

Amz

ЗБИРНИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОИЗВОДОТ
ЛУВЕРИС 75 IU/LUVERIS 75 IE



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Луверис 75 IE, прашок и вехикулум за растворање на инјектирање.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала прашок содржи 75 IE лутропин алфа (рекомбинантен хуман лутенизирачки хормон {r-hLN}). Лутропин алфа е произведен по пат на генетски инженеринг во оваријални клетки на кинески хрчак (CHO).

За целосна листа на ексципиенси, види во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и вехикулум за растворање на инјекција.

Изглед на прашокот: бела лиофилизирана пелета

Изглед на вехикулумот: бистар безбоен раствор

pH на растворениот раствор изнесува 7.5 – 8.5.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Луверис во комбинација со Фоликуло Стимулирачки Хормон (FSH) се препорачува за стимулација на фоликуларен развој кај возрасни жени со тежок дефицит на Лутенизирачки хормон (LH) и дефицит на FSH. Овие пациенти се дефинирани со клинички испитувања преку нивото на ендогениот LH во серум <1.2 IU/l.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со Луверис треба да започне под надзор на искусен лекар во третманот на нарушувања во плодноста.

Дозирање

Кај жени со LH и FSH дефицит, целта на терапијата со Луверис во комбинација со FSH е да се постигне развој на еден зрел Графов фоликул од каде по давање на хуман хориогонадотропен хормон (hCG) ќе се ослободи ооцит. Луверис треба да се дава како дневни инјекции, истовремено со FSH. Бидејќи овие пациенти се со аменореа и имаат ниски нивоа на ендогена естрогена секреција, третманот може да започне во било кое време.

Луверис треба да биде даден истовремено со фолитропин алфа.

Третманот треба да биде прилагоден според индивидуалниот одговор на пациентот кој што се проценува преку мерење на големината на фоликулот со метода на ултразвук и преку одредување на естрогениот одговор. Препорачливо е да се започне со 75 IE лутропин алфа (т.е. една ампула Луверис) на ден со 75-150 IE FSH.

Направените клинички испитувања, покажале дека Луверис ја зголемува оваријалната сензитивност кон фолитропин алфа. Доколку зголемената доза на FSH се смета за соодветна, адаптирањето на дозата треба да биде по можност после 7-14 дневен интервал и по можност да се зголемува по 37.5 IE- 75 IE. Прифатливо е да се прошири времетраењето на стимулацијата во било кој 1 циклус до 5 недели.



Кога ќе се постигне оптимален одговор, треба да биде дадена единечна инјекција од 250 mcg на r-hCG или 5,000 IE до 10, 000 IE hCG, во рок од 24- 48 часа после последната инјекција на Луверис и FSH. На пациентот му се препорачува да има сексуални односи на денот на инјектирање на hCG и ден потоа.

Алтернативно може да се изведе интраутерина инсеминација (IUI).

Може да се смета на поддршка на лутеалната фаза, бидејќи недостатокот на супстанции со лутеотропна активност (LH/hCG) после овулацијата може да доведе до предвремено исчезнување на жолтото тело.

Доколку е постигнат прекумерен одговор, третманот треба да се прекине, да не се дава hCG. Во понатамошниот третман во следниот циклус се почнува со помала доза на FSH отколку во претходниот циклус.

Специфична група

Повозрасни пациенти

Не постојат релевантни индикации за употреба на Луверис кај повозрасна група на пациенти. Безбедноста и ефикасноста на Луверис кај повозрасната група на пациенти не е докажана.

Пациенти со нарушувања во бубрезите и црниот дроб

Безбедноста, ефикасноста и фармакокинетиката на Луверис кај пациенти со нарушување во бубрезите и црниот дроб не е докажана.

Педијатриски пациенти

Не постојат релевантни индикации за употреба на Луверис кај педијатриската група на пациенти.

Начин на употреба

Луверис е наменет за поткожна употреба. Првата инјекција на Луверис треба да се даде под директна медицинска супервизија. Прашокот треба да се раствори веднаш пред употреба со предвидениот вехикулум. Употребата на овој медицински продукт можете да ја извршите сами доколку сте добро мотивирани, адекватно истренирани и со пристап до професионален совет од лекар.

