

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. Търговско име на лекарствения продукт**

Luveris 75 IU, прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. Качествен и количествен състав

Един флакон съдържа 75 IU lutropin alfa (рекомбинантен човешки лутеинизиращ хормон - LH). Lutropin alfa е произведен от генетично изменени овариални клетки от китайски хамстер (ОККХ).

Помощни вещества: Виж т.6.1.

3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прах: бели лиофилизирани гранули.

Разтворител: Прозрачна, безцветна течност.

4. Клинични данни**4.1. Показания**

Luveris, в комбинация с продукт, съдържащ фоликуло-стимулиращ хормон (FSH), се препоръчва за стимулация на фоликулното развитие при жени с тежка LH- и FSH-недостатъчност. В клинични проучвания, тези пациенти се определят със серумни ендогенни нива на LH < 1.2 IU/L.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с Luveris трябва да започне под лекарско наблюдение, от специалист в областта на лечението на проблеми с плодовитостта. Прилагането на Luveris от самите пациенти може да става само при много добра мотивация и след съответно инструктиране от специалист.

При жени с недостиг на LH и FSH, целта на терапията с Luveris и 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 са с аменорея и имат ниска ендогенна естрогенна секреция, лечението с Luveris може да започне по всяко време. Всички досегашни клинични данни за Luveris, при това показание, са били получени при съпътстващо лечение с follitropin alfa.

Luveris се прилага подкожно. Прахът трябва да се разтвори предвидения разтворител, преди самото инжектиране.



Лечението трябва да се съобрази с индивидуалния отговор на всеки пациент, получен чрез измерване на (I) големината на фоликула с ултразвук и (II) естрогенния отговор. Препоръчителният режим започва с 75 IU lutropin alfa (напр. 1 ампула Luveris) на ден, плюс 75-150 IU FSH.

Ако се налага увеличение на дозата на FSH, най-добре е адаптацията да става след 7-14 дневни интервали и за предпочитане е дозата да се увеличава с количества от 37,5 – 75 IU.

Може да се удължи продължителността на стимулацията, във всеки един от циклите, до максимум 5 седмици.

Когато се постигне оптимален отговор, 24-48 часа след последната инжекция Luveris и FSH, трябва да се приложи една инжекция от 5 000 до 10 000 IU hCG. На пациентката се препоръчва полов контакт в деня на прилагане на hCG и на следващия ден. Като алтернатива може да се приложи интраутеринно осеменяване. Трябва да се има предвид и поддържане на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеинотропна активност (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно нарушаване на жълтото тяло.

Ако бъде постигнат прекомерен отговор, лечението трябва да бъде спряно и да не се дава hCG. Лечението трябва да започне през следващия цикъл, при доза на FSH, по-ниска от предния цикъл.

4.3. Противопоказания

Luveris е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност към гонадотропини или към някоя от другите съставки на продукта;
- Овариален, маточен или карцином на гърдата;
- Активен, нелекуван тумор на хипоталамуса или хипофизата;
- Увеличаване на яйчниците или киста, която не се дължи на поликистозно заболяване на яйчниците;
- Генитално кървене с неизвестен произход;

4.4. Специални предупреждения при употреба

Преди започване на лечението, безплодието на двойката трябва да бъде изследвано и да се оцени липсата/наличието на противопоказания за забременяване. Този продукт не трябва да се използва, ако не е възможно да се получи ефективен отговор, например при овариална недостатъчност, несъвместими с бременност малформации на гениталиите, несъвместими с бременност фиброидни тумори на матката. Освен това, пациентките трябва да се изследват за евентуален хипотиреоидизъм, адрено-кортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипоталамуса или хипофизата, и ако е необходимо да им се предпише подходящо лечение.



При пациентките, подложени на стимулация на фоликулния растеж има риск от свръхстимулация, като се има предвид евентуалният прекомерен естрогенен отговор и развитието на множество фоликули.

Синдромът на овариална свръхстимулация може да прерастне в сериозно усложнение, характеризиращо се с големи кисти, които има опасност да руптурират. Прекомерният отговор на яйчниците рядко достига до значителна свръхстимулация, освен ако не се приложи hCG, за да предизвика овулация. Затова се препоръчва в такъв случай да не се дава hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полов акт или да използва бариерни методи за контрацепция, за най-малко 4 дни. Внимателното наблюдение на отговора на яйчниците с ултразвук се препоръчва преди и по време на терапията за стимулация, особено при пациентки с поликистозни яйчници.

При пациентки, подложени на предизвикване на овулацията има по-голяма възможност за настъпване на многоплодна бременност и раждане, в сравнение с бременностите, настъпили по естествен начин.

За да се намали риска от ССЯ или многоплодна бременност, ултразвуковото сканиране и естрадиолните изследвания са препоръчителни. При ановулаторни жени, рискът от ССЯ е по-висок при ниво на серумния естрадиол $> 900 \text{ pg/ml}$ (3300 pmol/l) при наличие на повече от 3 фоликула с диаметър над 14 мм.

