

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Luveris 75 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 75 i.e. lutropina alfa*.

* rekombinantni humani luteinizirajoči hormon (r-hLH), pridobljen z gensko rekombinantno tehnologijo DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Videz praška: bele liofilizirane pelete.

Videz vehikla: bistra brezbarvna raztopina.

pH rekonstituirane raztopine je 7,5 do 8,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Luveris je skupaj s preparatom, ki vsebuje folikle stimulirajoči hormon (FSH), indicirano za spodbujanje folikularnega razvoja pri odraslih ženskah s hudim pomanjkanjem luteinizirajočega hormona (LH) in FSH.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Luveris se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj plodnosti.

Odmerjanje

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH je cilj terapije z zdravilom Luveris v kombinaciji s FSH spodbujanje razvoja foliklov, ki mu sledi končno dozorevanje le-teh po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo Luveris se mora dajati kot serijo dnevnih injekcij sočasno s FSH. Če je bolnica amenoreična in ima nizko izločanje endogenega estrogena, se zdravljenje lahko začne kadarkoli.

Zdravilo Luveris se daje sočasno s folitropinom alfa.

Priporočeni režim se začne s 75 i.e. lutropina alfa (tj. ena viala zdravila Luveris) na dan in s 75 do 150 i.e. FSH. Zdravljenje mora biti prilagojeno individualnemu odzivu bolnice, ki se ga ovrednoti z merjenjem velikosti foliklov z ultrazvokom in estrogenskim odzivom.

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da zdravilo Luveris poveča občutljivost jajčnikov na folitropin alfa. Če je potrebno povečanje odmerka FSH, moramo prilagoditev odmerka izvesti po možnosti v 7- do 14-dnevnih intervalih s povečanju po 37,5 i.e. do 75 i.e. Sprejemljivo je podaljšanje trajanja stimulacije v kateremkoli ciklusu vse do 5 tednov.

Ko dosežemo optimalni odziv, moramo v 24 do 48 urah po zadnji injekciji zdravila Luveris in FSH dati eno samo injekcijo z 250 mikrogrami r-hCG ali s 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG. Bolnici svetujemo, da ima spolni odnos na sam dan in dan po tistem, ko je dobila hCG. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija ali drug postopek medicinsko asistiranega razmnoževanja glede na presojo zdravnika o posameznem kliničnem primeru.

Pretehta naj se potrebnost podpore lutealne faze, ker pomanjkanje snovi z luteotropno aktivnostjo (LH/hCG) po ovulaciji lahko privede do prezgodnje odpovedi rumenega telesca.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG. Ponovno zdravljenje v naslednjem ciklusu se mora začeti z nižjim odmerkom FSH kot v predhodnem ciklusu (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo Luveris ni namenjeno za uporabo pri starejši populaciji. Varnost in učinkovitost zdravila Luveris pri starejših bolnikih nista bili dokazani.

Ledvična in jetrna okvara

Varnost, učinkovitost in farmakokinetika zdravila Luveris pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso bile dokazane.

Pediatrična populacija

Zdravilo Luveris ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo Luveris je namenjeno subkutani uporabi. Prvo injekcijo zdravila Luveris je treba dati pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Prašek je treba rekonstituirati tik pred uporabo s priloženim vehiklom. Sami si smejo to zdravilo dajati samo tisti bolniki, ki so dovolj motivirani, primerno usposobljeni in imajo možnost strokovnega nasveta.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Luveris je kontraindicirano pri bolnicah:

- s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- s tumorji hipotalamusa in hipofize
- s povečanjem jajčnikov ali cisto jajčnikov, ki ni povezana s policistično boleznijo ovarijev in je neznanega izvora
- z ginekološkimi krvavitvami neznanega izvora
- z ovarijskim, materničnim karcinomom ali karcinomom dojke

Zdravila Luveris ni dovoljeno uporabljati v pogojih, ki bi onemogočili normalno nosečnost, na primer:

- primarna odpoved jajčnikov
- malformacije spolnih organov, nezdržljivih z nosečnostjo
- fibroidni tumorji maternice, nezdržljivi z nosečnostjo

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Pred začetkom zdravljenja je treba primerno oceniti neplodnost para in ovrednotiti domnevne kontraindikacije za nosečnost. Poleg tega je pred začetkom zdravljenja bolnice treba pregledati še za hipotiroidizem, adrenokortikalno insuficienco in hiperprolaktinemijo ter jih ustrezno zdraviti.