За инструкции за растворањето на лекот пред давање, види дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

Луверис е контраиндициран кај пациенти со:

- хиперсензитивност на гонадотропини или на било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1;
- карцином на јајници, матка или гради;
- тумори на хипоталамусот или на штитната жлезда;
- зголемени јајници или цисти кои не се резултат на полицистично оваријално заболување или од непознато потекло;
- гинеколошки крварења со непознато потекло

Луверис не треба да се употребува кога постои состојба која што го оневозможува постоењето на нормална бременост, како што се:

- Непостоење на овулација
- Малформации на половите органи инкомпатабилни со бременост



- Фиброидни тумори на матката инкомпатабилни со бременост

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пред да се започне со третманот, треба да се утврди причината за стерилитетот и кај мажот и кај жената и да се проценат можните контраиндикации за бременост. Пациентите треба да се испитаат за постоење на хипотироидизам, аденокортикална дефициенција и хиперпролактинемија, доколку постојат мора соодветно да се третираат.

Порфирија

Кај пациенти со порфирија или фамилијарна историја за порфирија Луверис може да го зголеми ризикот за акутен инфаркт. Влошувањето или појавување на оваа состојба може да доведе до прекинување на третманот.

Оваријален Хиперстимулирачки Синдром (OHSS)

Се очекува одреден степен на оваријално зголемување на контролираната оваријална стимулација. Почесто се среќава кај жени со полицистичен оваријален синдром и вообичаено се повлекува без посебен третман.

Наспроти состојбата на некомплицирано оваријално зголемување, синдромот на оваријална хиперстимулација (OHSS) може да стане сериозен медицински проблем. Го карактеризираат значително оваријално зголемување, висока концентрација на полови стероидни хормони во серум, зголемување на васкуларната пропусливост, што може да резултира со акумулација на течност во перитонеалната, плевралната и поретко перикардната празнина.

Умерена манифестација на OHSS може да вклучува болка во стомакот, абдоминален дискомфорт и дистензија, или зголемување на јајниците. Умерениот степен на OHSS може дополнително да се презентира со гадење, повраќање, појава на асцит под ултразвук или забележително оваријално зголемување.

Тешкиот степен на OHSS понатаму вклучува симптоми на поизразено оваријално зголемување, зголемување на тежината, диспнеа или олигурија. Клиничките испитувања може да откријат знаци на хиповолемија, хемоконцентрација, електролитен дисбаланс, асцит, плеврални ефузии, или акутен пулмонарен дистрес синдром. Многу ретко, тежок степен на OHSS може да се искomplicира со оваријална торзија или тромбоемболиски случувања, како што се пулмонална емболија, исхемичен удар или миокарден инфаркт.

Независни ризик фактори за развивање на OHSS вклучуваат помлада возраст, мала телесна маса, полицистичен оваријален синдром, високи дози на егзогени гонадотропини, високо вкупно или рапидно зголемено ниво на естрадиол во серум и постоење на претходни епизоди на OHSS, голем број на развивачки оваријални фоликули и голем број на ооцити превземени со циклуси на ART.

Придржувањето кон препорачаните дози на Луверис и FSH и начинот на администрација може да го намали ризикот од оваријална хиперстимулација. Набљудувањето на циклусите на стимулација со ултрасонографија, како и мерењето на естрадиол се препорачуваат за рано дијагностицирање на ризик факторите.

Постојат истражувања кои советуваат дека hCG игра главна улога во тригерирањето на OHSS и дека синдромот може да стане тежок или пролонгиран доколку постои бременост. Доколку се појават знаци на оваријална хиперстимулација, препорачливо е да се исклучи hCG и пациентот да се посоветува да избегнува сексуални односи или да



користи заштитни контрацептивни средства најмалку 4 дена. OHSS може рапидно да напредува (во рок од 24 часа) или после неколку дена да прерасне во сериозен медицински проблем, пациентите треба да се следат најмалку две недели после администрацијата на hCG.

Умерен или благ степен на OHSS најчесто се решава спонтано. Доколку постои тежок степен на OHSS, препорачливо е да се прекине третманот со гонадотропини доколку сеуште се применува и пациентот да се хоспитализира и да се започне со соодветна терапија.

Оваријална торзија

Можна е појава на оваријална торзија после третман со други гонадотропини. Тие може да бидат поврзани со други ризик фактори како OHSS, бременост, претходна операција на абдомен, мината историја на оваријална торзија, претходна или моментална оваријална циста или полицистичен оваријален синдром. Оштетувањето на овариумот поради редуциран крвен доток може да се лимитира со навремена дијагноза и со навремена деторзија.

