

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Luveris 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 75 IE lutropin alfa*.

* rekombinant humant luteiniserande hormon (r-hLH) framställt av genetiskt modifierade ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-celler) med rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Pulvrets utseende: vit, frystorkad kaka

Vätskans utseende: klar, färglös lösning

Den beredda lösningens pH är 7,5–8,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Luveris i kombination med ett preparat innehållande follikelstimulerande hormon (FSH) är indicerat för stimulering av follikelutveckling hos vuxna kvinnor med uttalad brist på luteiniserande hormon (LH) och FSH.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Luveris ska initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Dosering

Kvinnor med brist på LH och FSH behandlas med Luveris i kombination med FSH för att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administrering av humant koriongonadotropin, hCG. Luveris bör ges som dagliga injektioner i kombination med FSH. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion, kan behandlingen påbörjas när som helst.

Luveris bör administreras samtidigt som follitropin alfa.

Rekommenderad dosregim inleds med 75 IE lutropin (d.v.s. en injektionsflaska Luveris) alfa per dag och 75–150 IE FSH. Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och östrogenrespons.

I kliniska prövningar har Luveris visat sig öka ovariernas känslighet för follitropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis i steg om 37,5–75 IE med 7–14 dagars mellanrum. Det är möjligt att förlänga stimuleringstiden upp till 5 veckor i vilken cykel som helst.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE till 10 000 IE hCG 24–48 timmar efter de sista Luveris- och FSH-injektionerna. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling kan påbörjas igen i nästa behandlingscykel med en FSH-dos som är lägre än vid den föregående cykeln (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av Luveris hos äldre. Säkerhet och effekt av Luveris hos äldre patienter har inte fastställts.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik av Luveris hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Luveris för en pediatrisk population.

Administreringssätt

Luveris är avsedd för subkutan användning. Den första injektionen med Luveris bör utföras under direkt medicinskt överinseende. Pulvret ska omedelbart före användning spädas med medföljande vätska. Självadministrering av detta läkemedel bör bara utföras av patienter som är välmotiverade, tillräckligt tränade och med tillgång till rådgivning från sjukvårdspersonal.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Luveris är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypothalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariecysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänd etiologi
- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- äggstocks-, livmoder- eller bröstcancer

Luveris får inte användas när ett tillstånd föreligger som omöjliggör normal graviditet, såsom:

- primär ovarialsvikt
- missbildningar i könsorganen oförenliga med graviditet
- fibrösa tumörer i livmodern oförenliga med graviditet

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Innan behandlingen påbörjas bör man bedöma om parets infertilitet är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Dessutom bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion och hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Porfyri

Hos patienter med porfyri eller en familjär anamnes av porfyri kan Luveris öka risken för ett akut anfall. Försämring eller ett första tecken på detta tillstånd kan kräva att behandlingen upphör.

Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta ses oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom och går vanligen tillbaka utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd som kan framträda med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av betydande ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssteroider och en ökad vaskulär permeabilitet som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiella kaviteterna.

Lindriga manifestationer av OHSS kan yttra sig som buksmärta, obehagskänsla i buken och uppblåsthet eller förstörade ovarier. Måttligt OHSS kan dessutom yttra sig som illamående, kräkningar, tecken på ascites vid ultraljud eller betydande ovariell förstoring.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: svår ovariell förstoring, viktökning, andnöd eller oliguri. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokoncentration, elektrolytrubbning, ascites, pleurautgjutning eller akut lungdistress. Svåra fall av OHSS kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovarietorsion eller tromboemboliska händelser såsom lungemboli, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för att utveckla OHSS är till exempel låg ålder, låg kroppsvikt, polycystiskt ovariesyndrom, höga doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal utvecklande ovariefolliklar och stort antal oocyter tillvaratagna under cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om man följer rekommenderad dosering av Luveris och FSH samt rekommenderad administreringsregim. För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns bevis som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell överstimulering uppstår bör hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under minst 4 dagar. Eftersom OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt medicinskt tillstånd, bör patienter följas upp under minst två veckor efter hCG-administrering.

