui tratament.

Care este doza recomandată

De regulă, Luveris se utilizează zilnic timp de până la 3 săptămâni, simultan cu injecțiile cu FSH.

- **De regulă, doza de început este** de 75 UI de (1 flacon) Luveris împreună cu 75 UI sau 150 UI de FSH.
- **În funcție de răspuns**, medicul dumneavoastră poate crește doza de FSH, de preferat cu 37,5–75 UI la intervale de 7 până la 14 zile.

Medicul dumneavoastră poate decide să prelungească perioada de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului dorit, se administrează o singură injecție cu hCG la 24 până la 48 ore de la ultima injecție cu Luveris și FSH. Se recomandă să aveți contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării hCG. Ca modalitate alternativă, se poate efectua inseminarea intrauterină sau altă procedură medicală de reproducere asistată, pe baza opiniei medicului dumneavoastră.

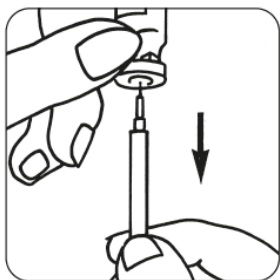
Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt și nu se mai administrează hCG (vezi pct. 4 la „Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO)”). Pentru ciclul următor, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de FSH decât cea utilizată în ciclul anterior.

Mod de administrare

Luveris este destinat administrării subcutanate, ceea ce înseamnă că se administrează prin injecție sub piele. Fiecare flacon este destinat unei singure administrări.

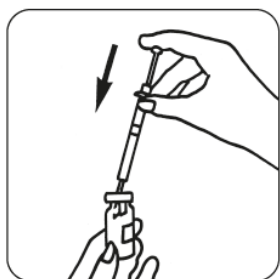
Dacă vă administrați singură Luveris, vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile următoare:

- Spălați-vă pe mâini. Este important ca mâinile dumneavoastră și obiectele pe care le utilizați să fie cât mai curate posibil.
- Pregătiți tot ce este necesar. Găsiți un loc curat și așezați totul acolo:
 - un flacon cu Luveris,
 - un flacon cu solvent,
 - două tampoane îmbibate cu alcool sanitar,
 - o seringă,
 - un ac pentru reconstituire prin dizolvarea pulberii în solvent,
 - un ac fin pentru injecții subcutanate,
 - un recipient special pentru obiecte ascuțite pentru înlăturarea în condiții de siguranță a ambalajelor din sticlă și acelor.

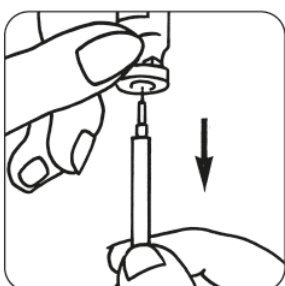


- Îndepărtați capacul protector al **flaconului cu solvent**. Atașați **acul pentru reconstituire** la seringă și aspirați o cantitate de aer în seringă trăgând pistonul până în dreptul gradăției de 1 ml. Apoi, introduceți acul în flacon, împingeți pistonul pentru a elimina aerul, răsturnați flaconul și extrageți ușor tot solventul.

Așezați cu atenție seringă pe suprafața de lucru, având grijă să nu atingeți acul.



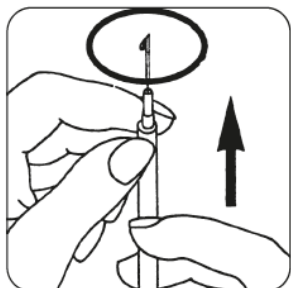
- Preparați soluția injectabilă: Îndepărtați capacul protector al **flaconului cu pulbere** Luveris, luați seringă și injectați lent solventul în flaconul cu Luveris. Rotiți ușor, fără a scoate seringă. **Nu agitați.**



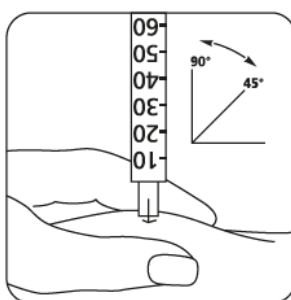
- După ce pulberea s-a dizolvat (ceea ce, de regulă, se realizează imediat), verificați dacă soluția rezultată este limpede și nu conține particule. Răsturnați flaconul și extrageți ușor soluția în seringă.

De asemenea, puteți amesteca soluția de Luveris și soluția de folitropină alfa ca o alternativă la injectarea separată a fiecărui medicament. După ce pulberea de Luveris s-a dizolvat, trageți soluția înapoi în seringă și reinjectați-o în flaconul cu pulbere de folitropină alfa. După ce pulberea s-a dizolvat, trageți soluția înapoi în seringă. Verificați să nu existe particule și nu utilizați soluția dacă nu este limpede.