Porfirija

Pri bolnicah s porfirijo ali pri bolnicah, ki imajo porfirijo v družini, lahko zdravilo Luveris poveča tveganje za akutni napad. V primerih poslabšanja ali ob prvih znakih te motnje bo morda potrebno zdravljenje prekiniti.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Pričakovan učinek nadzorovane stimulacije jajčnikov je določena stopnja povečanja jajčnikov. Pogostejše se pojavi pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in običajno izzvenijo brez zdravljenja.

V nasprotju z nekompliranim povečanjem jajčnikov je OHSS stanje, ki se lahko kaže s stopnjevanjem resnosti. Vključuje izrazito povečanje jajčnikov, visoko serumsko koncentracijo spolnih steroidov ter povečanje žilne prepustnosti, kar lahko povzroči kopičenje tekočine v peritonealnem, plevralnem in redko v perikardialnem prostoru.

Blago izražanje OHSS lahko vključuje bolečino v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu in napihnjenost ali povečanje jajčnikov. Srednja stopnja OHSS lahko poleg tega vključuje tudi slabost, bruhanje, ultrazvočno dokazani ascites ali izrazito povečanje jajčnikov.

Huda stopnja OHSS pa vključuje simptome, kot so izredno povečanje jajčnikov, povečanje telesne mase, dispneja ali oligurija. Klinični pregled lahko pokaže znake, kot so hipovolemija, hemokoncentracija, elektrolitsko neravnovesje, ascites, plevralni izliv ali akutna pulmonalna stiska. Zelo redko se lahko huda stopnja OHSS še dodatno zaplete s torzijo jajčnika ali tromboemboličnimi dogodki, kot so pulmonalni embolizem, ishemična kap ali miokardni infarkt.

Samostojni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo mlada leta, nizko telesno maso, sindrom policističnih jajčnikov, večje odmerke eksogenih gonadotropinov, visoke absolutne ali hitro rastoče ravni serumskega estradiola in predhodno pojavljanje OHSS, veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov in veliko število oocitov v ciklikih postopkov asistiranega razmnoževanja (ART – *Assisted Reproductive Technologies*).

Upoštevanje priporočenih odmerkov zdravila Luveris in FHS-ja ter režim dajanja lahko zmanjšata tveganje za hiperstimulacijo jajčnikov. Priporočeni so nadzorovanje ciklov stimulacije z ultrazvokom ter meritve estradiola za zgodnje odkrivanje dejavnikov tveganja.

Obstajajo dokazi, da ima hCG pomembno vlogo pri sprožanju OHSS ter da bi bil sindrom hujši in bi trajal dalj časa, če bi prišlo do nosečnosti. Če se torej pojavijo znaki hiperstimulacije jajčnikov, je priporočljivo, da dajanje hCG prekinete, bolnicam pa svetujemo, da v obdobju najmanj 4 dni nimajo spolnih odnosov ali da v tem času uporabljajo mehanska kontracepcijska sredstva. Ker lahko OHSS napreduje hitro (v roku 24 ur) ali v času več dni in se razvije v resen zdravstveni zaplet, je treba bolnice spremljati vsaj dva tedna po dajanju hCG.

Blagi ali zmerni OHSS običajno izgine spontano. Če se razvije huda oblika OHSS, priporočamo, da zdravljenje z gonadotropini, če to še traja, ustavite in da bolnico hospitalizirate ter začnete z ustrežno terapijo.

Zasuk jajčnika

O zasuku jajčnika so poročali po zdravljenju z ostalimi gonadotropini. To je lahko povezano z ostalimi dejavniki tveganja, kot so OHSS, nosečnost, predhodne operacije v trebušni votlini, zasuk jajčnika v anamnezi, predhodna ali trenutna cista jajčnika ali sindrom policističnega jajčnika. Poškodbe jajčnika zaradi slabše prekrvavitve lahko omejimo z zgodnjo diagnozo in takojšnjo detorzijo.

Večplodna nosečnost

Pri bolnicah v postopku indukcije ovulacije je pogostnost večplodne nosečnosti in rojstev povečana v primerjavi z naravno zanositvijo. V večini primerov večplodne nosečnosti gre za dvojčke. Večplodna nosečnost, zlasti visokega reda, predstavlja povečano tveganje za neželen izid nosečnosti za mater in otroka.

Za zmanjšanje tveganja večplodne nosečnosti visokega reda priporočamo podrobno spremljanje odziva jajčnikov. Pri bolnicah, ki so bile udeležene v ART, je tveganje za večplodno nosečnost povezano predvsem s številom prenesenih zarodkov, njihovo kakovostjo in starostjo bolnice.