Lindrigt eller måttligt OHSS går vanligtvis över spontant. Om svårt OHSS uppträder, bör gonadotropinbehandlingen avbrytas om den fortfarande pågår, och patienten bör läggas in på sjukhus och ges lämplig behandling.

Ovarietorsion

Fall av ovarietorsion har rapporterats efter behandling med andra gonadotropiner. Detta kan vara förknippat med andra riskfaktorer som OHSS, graviditet, tidigare bukkirurgi, tidigare historia med ovarietorsion, tidigare eller nuvarande ovariecysta och polycystiskt ovariellt syndrom. Skador på

ovariet på grund av minskad blodförsörjning kan begränsas med tidig diagnos och omedelbar detorsion.

Flerbördsgraviditet

Hos patienter som genomgår ovulationsinduktion ökar förekomsten av flerbördsgraviditet och multipla födselar jämfört med naturlig befruktning. De flesta flerbördsbefruktningar är tvillingar. Flerbördsgraviditet, särskilt av högre ordning, medför en ökad risk för negativt maternellt och perinatalt resultat.

För att minimera risken för flerbördsgraviditet av högre ordning, rekommenderas noggrann övervakning av det ovariella svaret. Hos patienter som genomgår ART är risken för flerbördsgraviditet huvudsakligen relaterad till antalet återinsatta embryon, deras kvalitet och patientens ålder.

Graviditetsförlust

Förekomsten av graviditetsförlust genom missfall eller abort är högre hos patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt för ovulationsinduktion eller ART än efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Hos kvinnor med äggledarsjukdom i anamnesen förekommer risk för ektopisk graviditet, oavsett om graviditeten uppstod genom spontan befruktning eller genom fertilitetsbehandlingar. Förekomsten av ektopisk graviditet efter ART rapporterades vara högre än hos den allmänna populationen.

Kongenitala missbildningar

Förekomsten av kongenitala missbildningar efter ART kan vara något högre än efter spontana befruktningar. Detta kan bero på faktorer hos föräldern (t.ex. moderns ålder, genetiska faktorer), ART-procedurer och flerbördsgraviditet.

Tromboembolism

Hos kvinnor med nyligen genomgången eller pågående tromboembolisk sjukdom samt hos kvinnor med kända riskfaktorer för tromboembolism, såsom egen eller familjär anamnes, trombofili eller svår fetma ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka risken för att sådana händelser uppstår eller förvärras. Hos dessa kvinnor måste fördelarna med administrering av gonadotropin vägas mot riskerna. Det bör dock noteras att själva graviditeten, samt OHSS, också medför en ökad risk för tromboembolism.

Tumörer i det reproduktiva systemet

Det har förekommit rapporter om tumörer i äggstockar och andra reproduktiva system, både god- och elakartade, hos kvinnor som har genomgått flera behandlingar mot infertilitet. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Natriuminnehåll

Luveris innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Luveris bör inte blandas med något annat läkemedel än follitropin alfa i samma injektionsspruta. Studier med Luveris och follitropin alfa har visat att administrering av blandningen inte signifikant ändrar substansernas aktivitet, stabilitet, farmakokinetik eller farmakodynamik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av Luveris är inte indicerat under pågående graviditet.

Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter tyder på att gonadotropiner inte har några biverkningar på vare sig graviditet, utveckling av embryo eller foster, förlossning eller postnatal utveckling efter kontrollerad ovariell stimulering. Inga teratogena effekter av Luveris har observerats under djurstudier. När det gäller exponering under graviditet är kliniska data inte tillräckliga för att utesluta en teratogen effekt av Luveris.

Amning

Luveris är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Luveris är indicerat för stimulering av follikulär utveckling i kombination med FSH (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Luveris har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Luveris används tillsammans med follitropin alfa för att stimulera follikelutvecklingen. Biverkningar är därför svåra att hänföra till endera av substanserna.

Milda och måttliga reaktioner på injektionsstället (blåmärken, smärta, rodnad, klåda eller svullnad) rapporterades vid 7,4 % respektive 0,9 % av injektionerna i en klinisk prövning. Inga svåra reaktioner på injektionsstället rapporterades.

Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS) observerades hos färre än 6 % av patienterna som behandlades med Luveris. Inga svåra fall av OHSS har rapporterats (se avsnitt 4.4).