Придържането към препоръчаната дозировка и режим на прилагане на Luveris и FSH, както и внимателното наблюдение на терапията ще намалят риска от ССЯ и многоплодна бременност.

В клиничните проучвания Luveris е доказал, че увеличава чувствителността на яйчниците към follitropin alfa. Ако се счита за необходимо, увеличаването на дозата FSH, адаптацията трябва да става през 7-14 дневни периоди и за предпочитане увеличаването да бъде с 37,5-75 IU.

В клиничните проучвания не е била наблюдавана свръхчувствителност към lutropin alfa. Не са правени директни сравнения между Luveris/FSH и човешки менопаузален гонадотропин (hMG). Сравненията на данните от историите на заболяванията показват, че степента на овулация, постигната с Luveris/FSH е подобна на тази, постигната с hMG.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Luveris не трябва да се прилага като смес с други лекарствени продукти в същата спринцовка, освен с follitropin alfa, за който изследванията са доказали че съвместното прилагане не повлиява значително активността, стабилността, фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства на активните вещества.

4.6. Бременност и кърмене

Luveris не трябва да се прилага по време на бременност или кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Luveris не повлиява способността за шофиране или работа с машини на пациентите.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

а) Общо описание

Lutropin alfa се използва за стимулация на фоликулното развитие, заедно с follitropin alfa. В този смисъл е трудно да се свържат нежеланите лекарствени реакции с което и да било от използваните вещества.

Има значителен пост-маркетингов опит при безопасността на продуктите, съдържащи човешки лутеинизиращ хормон (hLH) от уринарен произход. Безопасността на Luveris се очаква да бъде много близка до тази на уринарните hLH, с изключение на реакциите на свръхчувствителност и реакциите на мястото на инжектиране.

В клинични изследвания са били наблюдавани леки и умерени нежелани лекарствени реакции на мястото на инжектиране (сърбеж, болка, зачервяване, сърбеж или оток) при съответно 7,4% и 0,9% от инжекциите. Не е имало тежки нежелани лекарствени реакции на мястото на инжектиране. До сега не е било съобщавано за системни алергични реакции след приемането на Luveris.

ССЯ е бил наблюдаван при по-малко от 6% от пациентите, лекувани с Luveris. Не е наблюдавана тежка форма на ССЯ (раздел 4.4.). В редки случаи, усложнения като тромбембоемболии, торзия на аднексите (усложнение от уголемяването на яйчниците) и хемоперитонеум, са били свързани с терапията с hMG. Въпреки че такива нежелани лекарствени реакции не са били наблюдавани, те могат да възникнат и при лечението с Luveris.

Извънматочна бременност може да се очаква, особено при жени с данни за предишни заболявания на тръбите.

б) Нежелани лекарствени реакции

Следната формулировка е била използвана, за да се оцени честотата (ефект/брой пациентки) на нежеланите лекарствени реакции:

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 проявленията, следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при прилагането на Luveris:

Чести:

Място на инжектиране: реакции на мястото на инжектиране;

Общи: главоболие, сънливост;

Стомашно-чревен тракт: Гадене, болки в корема, болки в областта на таза;

Полова система: ССЯ, овариални кисти, болки в гърдите;

Съобщените нежелани лекарствени реакции, съответстват на тези, предизвикани от други продукти, съдържащи hLH, с изключение на реакциите на инжектираното място, които са много по-редки при лечението с Luveris.



4.9. Предозиране

Няма познати ефекти от предизиране с lutropin alfa, въпреки е има вероятност от поява на ССЯ, който е описан подробно в т. 4.4.

Единични дози от максимално 40 000 IU lutropin alfa са били давани на здрави доброволки, без да причинят сериозни нежелани лекарствени реакции и са били понесени добре.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гонадотропини, АТС код: G03 G.

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

Лутеинизиращият хормон се свързва с ячниковите theca и granulose клетки и тестикулните Лайдигови клетки, към същия рецептор, както и човешкия хорионгнадотропин hCG. Този LH/CG трансмембранен рецептор е част от супер семейството на G-протеин-сдвоените рецептори. По точно, има широка извънклетъчна сфера на действие. При *in vitro* свързващия афинитет на рекомбинантния hLH към LH/CG рецептора на Лайдиговите туморни клетки (MA-10) е на нива между тези на hCG и на хипофизарния hLH, но със същата величина.

По време на фоликулната фаза в яйчниците LH стимулира theca клетките да произвеждат андрогени, които ще бъдат използвани като субстрат от ароматазния ензим на гранулозните клетки, за да произвежда естрадиол, който поддържа FSH-индуцираното фоликулно развитие. В средата на цикъла, високите нива на LH отключват образуването на жълтото тяло и овулацията. След овулацията, LH стимулира отделянето на прогестерон в жълтото тяло, като увеличава превръщането на холестерола в прегненолон.