Prekinitev nosečnosti

Pojavnost prekinitev nosečnosti zaradi spontanega splava ali abortusa je višja pri bolnicah, pri katerih stimulirajo rast foliklov za indukcijo ovulacije ali pri ART, kot po naravni zanositvi.

Zunajmaternična nosečnost

Pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi je tveganje za zunajmaternično nosečnost večje, bodisi ob spontanem spočetju ali po zdravljenju plodnosti. Poročali so o višji prevalenci zunajmaternične nosečnosti po ART v primerjavi s splošno populacijo.

Kongenitalne malformacije

Prevalenca kongenitalnih malformacij po ART je lahko rahlo višja kot po spontanem spočetju. Vzrok so lahko dejavniki pri starših (npr. starost matere, genetika), postopki ART in večplodne nosečnosti.

Trombembolični dogodki

Pri ženskah z nedavno ali trenutno prisotno trombembolično boleznijo ali pri ženskah s splošno znanim dejavnikom tveganja za trombembolične dogodke, na primer v anamnezi ali v družinski anamnezi, ter pri ženskah s trombofilijo ali hudo debelostjo (indeks telesne mase $> 30 \text{ kg/m}^2$) lahko zdravljenje z gonadotropini dodatno zviša tveganje za poslabšanje ali prisotnost takih dogodkov. Pri teh ženskah je treba oceniti koristi uporabe gonadotropina glede na tveganja. Vendar pa je treba opomniti, da tudi sama nosečnost, kot tudi OHSS, pomeni povečanje tveganja za trombembolične dogodke.

Novotvorbe na reprodukcijskem sistemu

Obstajajo poročila o novotvorbah na jajčnikih in drugod na reprodukcijskem sistemu, ki so lahko benigne in maligne, pri ženskah, ki so bile izpostavljene več režimom zdravljenja neplodnosti. Ni še ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini zvišuje tveganje za te tumorje pri neplodnih ženskah.

Vsebnost natrija

Zdravilo Luveris vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zdravila Luveris ne smemo dajati kot mešanico z drugimi zdravili v isti injekcijski brizgi, razen s folitropinom alfa, za katerega so študije pokazale, da njegovo sočasno dajanje ne spremeni pomembno učinka, stabilnosti, farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih lastnosti učinkovin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Luveris pri nosečnicah.

Podatki, zbrani pri omejenem številu nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu, ne kažejo na možnost škodljivih vplivov gonadotropinov na nosečnost, razvoj zarodka ali plodu, porod ali postnatalni razvoj po nadzorovani stimulaciji jajčnikov. Študije na živalih ne kažejo teratogenih učinkov zdravila Luveris. Za zdravilo Luveris ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu, da bi izključili teratogene učinke zdravila Luveris.

Dojenje

Zdravilo Luveris ni indicirano med dojenjem.

Plodnost

Zdravilo Luveris je indicirano za uporabo pri stimulaciji nastajanja foliklov v povezavi s FHS (glejte poglavje 4.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Luveris nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Luveris se uporablja za spodbujanje folikularnega razvoja skupaj s folitropinom alfa. V tem kontekstu je neželene učinke težko pripisati katerikoli od obeh uporabljenih učinkovin.

V kliničnih preskušanjih so poročali o blagih in zmernih reakcijah na mestu injiciranja v 7,4 % oziroma 0,9 % (modrica, bolečina, rdečica, srbenje ali oteklina). O hudih reakcijah na mestu injiciranja niso poročali.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS) so opazili pri manj kot 6 % bolnic, ki so se zdravile z zdravilom Luveris. Ni poročil o hudem OHSS (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih so povezovali zdravljenje s humanim menopavznim gonadotropinom s torzijo adneksov (komplikacija pri povečanju jajčnika) in hematoperitonejem. Čeprav teh neželenih reakcij niso opazili, obstaja možnost, da se pojavijo tudi pri uporabi zdravila Luveris.

Pojavi se lahko tudi zunajmaternična nosečnost, še posebej pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi.

Seznam neželenih učinkov

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Po dajanju zdravila Luveris se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blaga do huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Žilne bolezni

Zelo redki: trombembolija, običajno povezana s hudim OHSS

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu, slabost, bruhanje, driska

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: blagi do zmerni OHSS (vključno s povezano simptomatologijo), cista jajčnikov, bolečine v prsih, bolečine v medenici

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali draženje na mestu injiciranja)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerka zdravila Luveris niso poznani. Vseeno pa je možen pojav OHSS (glejte poglavje 4.4).