I sällsynta fall har adnexal torsion (en komplikation vid ovariell förstoring) och hemoperitoneum satts i samband med behandling med humant menopausgonadotropin. Även om dessa biverkningar inte har observerats finns en möjlighet att de också skulle kunna uppträda i samband med behandling med Luveris.

Ektopisk graviditet kan också förekomma, speciellt hos kvinnor med tidigare sjukdom i äggledarna.

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller för nedanstående frekvensterminologi: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar kan uppträda efter administrering av Luveris.

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till svåra överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chocktillstånd.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk.

Blodkär!

Mycket sällsynta: Tromboembolism, vanligen i kombination med svårt OHSS.

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, obehagskänslor i buken, illamående, kräkningar, diarré.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Lindrigt eller måttligt OHSS (inklusive associerad symtomatologi), ovariecysta, bröstsmärtor, bäckensmärtor.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, erytem, hematom, svullnad och/eller irritation kring injektionsstället).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Effekten av en överdos av Luveris är okänd. Dock finns det risk för att OHSS kan uppträda (se avsnitt 4.4).

Singeldoser på upp till 40 000 IE av lutropin alfa har administrerats till friska, frivilliga kvinnor. Luveris tolererades väl, kvinnorna erhöll inga allvarliga biverkningar.

Hantering

Behandlingen riktas mot symtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA07.

Verkningsmekanism

Luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) utsöndras från adenohipofysen som svar på gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. I tekaceller stimulerar LH utsöndringen av androgener som överförs till granulosaaceller för omvandling till östradiol (E2) av aromatas. I granulosaaceller stimulerar FSH utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Den primära effekten av administrering av r-hLH är en dosrelaterad ökning i E2-utsöndring, vilket i sin tur förstärker effekten av FSH-administrering på follikeltillväxt.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier definierades patienter som de med endogena serumnivåer av LH på $<1,2$ IE/l, mätt i ett centralt laboratorium. I dessa studier var ovulationsförekomsten 70–75 % per cykel. Det bör dock påpekas att det förekommer variationer mellan LH-mätningar utförda av olika laboratorier.

I en klinisk studie hos kvinnor med hypogonadotrop hypogonadism och en endogen serumnivå av LH $<1,2$ IE/l undersöktes den lämpliga dosen av rekombinant hLH (r-hLH). En dos på 75 IE r-hLH dagligen (i kombination med 150 IE r-hFSH) resulterade i adekvat follikelutveckling och östrogenproduktion. En dos på 25 IE av r-hLH dagligen (i kombination med 150 IE r-hFSH) resulterade i otillräcklig follikelutveckling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lutropin alfas farmakokinetik har studerats hos hypofysdesensibiliserade frivilliga kvinnor i doser från 75 IE upp till 40 000 IE. Den farmakokinetiska profilen av lutropin alfa liknar den för endogen LH.

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion med follitropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras lutropin alfa snabbt ut i kroppen med en initial halveringstid på ca 1 timme, och det elimineras från kroppen med en terminal halveringstid på ca 9–11 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 5–14 l. Lutropin alfa uppvisar linjär farmakokinetik bekräftad av ytan under kurvan (AUC) som står i direkt proportion till den administrerade dosen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 56 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 8–21 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 450 IE. Farmakokinetiken efter enkel och upprepad administrering av Luveris är jämförbara, och ackumuleringen av lutropin alfa är minimal.

Eliminering

Total clearance är ca 1,8 l/timme, och mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Som förväntat av hormonets heterologa proteinnatur medförde lutropin alfa ett antikroppssvar hos försöksdjuren efter en period, som reducerade de mätbara serumnivåerna av LH men inte helt förhindrade dess biologiska aktivitet. Inga tecken på toxicitet p.g.a. antikropps bildningen mot lutropin alfa observerades.

Upprepad administrering av lutropin alfa till dräktiga råttor och kaniner i doser på 10 IE och högre per kg och dag orsakade skador på reproduktiva funktioner inklusive resorption av foster och reducerad viktökning hos honorna. Läkemedelsrelaterad teratogenes observerades emellertid inte i någon djurmodell.