Într-un ml de solvent se pot dizolva până la 3 flacoane cu pulbere.



- Schimbați acul cu **acul fin** și eliminați toate bulele de aer: Dacă vedeți bule de aer în seringă, țineți seringă cu acul îndreptat în sus și loviți-o ușor până când toate bulele de aer se adună în partea de sus. Împingeți ușor pistonul până se elimină toate bulele de aer.



- Injectați imediat soluția: Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-au sfătuit deja unde să faceți injecția (de exemplu la nivelul peretelui abdominal, partea anterioară a coapsei). Ștergeți cu un tampon umezit cu alcool sanitar suprafața aleasă. Prindeți pielea strâns între degete și introduceți acul printr-o mișcare scurtă, din încheietură, sub un unghi de 45–90°. Injectați sub piele așa cum vi s-a arătat. Nu injectați direct într-o venă. Injectați soluția împingând încet pistonul. Așteptați cât timp este necesar pentru a injecta toată soluția. Scoateți imediat acul și ștergeți pielea cu un tampon umezit cu alcool sanitar, prin mișcări circulare.
- Înlăturați toate obiectele utilizate: Odată ce ați terminat de efectuat injecția aruncați imediat toate acele utilizate și recipientele din sticlă goale într-un recipient special pentru obiecte ascuțite. Orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Dacă utilizați mai mult Luveris decât trebuie

Nu se cunosc efectele unui supradozaj cu Luveris, dar există posibilitatea să apară sindromul de hiperstimulare ovariană (vezi pct. 4). Cu toate acestea, aceasta se poate întâmpla numai dacă se administrează hCG (vezi pct. 2 la „Atenționări și precauții”).

Dacă uitați să utilizați Luveris

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Contactați imediat medicul, dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai jos. Este posibil ca medicul să vă solicite să încetați utilizarea Luveris.

Reacție alergică

Reacțiile alergice precum erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, urticarie sau umflarea feței însoțită de dificultăți la respirație pot fi uneori grave. Aceste reacții adverse sunt foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 pacienți).

Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO)

- Durerile în partea inferioară a abdomenului însoțite de greață sau vărsături pot fi simptome ale sindromului de hiperstimulare ovariană (SHSO). Este posibil ca ovarele dumneavoastră să fi reacționat exagerat la tratament și au format pungi cu lichid mari sau chisturi ovariene (vezi pct. 2 „Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO)”). Această reacție adversă este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 pacienți). În acest caz, medicul trebuie să vă consulte cât mai curând posibil.
- Complicațiile grave legate de coagularea sângelui (evenimente tromboembolice), care însoțesc, de regulă, SHSO sever, apar foarte rar. Acestea pot provoca dureri în piept, senzație de lipsă de aer, accident vascular cerebral sau infarct miocardic (vezi pct. 2 „Tulburări de coagulare a sângelui”).

Alte reacții adverse frecvente

- Durere de cap
- Senzație de rău, vărsături, diaree, disconfort abdominal și dureri abdominale
- Pungi cu lichid la nivelul ovarelor (chisturi ovariene), dureri la nivelul sânelor și dureri pelvine
- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, mâncărimi, vânătăi, umflături sau iritație

În cazul utilizării Luveris nu s-au raportat torsionarea ovarelor și sângerările în interiorul abdomenului, dar s-au raportat cu toate acestea, rareori, astfel de cazuri după tratamentul cu gonadotropină umană de menopauză (hMG), un medicament obținut din urină care, conține, de asemenea, LH.

Sarcina ectopică (embrion implantat în afara uterului) poate să apară mai ales la femei cu antecedente de boli ale trompelor uterine.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului, sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Luveris

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacoane după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare, cum sunt modificările de culoare ale pulberii sau deteriorarea flaconului.

Medicamentul trebuie administrat imediat după dizolvarea pulberii.

Soluția nu trebuie administrată dacă nu este limpede sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Luveris

- Substanța activă este lutropina alfa. Un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține 75 UI (Unități Internaționale).
- Lutropina alfa este un hormon luteinizant uman recombinant, r-hLH) produs prin tehnologia recombinării ADN-ului.
- Celelalte componente ale pulberii sunt polisorbat 20, zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic dihidrat, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu, L-metionină și nitrogen.
- Solventul este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Luveris și conținutul ambalajului

- Luveris se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.
- Fiecare flacon cu pulbere conține lutropină alfa 75 UI, iar fiecare flacon cu solvent conține 1 ml apă pentru preparate injectabile.
- Luveris este furnizat în ambalaje conținând 1, 3 sau 10 flacoane cu pulbere, împreună cu același număr de flacoane cu solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.