Мултипла бременост

Кај пациенти кои што се под индукција на овулација, инциденцата за мултипла бременост и породувања е зголемена во споредба со природното зачнување. Повеќето од мултиплите бремености се близнаци. Мултиплата бременост, особено со поголем број, носи зголемен ризик од несакани исходи за мајката или плодот.

За да се намали ризикот од поголем степен, кај мултипла бременост потребно е набљудување на оваријалниот одговор.

Кај пациенти кои што се под процедура на Асистирана Репродуктивна Технологија (ART) ризикот од мултипла бременост е поврзан главно со бројот на внесените ембриони, нивниот квалитет и возраста на пациентот.

Абортус

Инциденцата на губење на плодот преку спонтан абортус е повисок кај пациентите кои што се на стимулација на раст на фоликули за овулација отколку кај нормално зачнување.

Ектопична бременост

Жени со историја за заболувања на јајцеводите сносат ризик од ектопична бременост, без разлика дали бременоста настанала со спонтано зачнување или со третман на плодност. Инциденцата на ектопична бременост после ART е повисока отколку кај останатата популација.

Конгенитални малформации

Инциденцата за конгенитални малформации после ART може да е малку зголемена отколку при спонтаното зачнување. Ова може да се однесува и на фактори од самите родители (на пример: возраста на мајката, генетски фактори), ART процедури и мултипли бремености.

Тромбоемболиски случувања

Кај жени со неодамнешно или тромбоемболиско нарушување или кај жени со одреден ризик фактор за тромбоемболиски случувања, како што се индивидуална или фамилијарна историја, тромбофилија или изразена гојазност ($\text{body mass index} > 30 \text{ kg/m}^2$), третманот со гонадотропини може дополнително да го зголеми ризикот за влошување или појава на вакви случаи. Кај овие жени придобивките од употребата на гонадотропини треба да се спореди со ризикот. Треба сепак да се нагласи дека самата



бременост, како и OHSS, исто така го зголемува ризикот од тромбоемболиски случувања.

Неоплазми на репродуктивниот систем

Пријавени се случаи на оваријални или неоплазми на другите делови од репродуктивниот систем, бенигни и малигни, кај жени кои биле изложени на повеќекратен третман поради неплодност. Сеуште не е утврдено дали третманот со гонадотропини го зголемува ризикот кај неплодните жени.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Нема истражувања за интеракција со други лекови.

Луверис не треба да се дава како микстура со други лекови во истата инјекција, освен со фолитропин алфа, за кого студиите покажаа дека коадминистрацијата незначително ја менува активността, стабилноста, фармакокинетиката ниту фармакодинамиката на активната супстанција.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Луверис не треба да се дава за време на бременост.

Податоци на одреден број изложени за време на бременост не индицираат негативни реакции на гонадотропини врз бременоста, ембриналниот или фетален развој, породувањето или постнаталното развивање следено со контролирана оваријална стимулација. Не постојат тератогени ефекти на Луверис во анимални студии.

Во случај на експозиција за време на бременост, клиничките испитувања не се доволни за да ја исклучат тератогеноста на Луверис.

Доење

Луверис не е индициран за време на доење.

Плодност

Луверис е индициран за стимулација на фоликуларен развој, во асоцијација со FSH (види во делот 4.1).

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Луверис нема или незначително влијае врз способноста на пациентот за управување со возило и машини.

4.8 Несакани дејства

Опис на безбедносниот профил

Луверис се користи за стимулација на фоликуларен развој заедно со фолитропин алфа. Во овој контекст, тешко е да се припишат несаканите ефекти на било која од употребените супстанции.

Од клиничките искуства, во 7.4% се пријавени средни и умерени реакции на местото на инјекцијата (модринки, болка, црвенило, чешање или оток) и 0.9% несакани ефекти од самата инјекција. Не се познати тешки реакции на местото на инјекцијата.

Кај помалку од 6% од пациентите третирани со Луверис е забележан синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS). Не е познат ни еден случај на тешка форма на овој синдром. (Види дел 4.4).



Во ретки случаи, терапијата со хуман менопаузален гонадотропин се поврзува со аднексална торзија (компликација од зголемен овариум) и хемиперитонеум. Иако овие несакани ефекти не се забележани, постои можност истите да се појават и со употреба на Луверис.