Andra studier har visat att lutropin alfa inte är mutagent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Polysorbat 20
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
L-metionin
Kväve

Vätska

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret är förpackat i 3 ml injektionsflaskor av neutralt ofärgat glas (typ I). Injektionsflaskorna har brombutylproppar med aluminiumförslutning och snäpplock. Vätskan är förpackad i 2 eller 3 ml injektionsflaskor av neutralt ofärgat glas (typ I) med teflonbelagd gummipropp.

Förpackningar om 1, 3 eller 10 injektionsflaskor med motsvarande antal injektionsflaskor med vätska. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För engångsbruk. Öppnad och beredd lösning används omedelbart.
Pulvret måste före användning beredas med vätskan genom försiktig rotation av injektionsflaskan.
Den beredda lösningen ska inte användas om den innehåller partiklar eller inte är klar.

Luveris kan blandas med follitropin alfa och administreras i samma injektionsspruta.

Luveris bereds då först och används sedan för beredning av follitropin alfa-pulvret.

För att undvika stora injektionsvolymmer kan en injektionsflaska Luveris beredas i 1 ml vätska tillsammans med en eller två injektionsflaska (or) innehållande follitropin alfa 75 IE.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 november 2000.
Datum för den senaste förnyelsen: 24 januari 2006.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (*Risk Management Plan*, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**LUVERIS 75 IE, INJEKTIONSFLASKOR****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Luveris 75 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
lutropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller lutropin alfa 75 IE

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: polysorbat 20, sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat,
dinatriumfosfatdihydrat, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid, L-metionin och kväve.

En injektionsflaska med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor. (EU/1/00/155/004-006)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning / 1 injektionsflaska med vätska
3 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning / 3 injektionsflaskor med vätska
10 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning / 10 injektionsflaskor med vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/155/004 (1 injektionsflaska/ 1 injektionsflaska)
EU/1/00/155/005 (3 injektionsflaskor/ 3 injektionsflaskor)
EU/1/00/155/006 (10 injektionsflaskor/ 10 injektionsflaskor)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot
Vätskans lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

luveris 75 ie

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**LUVERIS 75 IE, INJEKTIONSFLASKOR****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Luveris 75 IE pulver till injektionsvätska
lutropin alfa
Subkutan användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

75 IE

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**LUVERIS 75 IE, INJEKTIONSFLASKOR MED VÄTSKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vätska för Luveris
vatten för injektionsvätskor
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Vätska i injektionsflaskor

Luveris 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

lutropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Luveris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Luveris
3. Hur du använder Luveris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Luveris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Luveris är och vad det används för

Vad Luveris är

Luveris är ett läkemedel som innehåller lutropin alfa, ett rekombinant luteiniserande hormon (LH), vilket är nästan identiskt med det hormon som finns naturligt i kroppen, men lutropin alfa tillverkas med hjälp av bioteknik. Det tillhör hormongruppen gonadotropiner, vilka är involverade i den normala regleringen av reproduktionen.

Vad Luveris används för

Luveris rekommenderas för behandling av vuxna kvinnor som har mycket låga nivåer av vissa hormoner involverade i den normala reproduktionscykeln. Läkemedlet används tillsammans med ett annat hormon som heter follikelstimulerande hormon (FSH) för att åstadkomma follikelutveckling. Det åtföljs av en enkel dos humant koriongonadotropin (hCG) vilket leder till frisättning av ägget från follikeln (ägglossning).

2. Vad du behöver veta innan du använder Luveris

Använd inte Luveris

- om du är allergisk mot gonadotropiner (som t.ex. luteiniserande hormon, follikelstimulerande hormon eller humant koriongonadotropin) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har äggstocks-, livmoder- eller bröstcancer.
- om du har haft hjärntumör.
- om du har förstörade äggstockar eller vätskeblåsor i ovarierna (cysta i äggstockarna) av okänt ursprung.
- om du har oförklarliga blödningar från slidan.

Använd inte Luveris om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du börjar använda läkemedlet.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Luveris.
Du och din partners fertilitet bör utvärderas innan behandlingen påbörjas.

