

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Luveris 75 IU, прах и разтворител за инжекционен разтвор.

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един флакон съдържа 75 IU лутропин алфа (*lutropin alfa*) (рекомбинантен човешки лутеинизиращ хормон {LH}). Лутропин алфа се произвежда от генетично изменени овариални клетки на китайски хамстер (CHO).

Помощни вещества: 47,75 mg захароза; 0,1 mg L-метионин; 0,05 mg полисорбат 20

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Външен вид на праха: бели, лиофилизирани пелети.

Външен вид на разтворителя: бистър, безцветен разтвор

pH на готовия разтвор е между 6,5 – 7,5.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Luveris в комбинация с фоликуло-стимулиращ хормон (FSH), се препоръчва за стимулация на фоликулното развитие при жени с тежка недостатъчност на LH и FSH. В клинични изследвания, определянето на такива пациенти е налице при серумни ендогенни нива на LH < 1,2 IU/L.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Терапията с Luveris трябва да започне под наблюдение на лекар, с опит в областта на лечението на проблеми при фертилитета.

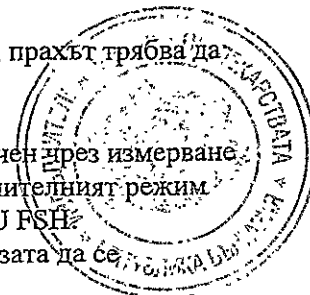
Самостоятелното приложение на Luveris трябва да бъде извършвано само от пациенти, които са добре мотивирани, подходящо обучени и имат достъп до съвет от специалист.

При жени, които страдат от недостиг на LH и FSH, целта на терапията с Luveris в комбинация с FSH, е да се развие един зрял Граафов фоликул, от който да се освободи яйцеклетка, след прилагане на човешки хорион-гонадотропин (hCG). Luveris трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции, едновременно с FSH. Тъй като тези пациентки имат аменорея и ниска ендогенна секреция на естроген, лечението може да започне по всяко време.

Всички клинични данни, налични до момента, касаещи употребата на Luveris за това показание, са били получени при съпътстващо лечение с фолитропин алфа

Luveris е предназначен за подкожно приложение. Непосредствено преди употреба, прахът трябва да се разтвори в осигурения за тази цел разтворител.

Лечението трябва да се съобрази с индивидуалния отговор на всеки пациент, получен през измерване на (i) големината на фоликула чрез ултразвук и (ii) естрогенния отговор. Препоръчителният режим започва с 75 IU лутропин алфа (т.е. един флакон Luveris) дневно заедно с 75-150 IU FSH. Ако се налага увеличение на дозата на FSH, препоръчително е адаптацията към дозата да се



извършва след 7 до 14-дневни интервали, като за предпочитане е дозата да се увеличава с количества от 37,5 IU до 75 IU. Може да бъде подходящо да се увеличи продължителността на стимулацията при всеки един цикъл до максимум пет седмици.

Когато се постигне оптимален отговор, трябва да се приложи еднократна инжекция от 5 000 IU до 10 000 IU hCG в интервала от 24 до 48 часа, след последната инжекция Luveris и FSH. На пациента се препоръчва да осъществи коитус в деня на прилагането на hCG, и отново на следващия ден. Като алтернатива може да се приложи интраутеринно осеменяване (IUI).

Поддържането на лутеалната фаза следва да се проследява, тъй като липсата на вещества с лутеинотропна активност (LH/hCG) след овулацията, може да доведе до преждевременно разпадане на жълтото тяло.

Ако се постигне прекомерен отговор, лечението трябва да се спре и прилагането на hCG да се прекрати. Лечението трябва да започне отново през следващия цикъл, при по-ниска доза на FSH от използваната в предходния цикъл.