Можна е појава на ектопична бременост, особено кај жени со историја на претходно заболување на јајцеводите.

Листа на несакани дејства

За фреквенцијата на несаканите дејства користени се следните дефиниции:

Могу често: ($\geq 1/10$),

Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

Невообичаено ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$),

Ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

Многу ретко ($< 1/10,000$)

Непозната фреквенција (не може да се процени од расположливите податоци)

После употребата на Луверис може да се јават следните несакани реакции:

Нарушувања на имуниот систем

Многу ретко: Умерен до тежок степен на хиперсензитивна реакција, вклучително и анафилактични реакции и шок.

Нарушувања на нервниот систем

Често: Главоболка

Васкуларни нарушувања

Многу ретко: Тромбоемболија, поврзана со тешка форма на OHSS

Пореметувања на гастроинтестиналниот систем:

Често: болки во stomакот, абдоминален дискомфорт, гадење, повраќање, пролив.

Пореметувања на репродуктивниот систем и градите:

Често: умерен или благ степен на синдром на оваријална хиперстимулација (вклучително и симптоматологија), оваријални цисти, болки во градите, болка во предел на карлицата.

Општи пореметувања и реакции на местото на апликација:

Често: реакции на местото на апликација: (пр. болка, еритем, хематом, оток/или иритација на местото на инјектирање).

4.9 Предозирање

Не се познати ефекти од предозирање со Луверис. Постои можност за појава на синдром на оваријална хиперстимулација, а која е опширно опишана во делот 4.4.

Давани се поединечни дози до 40.000 IE лутропин алфа кај здрави жени доброволци кои многу добро ги поднесувале и тоа без сериозни несакани ефекти.

Третман

Третманот е насочен директно врз симптомите.



5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Полови хормони и модулатори на гениталниот систем, гонадотропини. АТС код: G03GA07

Лутропин алфа е рекомбинантен хуман лутеинизирачки хормон (r-hLH), гликопротеин составен од нековалентно поврзани алфа- и бета-субединици. Лутеинизирачкиот хормон се врзува за клетките од оваријалната тека (и гранулоза) и тестикуларните Лајдигови клетки, преку рецептор кој е ист и за хуманиот хорионски гонадотропен хормон (hCG). Овој LH/CG трансмембрански рецептор е член на супер-фамилијата на G протеин-двојни рецептори; има големо екстра-клеточно поле на дејство. Афинитетот за врзување на рекомбинантниот hLH за LH/CG рецепторот од Лајдиговите тумор клетки (MA-10) во ин витро услови е помеѓу оној за hCG и хипофизниот hLH, но во иста магнитуда.

Во овариумите, за време на фоликуларната фаза, LH ги стимулира тека клетките да лачат андрогени хормони, кои ќе се користат од страна на ароматаза ензимот од клетките на гранулозата како субстрат за создавање на естрадиол, што пак ќе го поддржи FSH индуцираниот фоликуларен развој. Во средината на циклусот, високите нивоа на LH предизвикуваат создавање на корпус лутеум и овулација. После овулацијата, LH стимулира создавање на прогестерон во корпус лутеум и тоа по пат на зголемување на конверзијата на холестерол во прегненолон.

Во процесот на стимулација на фоликуларен развој кај ановулаторни жени со LH и FSH дефицит, примарниот ефект кој се добива како резултат на давањето на лутропин алфа е зголемување на секрецијата на естрадиол од фоликулите, чиј раст е стимулиран од FSH.

Во клиничките испитувања, пациентите биле дефинирани преку ниво на LH во серум <1.2IU/l мерено во централна лабораторија. Сепак треба да се земат предвид разликите во LH мерењата направени во различни лаборатории.

Според овие истражувања процентот на овулација од циклус е 70-75%.

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетичките својства на лутропин алфа се проучувани кај жени доброволци хипофизно десензибилизирани на кои им се давани дози од 75 до 40.000 IE. Фармакокинетичкиот профил на лутропин алфа е сличен на тој од уринарно-добиеениот h-LH.

Абсорпција

Како резултат на поткожното давање, апсолутната биорасположивост е приближно 60%.

Дистрибуција

При интравенското давање, лутропин алфа многу брзо се дистрибуира со почетен полу-живот од приближно еден час. Стабилниот волумен на дистрибуција е околу 10.1 L. Средното време на задржување е приближно 5 часа.