Användning av Luveris rekommenderas inte om du har något tillstånd som vanligen omöjliggör en normal graviditet, t.ex. att äggstockarna inte fungerar på grund av ett tillstånd som kallas primär ovarialsvikt eller missbildningar i könsorganen.

Porfyri

Om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriter som kan ha överförts från föräldrar till barn) ska du tala om det för din läkare innan du påbörjar behandlingen.

Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS)

Detta läkemedel stimulerar dina äggstockar. Detta ökar risken för utveckling av ett tillstånd som kallas ovariellt överstimuleringsyndrom eller OHSS. Vid ovariellt överstimuleringsyndrom utvecklas folliklarna för mycket och blir till stora cystor. Om du får ont i nedre delen av buken, börjar öka snabbt i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, tala genast med din läkare som kanske kommer att be dig sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4 under "Allvarliga biverkningar").

Om du inte har ägglossning och om du följer den rekommenderade dosen och administreringsschemat, är det mindre troligt att du råkar ut för OHSS. Behandling med Luveris ger sällan upphov till svårt OHSS. Detta blir mer sannolikt om det läkemedel som används för att inducera slutgiltig follikelmognad (som innehåller humant koriongonadotropin, hCG) administreras (se avsnitt 3 under "Hur mycket du ska ta" för mer information). Om du skulle utveckla OHSS är det tänkbart att din läkare inte kommer att ge dig hCG under denna behandlingscykel och be dig att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under minst fyra dygn.

Din läkare kommer att se till att det ovariella svaret kontrolleras noggrant med hjälp av ultraljud och blodprov före och under behandlingen.

Flerbördsgraviditet

När du använder Luveris är det större risk att du blir gravid med fler än ett barn på samma gång ("flerbördsgraviditet", oftast tvillingar) än vid naturlig befruktning. Flerbördsgraviditet kan leda till medicinska komplikationer för dig och de barn som du väntar. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av Luveris vid rätt tidpunkt. Vid assisterad reproduktionsteknologi är risken för flerbördsgraviditet relaterad till din ålder, kvaliteten på och antalet befruktningsdugliga ägg eller embryon som förts in i dig.

Missfall

Vid assisterad reproduktionsteknologi eller stimulering av äggstockarna för att producera ägg finns en missfallsrisk som ligger över genomsnittet.

Ektopisk graviditet

Kvinnor som har haft en äggledarsjukdom löper risk för ektopisk graviditet (graviditet där embryot fäster utanför livmodern), oberoende av om graviditeten uppkom genom spontan befruktning eller med fertilitetsbehandling.

Blodpropp (tromboembolism)

Tala med läkare innan du använder Luveris om du eller en familjemedlem någonsin har haft blodpropp i benet eller lungan, eller hjärtattack eller stroke. Du kan löpa större risk att få allvarliga blodproppar eller så kan existerande blodproppar förvärras vid behandling med Luveris.

Tumörer i könsorganen

Det har förekommit rapporter om tumörer i äggstockarna och andra könsorgan, både godartade och elakartade, hos kvinnor som har genomgått flera läkemedelsbehandlingar mot infertilitet.

Missbildningar

Missbildningar efter assisterad reproduktionsteknologi kan vara något högre än efter spontan befruktning. Det kan bero på olika faktorer hos föräldrarna, såsom moderns ålder, gener, samt assisterad reproduktionsteknologi procedurerna och flerbördsgravitet.

Barn och ungdomar

Luveris ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Luveris

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Använd inte Luveris blandat med andra läkemedel i samma injektion, med undantag för follitropin alfa, om läkaren ordinerat detta.

Graviditet och amning

Använd inte Luveris om du är gravid eller ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Luveris har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Luveris innehåller natrium

Luveris innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Luveris

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Hur läkemedlet ska användas

Din läkare avgör vilken dos som är den mest lämpliga för dig och hur ofta du ska ta läkemedlet under behandlingen.

Hur mycket du ska ta

Luveris används vanligtvis varje dag i upp till tre veckor, samtidigt med injektioner av FSH.