При стимулацията на фоликулното развитие на ановулаторни жени с LH и FSH недостатъчност, първоначалният ефект от прилагането на lutropin alfa е увеличаване на естрадиолната секреция от фоликулите, чийто растеж е стимулиран от FSH.

В клинични проучвания пациентките са били определяни по серумните нива на ендогенен LH < 1,2 IU/l, както е измерен в централна лаборатория. Все пак, трябва да се има предвид, че има вариации в нивата, измерени в различните лаборатории.

В тези проучвания честотата на овулациите за цикъл е била 70-75%. Комбинациите от r-hFSH не са били сравнявани пряко с лечението с hMG.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на lutropin alfa е била проучена при хипофизно не-чувствителни пациентки доброволки, при 75 - 40 000 IU.



Фармакокинетичният профил на lutropin alfa е подобен на този на уринарния hLH. След интравенозно приложение, lutropin alfa бързо се разпределя, с начален полуживот от приблизително 1 час и е бил елиминиран от организма с терминален полуживот 10-12 часа. Трайният обем на разпределение е около 10 – 14 l. Lutropin alfa показва линейна фармакокинетика, както е установено от площта под концентрационната крива, която е право пропорционална на приетата доза. Тоталният клирънс е около 2 l/h и по-малко от 5% от дозата се екскретира с урината. Средният престой е около 5 часа.

След подкожно приложение, абсолютната бионаличност е около 60%; терминалният полуживот е малко по-дълъг. Фармакокинетиката на lutropin alfa след единично и многократно приложение на Luveris е сравнима и степента на натрупване на lutropin alfa е минимална. Няма взаимодействие с follitropin alfa при едновременно прилагане.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Обширни токсикологични проучвания са правени с lutropin alfa при много видове животни. Включително и ежедневно лечение на плъхове и маймуни с lutropin alfa за срок от 3 месеца, което е постигнало познатите фармакологични и морфологични ефекти, свързани с LH. Не е била наблюдавана токсичност и при двата вида животни. Както се очаква от хетероложното протеиново естество на хормона, lutropin alfa е предизвикал появата на антитела, при експерименти с животни, които са намалили измерените серумни LH нива, но не са спряли напълно биологичното му действие. Не са наблюдавани симптоми на токсичност, дължащи се на развитието на антитела към lutropin alfa. Други проучвания показват, че lutropin alfa не е мутагенен.

При дози от 10 и повече IU/kg/ден, повтарящото се прилагане на lutropin alfa при бременни плъхове и зайци е причинил 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 продукта.

След интравенозно приложение на радиологично маркиран lutropin alfa при плъхове поемането от тъканите е било паралелно с плазмения профил на радиоактивност само със силен афинитет към яйчниците на бременни животни. Преминаването на радиоактивността в плода е било съвсем малко. При кърмещи плъхове, радиоактивността е била равна или по-висока от тази в плазмата. Поради хетероложното естество на протеина, лутропин алфа предизвиква умерени алергични реакции при морски свинчета, след интравенозно приложение. По същата причина е наблюдавана лека сенсibilизация след интрадермално приложение при морски свинчета.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Sucrose
Disodium phosphate dehydrate
Polisorbate 20
Phosphoric acid, concentrated
Sodium hydroxide
Nitrogen

Захароза
Динатриев фосфат дихидрат
Полисорбат 20
Фосфорна киселена, концентрирана
Натриев хидроксид
Азот



Разтворител:

Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Да не се смесва с други лекарствени продукти, освен описаните в т. 6.6.

6.3. Срок на годност

36 месеца

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C и в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Картонена кутия, съдържаща 1 флакон прах и 1 флакон разтворител;
Картонена кутия, съдържаща 1 флакон прах и 1 ампула разтворител;
Картонена кутия, съдържаща 3 флакона прах и 3 флакона разтворител;
Картонена кутия, съдържаща 3 флакона прах и 3 ампули разтворител;
Картонена кутия, съдържаща 10 флакона прах и 10 флакона разтворител;
Картонена кутия, съдържаща 10 флакон прах и 10 ампули разтворител;

Прахът е опакован в 3 ml флакони (тип I) от неутрално безцветно стъкло, 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.

6.6. Инструкции за употреба

Да се употреби 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 follitropin alfa и да се инжектира едновременно в една инжекция.

В такъв случай Luveris трябва първо да се разтвори, а след това да се използва като разтворител за праха на follitropin alfa.

За да се избегне инжектирането на големи обеми, един флакон Luveris може да се смеси с 1-2 ампули/флакона follitropin alfa 37.5 IU, 75 IU или 150 IU, в 1 ml разтворител.

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли, в съответствие с местните разпоредби.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба



SERONO EUROPE LIMITED
56 Marsh Wall
London E14 9TP
United Kingdom

8. Регистрационен номер
20020037

**9. Дата на първо разрешение/подновяване на разрешението за употреба
на лекарствения продукт**
08.01.2002 г.

10. Дата на актуализация на текста
Януари 2004 г.