Zdrave prostovoljke, ki so prejele enkratni odmerek do 40 000 i.e. lutropina alfa, so zdravilo prenašale dobro in brez resnih neželenih učinkov.

Vodenje zdravljenja

Zdravljenje je usmerjeno k simptomom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in modulatorji genitalnega sistema, gonadotropini, oznaka ATC: G03GA07

Mehanizem delovanja

Kot odgovor na gonadotropin sproščajoči hormon (GnRH – gonadotropin-releasing hormone) se iz sprednjega režnja hipofize izločata luteinizirajoči hormon (LH) in folikle stimulirajoči hormon (FSH), ki imata komplementarno vlogo pri razvoju foliklov in pri ovulaciji. LH v teka celicah spodbuja izločanje androgenov, ki se prenesejo v granulozne celice, kjer se z aromatazo pretvorijo v estradiol (E2). FSH v granuloznih celicah spodbuja razvoj jajčnih foliklov, medtem ko LH deluje na razvoj foliklov in njihovo zorenje ter steroidogenezo.

Farmakodinamični učinki

Primarni učinek zaradi dajanja r-hLH je od odmerka odvisno povečano izločanje E2, kar poveča vpliv dajanja FSH na rast foliklov.

Klinična učinkovitost

V kliničnih preskušanjih so bile bolnice opredeljene na podlagi serumske ravni endogenega LH <1,2 i.e./l, izmerjene v centralnem laboratoriju. V teh preskušanjih je bila stopnja ovulacije na cikel 70 do 75 %. Vendar pa moramo upoštevati, da se meritve LH med posameznimi laboratoriji razlikujejo.

V klinični študiji z ženskami s hipogonadotropnim hipogonadizmom in endogeno serumsko koncentracijo LH, manjšo od 1,2 i.e./l, so proučevali ustrezen odmerek r-hLH. Z dnevnim odmerkom 75 i.e. r-hLH (v kombinaciji s 150 i.e. r-hFSH) so dosegli primeren razvoj foliklov in izločanje estrogena. Z dnevnim odmerkom 25 i.e. r-hLH (v kombinaciji s 150 i.e. r-hFSH) je bil dosežen razvoj foliklov nezadosten.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti lutropina alfa so proučevali na hipofizno desenzitiziranih prostovoljках v odmerku od 75 i.e. do 40 000 i.e. Farmakokinetični profil lutropina alfa je podoben profilu endogenega LH.

Pri sočasnem dajanju s folitropinom alfa ni farmakokinetičnih interakcij.

Porazdelitev

Po intravenskem dajanju se lutropin alfa hitro porazdeli z začetnim razpolovnim časom približno 1 uro in se izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom približno 9 do 11 ur. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je v razponu od 5 do 14 l. Lutropin alfa izkazuje linearno farmakokinetiko, kot so ocenili s površino pod krivuljo (AUC), ki je direktno sorazmerna danemu odmerku.

Po subkutani aplikaciji je absolutna biološka uporabnost 56 %, navidezni končni razpolovni čas pa je v razponu od 8 do 21 ur. Sorazmernost z odmerkom po subkutani aplikaciji je bila dokazana do 450 i.e. Farmakokinetika lutropina alfa po enkratnem in večkratnem dajanju zdravila Luveris je primerljiva, stopnja akumulacije lutropina alfa pa je minimalna.

Izločanje

Celokupni očistek je približno 1,8 l/h in manj kot 5 % odmerka se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Kot je bilo pričakovati zaradi heterologne proteinske narave hormona, je lutropin alfa povečal odziv

protiteles pri poskusnih živalih po obdobju, v katerem so se zmanjšale merljive serumske vrednosti LH, vendar ni popolnoma preprečil njegovega biološkega delovanja. Toksičnosti zaradi razvoja protiteles za lutropin alfa niso opazili.

Pri odmerkih 10 i.e./kg/dan in več je ponovno dajanje lutropina alfa brejim podganam in zajkljam povzročilo okvare reproduktivne funkcije, vključno z resorpcijo fetusov in zmanjšanjem pridobivanja telesne mase samic. Vendar pa pri nobenem od živalskih modelov niso opazili z zdravilom povezane teratogenosti.

Druge študije so pokazale, da lutropin alfa ni mutagen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

saharoza
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
polisorbat 20
fosforjeva(V) kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
L-metionin
dušik

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek je pakiran v 3 ml vial iz nevtralnega brezbarvnega stekla (tip I). Viala so zaprte z bromobutilnimi zamaški, ki so zaščiteni z aluminijastimi zapornimi obročki in zaporkami, ki se odtrgajo na poteg. Vehikel je pakiran v 2 ml ali 3 ml viala iz nevtralnega brezbarvnega stekla (tip I), z gumijastimi zamaški, prevlečenimi s teflonom.