- **Vanlig startdos är** 75 IE (1 injektionsflaska) Luveris tillsammans med 75 IE eller 150 IE FSH.
- **Beroende på ditt svar** kan din läkare öka dosen FSH i steg om 37,5–75 IE med 7 till 14 dagars mellanrum.

Din läkare kan förlänga din behandling upp till 5 veckor.

När önskat svar erhållits, ges en injektion av hCG 24 till 48 timmar efter de sista injektionerna av Luveris och FSH. Du rekommenderas att ha samlag på dagen för injektionen av hCG, och dagen efter. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi utföras baserat på läkarens bedömning.

Om svaret blir för kraftigt ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4 under ”Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS)”). I nästa behandlingscykel kommer din läkare att föreskriva en lägre dos av FSH än vid den föregående behandlingen.

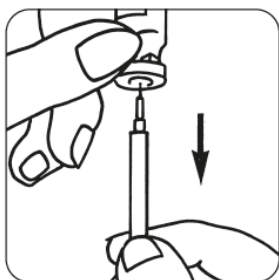
Administreringssätt

Luveris är avsett för subkutan användning d.v.s. att det ges som en injektion under huden.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

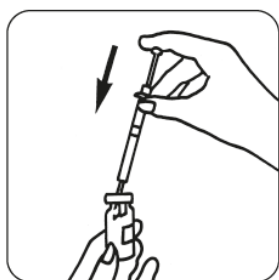
Om du ger dig själv Luveris, läs nedanstående instruktion noggrant:

- Tvätta händerna. Det är viktigt att händerna och de redskap du använder är så rena som möjligt.
- Samla allt du behöver, finn en ren yta och lägg ut allt:
 - en injektionsflaska med Luveris
 - en injektionsflaska med vätska
 - två spritsuddar
 - en spruta
 - en nål för beredning, upplösning av pulvret i vätskan
 - en fin nål för subkutan injektion
 - en avfallsbehållare för glas och nålar

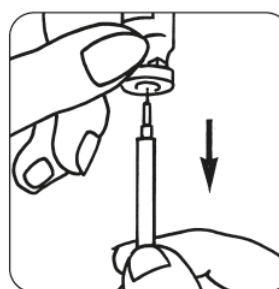


- Dra av den skyddande kapsylen från **injektionsflaskan med vätska**. Sätt **beredningsnålen** på sprutan, och dra upp lite luft i sprutan genom att dra tillbaka kolven ungefär till markeringen för 1 ml. Stick sedan ner nålen i injektionsflaskan och skjut in kolven för att avlägsna luften. Vänd injektionsflaskan med botten upp och dra försiktigt upp all vätska.

Lägg försiktigt ner sprutan på arbetsytan utan att vidröra nålen.



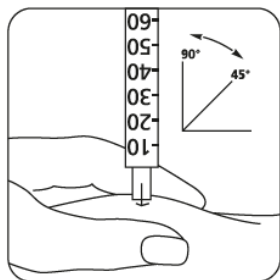
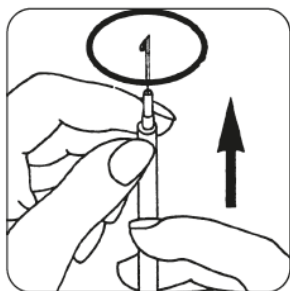
- Förbered injektionslösningen: Dra av den skyddande kapsylen från **injektionsflaskan med Luveris pulver**, ta upp sprutan och injicera vätskan långsamt ner i injektionsflaskan med Luveris. Roter injektionsflaskan försiktigt utan att ta bort sprutan. **Skaka inte**.



- När pulvret är upplöst (vilket vanligtvis sker omedelbart), kontrollera att lösningen är klar och inte innehåller några partiklar. Vänd injektionsflaskan upp och ner och dra försiktigt tillbaka lösningen in i sprutan.

Du kan också blanda Luveris med follitropin alfa i stället för att injicera varje preparat separat. Efter att Luveris-pulvret har lösts upp, dra tillbaka lösningen in i sprutan och injicera den ner i behållaren med follitropin alfa-pulver. När pulvret är upplöst, drar tillbaka lösningen in i sprutan. Inspektera lösningen med avseende på partiklar på samma sätt som tidigare, använd inte lösningen om den inte är klar.