#### 4.3 Противопоказания

Luveris е противопоказан от съображения за безопасност в случаи на:

- свръхчувствителност към гонадотропини или към някое от помощните вещества;
- карцином на яйчниците, матката или гърдата;
- активни, нелекувани тумори на хипоталамуса и на хипофизната жлеза;
- уголемяване на яйчниците или киста, която не се дължи на поликистозно заболяване на яйчниците;
- гинекологични хеморагии с неизвестен произход.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди стартиране на лечението, трябва да се установят причините за безплодие на двойката, и да се оценят евентуалните противопоказания за бременност. Това лекарствено средство не трябва да се прилага, ако не е възможно да се получи ефективен отговор, като например в случаи на овариална недостатъчност, несъвместими с бременност малформации на гениталиите, или фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременност. Освен това, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипоталамуса или хипофизната жлеза, и ако е необходимо, да се назначи конкретно подходящо лечение.

Пациентите, подложени на стимулация на фоликулния растеж, са изложени на риск от развиване на хиперстимулация, поради възможния прекомерен естрогенен отговор и развитие на множество фоликули.

Овариалният хиперстимулационен синдром (ОХСС) може да се превърне в значително медицинско усложнение, характеризиращо се с големи кисти на яйчниците, склонни към руптура. Прекомерният отговор на яйчниците рядко води до значителна хиперстимулация, освен в случаите, когато се прилага hCG, за да се индуцира овулация. В такива случаи е удачно да не се прилага hCG и пациентите трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от коитус, или да използват бариерни методи за контрацепция, в продължение на поне 4 дни.

Препоръчва се внимателно проследяване на отговора на яйчниците, с помощта на ултразвук, преди започване и по време на стимулационната терапията, особено при пациентите с поликистозни яйчници.

При пациенти, подложени на индуциране на овулацията, вероятността за многоплодна бременност и



раждания е увеличена, в сравнение с естественото зачеване.

За да се намали риска от ОХСС или многоплодна бременност, се препоръчват ултразвукови проследявания, както и измервания на естрадиоловите нива. При ановулация, рискът от ОХСС е повишен при серумни нива на естрадиола >900 pg/ml (3 300 pmol/l) и повече от 3 фоликули с диаметър 14 мм или повече.

Придържането към препоръчаната доза Luveris и FSH, режим на приложение и внимателно проследяване на терапията, ще намали риска от овариална хиперстимулация и многоплодна бременност.

В клинични изпитвания, лекарственият продукт е показал увеличаване на овариалната чувствителност към фолитропин алфа. В случай, че се налага увеличение на дозата на FSH, препоръчително е адаптацията към дозата да се извършва след 7 до 14-дневни интервали и за предпочитане дозата да се увеличава с количества от 37,5 IU до 75 IU.  
В клинични изпитвания, няма съобщения за свръхчувствителност към лутропин алфа.

Не са извършвани директни сравнения между Luveris/FSH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравненията с натрупаните до момента данни, подкрепят предположението, че степента на овулация, постигната с Luveris/FSH е подобна на тази, постигната с hMG.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Luveris не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една и съща спринцовка, освен с фолитропин алфа, за който е доказано чрез изследвания, че съвместното му прилагане не повлиява значително активността, стабилността, фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства на активните вещества.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Luveris е противопоказан по време на бременност и кърмене.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Luveris не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### а) Общо описание

Лутропин алфа се използва за стимулация на фоликулното развитие, в комбинация с фолитропин алфа. Поради това нежеланите реакции не могат да се установят конкретно за отделните използвани вещества.

Съществува значителен постмаркетингов опит относно безопасността, натрупан при употребата на лекарствени средства, съдържащи човешки лутеинизиращ хормон (hLH) от уринарен произход. Предполага се, че профилът на безопасност на Luveris е сходен с този на уринарния hLH, с изключение на реакциите на свръхчувствителност и реакциите на мястото на инжектиране.

В клинични изпитвания са съобщени леки и умерени реакции на мястото на инжектиране (посиняване, болка, зачервяване, сърбеж или подуване), при съответно 7.4% и 0.9% от пациентите. Няма съобщения за тежки реакции на мястото на инжектиране. Към момента няма данни за системни алергични реакции след приложението на Luveris.

Овариален хиперстимулационен синдром е наблюдаван при по-малко от 6% от пациентите, третиран с Luveris. Няма съобщения за тежки случаи на овариален хиперстимулационен синдром.