Pakiranja po 1, 3 ali 10 vial s praškom in enakim številom vial z vehiklom. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za takojšnjo in enkratno uporabo po prvem odprtju in rekonstituciji.

Pred uporabo moramo prašek rekonstituirati z vehiklom z blagim vrtnčenjem.

Rekonstituirane raztopine ne smemo uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

Zdravilo Luveris lahko mešamo s folitropinom alfa in dajemo sočasno kot eno samo injekcijo.

V takem primeru moramo najprej rekonstituirati zdravilo Luveris in ga nato uporabimo za rekonstitucijo praška folitropina alfa.

V izogib injiciranju velikega volumna, lahko eno vialo zdravila Luveris rekonstituiramo skupaj z vsebino ene ali dveh vial s folitropinom alfa 75 i.e. v 1 ml vehikla.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/00/155/004

EU/1/00/155/005

EU/1/00/155/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. november 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 24. januar 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ourietta
1170 Aubonne
Švica

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**LUVERIS 75 i.e., VIALE****1. IME ZDRAVILA**

Luveris 75 i.e., prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lutropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje lutropin alfa 75 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine zdravila so: polisorbit 20, saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid, L-metionin in dušik.

Ena viala z vehiklom vsebuje 1 ml vode za injekcije. (EU/1/00/155/004-006)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje / 1 viala z vehiklom
3 viala s praškom za raztopino za injiciranje / 3 viala z vehiklom
10 vial s praškom za raztopino za injiciranje / 10 vial z vehiklom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/155/004 (1 viala/ 1 viala)
EU/1/00/155/005 (3 viala/ 3 viala)
EU/1/00/155/006 (10 vial/ 10 vial)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot
Lot vehikla

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

luveris 75 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

LUVERIS 75 I.E., VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Luveris 75 i.e. prašek za injekcijo
lutropin alfa
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

75 i.e.

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

LUVERIS 75 I.E., VIALE Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Luveris
voda za injekcije
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo **vehikel v vialah**

Luveris 75 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje lutropin alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Luveris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Luveris
3. Kako uporabljati zdravilo Luveris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Luveris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Luveris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Luveris

Luveris je zdravilo, ki vsebuje lutropin alfa, rekombinantni luteinizirajoči hormon (LH), ki je zelo podoben naravnemu hormonu pri ljudeh, vendar je izdelan s pomočjo biotehnologije. Spada v družino hormonov, ki se imenujejo gonadotropini in predstavljajo sestavni del normalnega uravnavanja reprodukcije.

Za kaj uporabljamo zdravilo Luveris

Zdravilo Luveris se priporoča za zdravljenje odraslih žensk, za katere se je izkazalo, da tvorijo zelo majhne količine nekaterih hormonov, ki predstavljajo del naravnega reproduktivnega ciklusa. Zdravilo se uporablja v kombinaciji z drugim hormonom, ki se imenuje folikle stimulirajoči hormon, FSH, za spodbujanje razvoja foliklov, ki se nahajajo v jajčniku, v strukturi, v katerih zorijo jajčeca (ova). Temu sledi zdravljenje z enim samim odmerkom humanega horionskega gonadotropina (hCG), ki privede do sprostitve jajčeca iz folikla (ovulacije).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Luveris

Ne uporabljajte zdravila Luveris

- če ste alergični na gonadotropine (kot so luteinizirajoči hormon, folikle stimulirajoči hormon ali humani horionski gonadotropin) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če so ugotovili, da imate raka jajčnikov, maternice ali dojke,
- če so pri vas ugotovili možganski tumor,
- če imate povečanje jajčnika ali vrečke s tekočino v jajčnikih (cisto jajčnikov), ki je neznanega izvora,
- če imate nepojasnjene vaginalne krvavitve.

Zdravila Luveris ne uporabljajte, če kaj od zgoraj navedenega velja za vas. Če niste prepričani, se pred uporabo zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Luveris se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti vašo plodnost in plodnost vašega partnerja.

Uporaba zdravila Luveris ni priporočljivo, če imate stanje, ki običajno onemogoča normalno zanositev, kot je nedelovanje jajčnikov zaradi primarne odpovedi jajčnika ali malformacije spolnih organov.