Upp till 3 behållare med pulver kan upplösas i 1 ml vätska.



- Byt till den **finna nålen** och avlägsna eventuella luftbubblor: Om du ser luftbubblor i sprutan, håll då sprutan med nålen pekande uppåt och knacka försiktigt på sprutan tills all luft samlas i toppen. Skjut upp kolven tills luftbubblorna har försvunnit.
- Injicera lösningen genast: Din läkare eller sköterska har redan berättat för dig var du ska injicera (t.ex. magen, framsidan av låret). Tvätta det valda området med en spritsudd. Nyp ihop huden och stick in nålen i 45° till 90° vinkel med en rörelse som om du skulle kasta pil. Injicera under huden som du har lärt dig. Injicera inte direkt i en ven. Injicera lösningen genom att pressa försiktigt på kolven. Använd den tid du behöver för att injicera *all* lösning. Dra därefter ut nålen och tvätta huden med en cirkelrörelse med en spritsudd.
- Kassera alla använda saker: När du har avslutat injektionen, kassera omedelbart alla nålar och tomma glasbehållare i avfallsbehållaren som du har fått. Eventuell överflödig lösning måste kastas.

Om du använt för stor mängd av Luveris

Effekterna av en överdos av Luveris är okända men det är möjligt att ovariellt överstimuleringsyndrom kan inträffa (se avsnitt 4). Detta kan endast inträffa om hCG administrerats (se avsnitt 2 under "Varningar och försiktighet").

Om du har glömt att använda Luveris

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Kontakta genast läkare om du märker några av nedanstående biverkningar. Läkaren kan komma att be dig sluta använda Luveris.

Allergisk reaktion

Allergiska reaktioner, som hudutslag, hudrodnad, nässelutslag, ansiktssvullnad eller andningssvårigheter kan ibland bli allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan drabba uppemot 1 av 10 000 personer).

Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS)

- Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS). Dina äggstockar kan ha överreagerat på behandlingen och bildat stora vätskeblåsor eller cystor (se avsnitt 2 under "Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS)"). Denna biverkning är vanlig (kan drabba uppemot 1 av 10 personer). Om detta inträffar måste läkaren undersöka dig så snart som möjligt.

- Allvarliga komplikationer med blodproppar (tromboembolism) vanligen tillsammans med svårt OHSS är mycket sällsynta. Det här kan orsaka bröstsmärtor, andnöd, stroke eller hjärtattack (se avsnitt 2 under ”Blodpropp”).

Andra vanliga biverkningar

- Huvudvärk
- Illamående, kräkningar, diarré, smärtor eller obehagskänslor i buken
- Vätskeblåsor på äggstockarna (cystor på äggstockarna), bröstsmärtor och bäckensmärtor
- Lokala reaktioner vid injektionsstället, såsom smärta, klåda, blåmärken, svullnad eller irritation.

Vridna äggstockar och blödning i bukhålan har inte rapporterats för Luveris, men det har i sällsynta fall rapporterats vid behandling med humant menopausgonadotropin (hMG), ett läkemedel extraherat ur urin, som också innehåller LH.

Ektopisk graviditet (utomkvedshavandeskap) kan uppkomma, speciellt hos kvinnor med tidigare sjukdom i äggledarna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Luveris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dat. eller EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel vid synliga tecken på försämring, såsom missfärgning av pulvret eller om behållaren är skadad.

Läkemedlet ska användas omedelbart efter upplösning av pulvret.

Den beredda lösningen ska inte injiceras om den innehåller partiklar eller inte är klar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lutropin alfa. En injektionsflaska med pulver innehåller 75 IE (Internationella Enheter).
- Lutropin alfa är ett rekombinant humant luteiniserande hormon (r-hLH), producerat med rekombinant DNA-teknik.
- Övriga innehållsämnen i pulvret är polysorbat 20, sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid, L-metionin och kväve.
- Vätskan är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Luveris kommer som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
- Varje injektionsflaska med pulver innehåller 75 IE lutropin alfa och varje flaska med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.
- Luveris finns i förpackningar om 1, 3 eller 10 injektionsflaskor med pulver tillsammans med samma antal injektionsflaskor med vätska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.