(точка 4.4).

В редки случаи, появата на тромбоемболизъм, торзия на аднексите (усложнение при овариално уголемяване), и хемоперитонеум са били свързани с терапията, провеждана с човешки менопаузален гонадотропин. Въпреки, че такива нежелани реакции не са били наблюдавани, съществува вероятност да се появят при приложение на Luveris.

Може да се развие извънматочна бременност, особено при жени с анамнеза за предишни нарушения на фалопиевите тръби.

#### б) Нежелани лекарствени реакции

Следната конвенция се използва за определяне на честотата (реакции/ брой пациенти): Много редки (<1/10,000), Редки (>1/10 000, <1/1 000), Нечести (>1/1,000, <1/100), Чести (>1/100, <1/10), Много чести (>1/10)

След оценка на предоставените данни след приложение на Luveris, следните нежелани реакции могат да бъдат обобщени. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

#### Чести:

Стомашно-чревни нарушения: гадене, коремни болки, болки в тазовата област

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: овариален хиперстимуляционен синдром, овариални кисти, болка в гърдите.

Общи нарушения и реакции на мястото на приложение: главоболие, сънливост и локални реакции/ болка на мястото на инжектиране.

Съобщените нежелани реакции съответстват на реакциите, съобщавани при употребата на други лекарствени продукти, съдържащи hLH, освен съобщенията за реакции на мястото на приложение, които са значително по-малко при лечението с Luveris.

## 4.9 Предозиране

Реакциите след предозиране с лутропин алфа са неизвестни, въпреки това, съществува възможност за развитие на овариален хиперстимуляционен синдром, който е описан в точка 4.4.

Единични дози до 40,000 IU лутропин алфа са били прилагани на здрави доброволки, които са понесени добре, без данни за тежки нежелани реакции.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

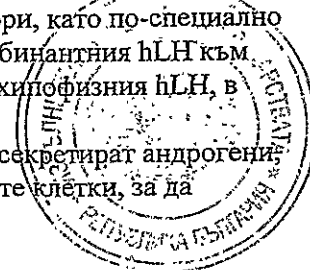
### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гонадотропини. АТС код: G03G

Лутропин алфа е рекомбинантен човешки лутеинизиращ хормон, гликопротеин съставен от нековалентно свързани алфа и бета-субединици.

Лутеинизиращият хормон се свързва с овариалните thesa (и гранулоза-лутеинните) клетки и тестикулните Лайдигови клетки, към същия рецептор, както и човешкия хорионгонадотропин (hCG). Този LH/CG трансмембранен рецептор е част от G-протеин-сдвоените рецептори, като по-специално притежава голям извънклетъчен домен. При *in vitro* връзката свързваща рекомбинантния hLH към LH/CG рецептора на Лайдиговите туморни клетки (MA-10) е между hCG и на хипофизния hLH, в рамките на еднаква последователност на величината.

По време на фоликулната фаза на яйчниците, LH стимулира thesa клетките да секретират андрогени, които ще бъдат използвани като субстрат от ароматазия ензим на гранулозните клетки, за да



произвежда естрадиол, който поддържа индуцираното от FSH фоликулно развитие. В средата на цикъла, високите нива на LH отключват образуване на жълтото тяло и овулация. След овулацията, LH стимулира отделянето на прогестерон в жълтото тяло, като увеличава превръщането на холестерола в прегненолон.

При стимулацията на фоликулното развитие при ановулаторни жени с LH и FSH недостатъчност, първоначалният ефект от прилагането на лутропин алфа е увеличаване на естрадиоловата секреция от фоликулите, чийто растеж е стимулиран от FSH.

При клинични изпитвания, пациентите се определят спрямо серумните нива на ендогенен LH < 1,2 IU/l, според измерванията, извършени в централна лаборатория. Все пак, трябва да се има предвид, че съществуват вариации в нивата на LH, измерени в различните лаборатории.

В тези изследвания нивото на овулациите за цикъл е между 70-75%. Комбинациите от r-hLH и r-hFSH не са директно сравнявани с лечението с hMG.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на лутропин алфа е била изследвана при доброволки, с десенсибилизирани хипофизни жлези при доза от 75 до 40 000 IU.