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja zdravniku povejte, če imate vi ali član vaše družine porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki je lahko dedna).

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

To zdravilo spodbuja vaše jajčnike. To poveča tveganje za razvoj sindroma hiperstimulacije jajčnikov ali OHSS. To je stanje, ko se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če občutite bolečino v spodnjem delu trebuha, hitro pridobite na telesni masi, vam je slabo ali bruha ali če je vaše dihanje oteženo, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo morda naročil, da prenehate jemati to zdravilo (glejte poglavje 4 „Hudi neželeni učinki“).

Če nimate ovulacije in če upoštevate priporočeni odmerek ter urnik dajanja, je pojav OHSS redek. Zdravljenje z zdravilom Luveris redko povzroči hud OHSS. To postane bolj verjetno, če jemljete zdravilo, ki se uporablja za sprožitev končnega folikularnega zorenja (ki vsebuje humani horionski gonadotropin, hCG) (za podrobnosti glejte poglavje 3 „Koliko zdravila uporabiti“). Če se pri vas razvije OHSS, vam zdravnik v tem ciklusu zdravljenja morda ne bo dal hCG in vam bo naročil, da v obdobju najmanj štirih dni nimate spolnih odnosov ali da v tem času uporabljate mehanska kontracepcijska sredstva.

Pred samim zdravljenjem in tudi med njim bo zdravnik poskrbel za skrbno spremljanje ovarijskega odziva z ultrazvokom in jemanjem vzorcev krvi.

Večplodna nosečnost

Ko uporabljate zdravilo Luveris, obstaja večje tveganje za nosečnost z več kot enim otrokom hkrati („večplodna nosečnost“, predvsem dvojčki), kot če bi zanosili po naravni poti. Večplodna nosečnost lahko privede do zdravstvenih zapletov za vas in vaše otroke. Tveganje za večplodno nosečnost lahko zmanjšate z uporabo pravilnega odmerka zdravila Luveris ob pravem času. Če poskušate zanositi v postopku asistiranе reprodukcije, je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo, kakovostjo in številom oplojenih jajčec ter vsajenih zarodkov.

Spontani splav

Če poskušate zanositi v postopku asistiranе reprodukcije ali s stimulacijo jajčnikov za proizvodnjo jajčec, je verjetnost, da boste imeli spontani splav, večja kot pri povprečni ženski.

Zunajmaternična nosečnost

Pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi obstaja zvišano tveganje zunajmaternične nosečnosti (nosečnosti, kjer se zarodek ugnezdi zunaj maternice), bodisi ob spontanem spočetju ali po zdravljenju plodnosti.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Pred uporabo zdravila Luveris se posvetujte z zdravnikom, če ste vi ali član vaše družine kdaj imeli krvne strdke v nogi ali pljučih ali če ste vi ali član vaše družine kdaj doživeli srčni napad ali kap. Morda je pri vas tveganje za pojav resnih krvnih strdkov večje ali pa se obstoječi strdki lahko poslabšajo ob jemanju zdravila Luveris.

Tumorji na spolnih organih

Obstajajo poročila o tumorjih na jajčnikih in drugod na spolnih organih, ki so lahko benigni in maligni, pri ženskah, ki so bile izpostavljene režimom zdravljenja neplodnosti z več zdravili.

Okvare ploda

Prirojene okvare po postopkih asistirane reprodukcije so lahko nekoliko višje kot po spontani zanositvi. Vzrok so lahko dejavniki pri starših (npr. starost matere, genetika), postopki asistirane reprodukcije in večplodna nosečnost.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Luveris ni namenjeno za otroke in mladostnike, stare manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Luveris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Luveris ne smemo dajati kot mešanico z drugimi zdravili v isti injekcijski brizgi, razen s folitropinom alfa, če vam ga je predpisal zdravnik.

Nosečnost in dojenje

Ne uporabljajte zdravila Luveris, če ste noseči ali dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Luveris nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Luveris vsebuje natrij

Zdravilo Luveris vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Luveris

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Uporaba tega zdravila

Zdravnik bo določil odmerek in režim dajanja, ki je v tem obdobju zdravljenja za vas najbolj primeren.

Koliko zdravila uporabiti

Zdravilo Luveris je treba jemati vsak dan največ tri tedne skupaj z injekcijami FSH.

- **Običajni začetni odmerek je** 75 i.e. (1 viala) zdravila Luveris, skupaj s 75 i.e. ali 150 i.e. FSH.
- **Glede na vaš odziv** lahko vaš zdravnik poveča odmerek FSH po možnosti za 37,5 do 75 i.e., v 7- do 14-dnevnih časovnih razmakih.