Лутропин алфа покажува линеарни фармакокинетички својства, утврдени со површината под кривата (AUC) што значи дека е директно пропорционален со дадената доза. Фармакокинетичките својства на лутропин алфа во вид на единечни или



повторени давања на Луверис се споредливи и степенот на акумулација на лутропин алфа е минимален. Нема фармакокинетичка интеракција со фолитропин алфа кога е даден симултано.

Елиминација

При субкутана администрација на Луверис, лутропин алфа се елиминира од организмот со краен полу-живот од околу 10-12 часа. По субкутана администрација крајниот полу-живот е благо продолжен. Целокупниот клиренс е околу 2 l/h и помалку од 5% од дозата се исфрла во урината.

5.3 Претклинички податоци

Ни едни клинички податоци не покажуваат опасности кај луѓе, базирани на конвенционални студии за безбедна фармакологија, повторувана дозна токсичност, генотоксичност, карциноген потенцијал. Како што се очекувало од хетерологната протеинска природа на хормонот, лутропин алфа покажал реакција со антитела кај експериментални животни и тоа во периодот кога било редуцирано нивото на LH во серумот, но не довело до потполна превенција на биолошкото дејство. Не се забележани знаци на токсичност поради развојот на антитела.

При дози од 10 IE/kg/на ден и поголеми, повтореното давање на лутропин алфа на бремени стаорци и зајаци предизвикало оштетување на репродуктивната функција, вклучувајќи ресорпција на фетусот и намалување на телесната маса. Сепак, не е забележано тератогено дејство на лекот кај животински модели.

Други студии покажале дека лутропин алфа не е мутаген.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Прашок:

Сахароза

Динатриум фосфат дихидрат

Натриум дихидроген фосфат монохидрат

Полисорбат 20

Фосфорна киселина, концентрирана (за подесување на pH)

Натриум хидроксид (за подесување на pH)

L-Метионин

Азот

Вехикулум:

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Овој лек не смее да се дава како микстура во иста инјекција со други препарати освен со фолитропин алфа.

6.3 Рок на употреба

3 години.



6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25° C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Прашокот е спакуван во 3 ml неутрални безбојни (тип 1) вијали. Вијалите се запечатени со бромобутил затворац заштитени со алуминиумски прстен и заштитно капаче. Вехикулумот е спакуван или во 2 или 3 ml неутрални безбојни стаклени (тип 1) вијали со тефлон-покриен гумен затворац или во 2 ml неутрална безбојна стаклена (тип 1) ампула.

Производот е во пакување од 1 вијала со 1 вијала вехикулум.

6.6 Специјални предупредувања за отстранување и ракување

За моментална и единечна употреба по отворање и растворање.

Прашокот мора да биде растворен пред употреба со нежно промешување.

Растворот не смее да се дава ако содржи честици или не е бистар.

Луверис може да се меша со фолитропин алфа и заедно да се дава како една инјекција.

Во таков случај прво се раствора Луверис и потоа со него се раствора прашокот со фолитропин алфа.

Со цел да се избегне инјектирање на големи волумени, една ампула Луверис може да се раствори заедно со една или две ампули/вијали фолитропин алфа, 37.5 IE, 75 IE или 150 IE, во 1 ml растворувач.

Секој неискористен препарат или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните регулативи.

7. НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈА

ВАРУС

Ул., Скупи бр.15

1000 Скопје,

Македонија

Тел 02 3115 122

Факс 02 3137 013

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-3344/11

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

29.06.2011

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2013



[Handwritten signature]

LUVERIS® 75 IU / ЛУВЕРИС 75 IE – прашок за раствор за инјектирање

Активна супстанција (INN): lutropin alfa

Пакување: 1 вијала прашок за р-р + 1 вијала со растворувач

Состав: 1 вијала содржи 75 IE лутропин алфа + 1 вијала со 1 ml вода за инјекции

Производител: Merck Serono SA., Аубоне, Швајцарија или Merck Serono S.p.A.,

Модуњо (Бари), Италија

Увозник: ВАРУС “Скупи” бр.15 Скопје, Македонија

тел.: 02/3115 122

Начин на употреба: s.c. (поткожно)

Лекот чувајте го на места достапни за деца.

Да се чува на температура до 25 ° C, во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

Начин на издавање: лекот може да се издава само со лекарски рецепт

Рок на траење: **Втиснат на опаковката**

Број на серија: **Втиснат на опаковката**

Број на одобрение за ставање во промет: _____