Фармакокинетичният профил на лутропин алфа е сходен с този на уринарния hLH. След интравенозно приложение, лутропин алфа се разпределя бързо, с начален полуживот от приблизително 1 час и елиминирани от организма с терминален полуживот 10-12 часа. Обемът на разпределение при стабилно състояние е около 10-14 l. Лутропин алфа има линейна фармакокинетика, като площта под кривата (AUC) е директно пропорционална на приложената доза. Общият клирънс е около 2 l/h, и по-малко от 5% от дозата се изхвърля чрез урината. Средното време на престой е приблизително 5 часа.

След подкожно приложение, абсолютната бионаличност е приблизително 60%, терминалният полуживот е леко удължен. Фармакокинетиката на лутропин алфа след еднократно и многократно приложение на Luveris е сравнима и степента на натрупване на лутропин алфа е минимална. Няма фармакокинетично взаимодействие с фолитропин алфа при едновременно прилагане.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и генотоксичност, канцерогенен потенциал. Както би се очаквало поради хетероложния протеинов произход на хормона, лутропин алфа е предизвикал появата на антитела при лабораторни животни, след намаляването на измерените серумни LH нива, но не са преустановили напълно биологичното му действие. Не са наблюдавани симптоми на токсичност, дължащи се на развитието на антитела към лутропин алфа.

При дози от 10 IU/kg/ден и по-високи, многократното приложение на лутропин алфа при бременни плъхове и зайци е довело до нарушения в репродуктивните функции, включително резорбция на плода и намаление в наддаването на тегло при малките. Все пак и при двата животински модела няма тератогенност, свързана с лекарственото вещество. Други изследвания са показали, че лутропин алфа не е мутагенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Захароза

Динатриев фосфат дихидрат



Натриев дихидроген фосфат монохидрат  
Полисорбат 20  
Фосфорна киселина, концентрирана  
Натриев хидроксид  
Метионин  
Нитроген

Разтворител: Вода за инжекции

## 6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен тези посочени в 6.6.

## 6.3 Срок на годност

3 години.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

## 6.5 Данни за опаковката

Прахът е опакован в 3 ml флакони (тип I) от неутрално безцветно стъкло. Флаконите са запечатани с бромбутилови тапи, алуминиеви предпазни пръстени и клипсови капачки. Разтворителят е опакован или в 2 ml или в 3 ml флакони от неутрално безцветно стъкло (тип I) с гумена тапа с тефлоново покритие, или в 2 ml стъклени флакони с гумена тапа с тефлоново покритие, или в 2 ml стъклени (тип I) ампули от неутрално безцветно стъкло.

Продуктът се доставя в опаковки от 1, 3, 10 флакона и съответния брой опаковки с разтворител във флакони или в ампули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Да се употреби еднократно и незабавно след отварянето и разтварянето.

Прахът трябва да се разтвори с предвидения разтворител, с леки въртеливи движения. Да не се инжектира, ако разтворът съдържа видими частици или е мътен.

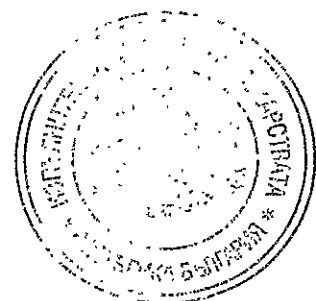
Luveris може да се смеси с фолитропин алфа и да се инжектира едновременно с една инжекция. В такъв случай трябва първо да се разтвори Luveris, а след това да се използва като разтворител за праха на фолитропин алфа.

За да се избегне инжектирането на големи обеми, един флакон Luveris може да се смеси с 1-2 ампули/флакона фолитропин алфа от 37,5 IU, 75 IU или 150 IU, в 1 ml разтворител.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SERONO EUROPE LIMITED,  
56 Marsh Wall,  
London E14 9TP



Великобритания

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото разрешение за употреба: 29 Ноември 2000.  
Дата на последното подновяване: 24 Януари 2006.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