Zdravnik se lahko odloči za podaljšanje zdravljenja do 5 tednov.

Ko je dosežen želeni odziv, se v 24 do 48 urah po zadnji injekciji zdravila Luveris in FSH injicira ena sama injekcija hCG. Priporočamo vam, da imate spolni odnos na isti dan in na dan, ki sledi dajanju hCG. Alternativno je možno izvesti tudi znotrajmaternično osemenitev ali drug postopek oploditve z medicinsko pomočjo (medicinsko asistirane reprodukcije) na podlagi presoje zdravnika.

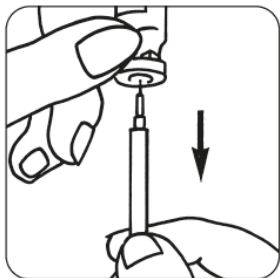
Če pride do čezmernega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti hCG (glejte poglavje 4 „Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)“). Za naslednji cikel vam bo zdravnik predpisal manjši odmerek FSH kot v predhodnem ciklusu.

Način uporabe

Zdravilo Luveris je namenjeno za subkutano uporabo, kar pomeni, da se ga injicira pod kožo. Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

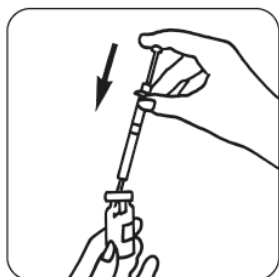
Če si sami dajete zdravilo Luveris, vas prosimo, da natančno preberete naslednja navodila:

- Umijte si roke. Pomembno je, da so vaše roke in tudi predmeti, ki jih uporabljate, čisti, kolikor je le mogoče.
- Zberite vse, kar potrebujete. Poiščite čisto površino in vse razpostavite:
 - eno vialo zdravila Luveris,
 - eno vialo vehikla,
 - dve alkoholni blazinici,
 - eno brizgo,
 - eno iglo za rekonstitucijo za raztapljanje praška v vehiklu,
 - fino iglo za podkožno injiciranje,
 - zaščitno posodo za varno odstranjevanje stekla in igel.

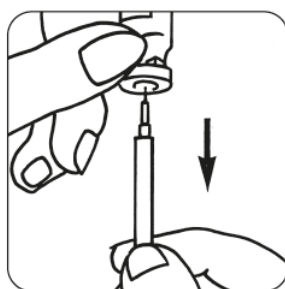


- Odstranite zaščitno kapico z **viale z vehiklom**. Pritrdite **iglo za rekonstituiranje** na brizgo in potegnite vanjo nekaj zraka, tako da potisnete bat približno do oznake 1 ml. Nato vstavite iglo v vialo, potisnete bat, da iztisnete zrak, obrnite vialo navpično navzdol in nežno potegnite v brizgo ves vehikel.

Brizgo previdno položite na delovno površino in pri tem pazite, da se ne dotaknete igle.



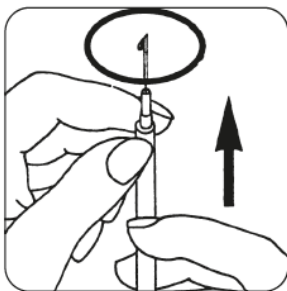
- Pripravite raztopino za injiciranje: Odstranite zaščitno kapico z **viale s praškom zdravila Luveris**, vzemite brizgo in počasi injicirajte vehikel v vialo s praškom zdravila Luveris. Ne da bi odstranili brizgo, nežno zavrtinčite. **Ne stresajte**.



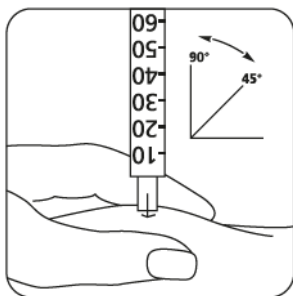
- Ko se prašek raztopi (kar se običajno zgodi takoj), se prepričajte, da je nastala raztopina bistra in ne vsebuje delcev. Obrnite vialo navpično navzdol in previdno potegnite raztopino nazaj v brizgo.

Kot alternativo injiciranju vsakega zdravila posebej, lahko tudi pomešate zdravilo Luveris in folitropin alfa. Ko se prašek zdravila Luveris raztopi, potegnite raztopino nazaj v brizgo in jo ponovno injicirajte v vsebnik s praškom folitropina alfa. Ko se prašek raztopi, potegnite raztopino nazaj v brizgo. Enako kot prej, raztopino pregledajte na prisotnost delcev in je ne uporabite, če ni bistra.

V 1 ml vehikla se lahko raztopi vsebina do 3 vial praška.



- Zamenjajte iglo za rekonstitucijo s **fino iglo za injiciranje** in odstranite morebitne zračne mehurčke: če vidite mehurčke zraka v brizgi, jo držite tako, da igla gleda navzgor in nežno krcajte brizgo, da se ves zrak zbere na vrhu. Nežno potiskajte bat, dokler zračni mehurčki ne izginejo.



- Takoj si vbrizgajte raztopino: Vaš zdravnik ali sestra sta vas že poučila kje dati injekcijo (npr. v trebuh, sprednjo stran stegna). Obrišite izbrano mesto z alkoholno blazinico. Trdno stisnite kožo in z gibom, podobnim metu sulice, zabodite iglo pod kotom 45° do 90°. Raztopino vbrizgajte pod kožo, kot so vas naučili. Ne injicirajte direktno v žilo. Raztopino vbrizgavajte tako, da nežno pritiskate na bat. Vzemite si dovolj časa, da vbrizgate vso raztopino. Takoj izvlecite iglo in s krožnimi gibi z alkoholno blazinico očistite kožo.
- Odstranite vse uporabljene predmete: ko ste zaključili z vbrizgavanjem, takoj odstranite vse igle in prazne steklene vsebnike v zaščitno posodo, ki je priložena. Vso neuporabljeno raztopino morate zavreči.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Luveris, kot bi smeli

Učinki prevelikega odmerka zdravila Luveris niso poznani, vseeno pa je možen pojav sindroma ovarijske hiperstimulacije (glejte poglavje 4).

Vendar pa se le ta pojavi samo, če se daje hCG (glejte poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Luveris

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Posvetujte se z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Hudi neželeni učinki

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od spodaj navedenih neželenih učinkov. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate uporabljati zdravilo Luveris.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, kot so izpuščaji, pordela koža, koprivnica, oteklina obraza z oteženim dihanjem, so včasih lahko hude. Ti neželeni učinki so zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov).

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

- Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Vaši jajčniki so se morda prekomerno odzvali na zdravljenje in razvile so se velike vrečke s tekočino ali ciste (glejte poglavje 2 „Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)“). Ta neželeni učinek je pogost (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Če se to zgodi, vas bo moral zdravnik pregledati takoj, ko je mogoče.

- Hudi zapleti strjevanja krvi (trombembolični dogodki) običajno s hudim OHSS, se pojavijo zelo redko. Ti povzročajo bolečine v prsnem košu, težko dihanje, kap ali srčni napad (glejte poglavje 2 „Težave s strjevanjem krvi“).

Ostali pogosti neželeni učinki

- glavobol,
- slabost, bruhanje, driska, neprijeten občutek v trebuhu ali bolečina v trebuhu,
- vrečke s tekočino v jajčniku (ciste jajčnika), bolečine v prsnem košu in bolečine v medenici,
- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, srbenje, modrica, oteklina ali draženje.

Pri zdravljenju z zdravilom Luveris ne poročajo o torziji jajčnika in krvavitvah v trebuh, obstajajo pa poročila o redkih primerih le-tega po zdravljenju s humanim menopavznim gonadotropinom (hMG-jem), ki je zdravilo urinskega izvora in vsebuje tudi LH.

Pojavi se lahko tudi zunajmaternična nosečnost (zarodek ugnuzden izven maternice), še posebej pri ženskah, ki so imele bolezni jajcevodov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Luveris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vialah poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, kot so sprememba barve praška ali poškodovan vsebnik.

Zdravilo morate injicirati takoj po raztapljanju praška.

Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Luveris

- Učinkovina je lutropin alfa. Ena viala s praškom za injiciranje vsebuje 75 i.e. (internacionalne enote).
- Lutropin alfa je rekombinantni humani luteinizirajoči hormon (r-hLH), proizveden z rekombinantno DNA tehnologijo.
- Druge sestavine praška so polisorbit 20, saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid, L-metionin in dušik.
- Vehikel je voda za injekcije.

Izgled zdravila Luveris in vsebina pakiranja

- Zdravilo Luveris je na voljo kot prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.
- Ena viala s praškom vsebuje 75 i.e. lutropina alfa in vsaka viala z vehiklom vsebuje 1 ml vode za injekcije.
- Zdravilo Luveris je na voljo v pakiranjih po 1, 3 ali 10 vial s praškom in enakim številom vial z vehiklom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.