

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Luveris 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 75 I.E. Lutropin alfa (rekombinantes humanes luteinisierendes Hormon r-hLH). Lutropin alfa wird von gentechnisch modifizierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Beschreibung des Pulvers: Weiße, gefriergetrocknete Substanz
Beschreibung des Lösungsmittels: Klare, farblose Lösung

Der pH der rekonstituierten Lösung ist 7,5–8,5.

Andere Darreichungsformen als Ampullen sollten bei der Selbstanwendung durch den Patienten in Betracht gezogen werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Luveris wird zusammen mit follikelstimulierendem Hormon (FSH) zur Stimulation der Follikelreifung bei erwachsenen Frauen angewendet, die einen schweren Mangel an luteinisierendem Hormon (LH) und FSH aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Luveris muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Dosierung

Bei Frauen, die an LH- und FSH-Mangel leiden, ist das Ziel der Anwendung von Luveris zusammen mit FSH die Entwicklung eines einzelnen reifen Graaf'schen Follikels, aus dem nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) die Eizelle freigesetzt wird. Luveris muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit FSH injiziert werden. Da diese Patientinnen unter einer Amenorrhoe leiden und ihre endogene Östrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Luveris sollte gleichzeitig mit Folitropin alfa angewendet werden.

Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messungen des Östrogenspiegels beurteilt werden kann, angepasst werden. Üblicherweise wird die Therapie mit 75 I.E. Lutropin alfa (d. h. mit einer Durchstechflasche Luveris) und 75–150 I.E. FSH täglich begonnen.

In klinischen Studien wurde belegt, dass Luveris die Sensitivität der Ovarien auf Folitropin alfa erhöht. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung vorzugsweise in Intervallen von 7–14 Tagen und in Schritten von 37,5–75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24–48 Stunden nach der letzten Injektion von Luveris und FSH einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Alternativ kann eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpusluteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt keine relevanten Indikationen für eine Verwendung von Luveris bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Luveris bei älteren Patienten sind nicht erwiesen.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Luveris bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz sind nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevanten Indikationen für eine Verwendung von Luveris bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Luveris ist zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Die erste Injektion von Luveris muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Das Pulver sollte unmittelbar vor der Anwendung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden. Dieses Arzneimittel sollten nur solche Patienten selbst anwenden, die motiviert und entsprechend geschult sind und die jederzeit die Möglichkeit haben, ärztlichen Rat einzuholen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Luveris ist kontraindiziert bei Patientinnen mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, sofern sie nicht durch ein poly-

zystisches Ovarialsyndrom bedingt oder unbekannter Ursache sind

- gynäkologischen Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom

Luveris darf nicht angewendet werden, wenn eine Gegebenheit vorliegt, die eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie z. B.:

- primäre Ovarialinsuffizienz
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- fibröse Tumore der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt sein. Zusätzlich müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Porphyrie

Bei Patientinnen mit Porphyrie oder einer Familienanamnese von Porphyrie kann Luveris die Gefahr eines akuten Anfalls erhöhen. Eine Verschlechterung oder ein erstmaliges Auftreten dieses Leidens kann die Beendigung der Behandlung erforderlich machen.

Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Ein gewisses Ausmaß einer Vergrößerung der Ovarien ist eine erwartete Auswirkung einer kontrollierten ovariellen Stimulation. Diese tritt häufiger bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom auf und bildet sich gewöhnlich ohne Behandlung zurück.

Im Gegensatz zu der unproblematischen Vergrößerung der Ovarien ist OHSS eine Erkrankung, die sich in unterschiedlichen Schweregraden manifestieren kann. Sie umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualhormonspiegel im Serum und eine Zunahme der Gefäßpermeabilität, die zu einer Ansammlung von Flüssigkeit in Peritoneum, Pleurahöhle und in seltenen Fällen in der Perikardhöhle führen kann.

Ein leichtes OHSS kann Unterleibsschmerzen, abdominale Beschwerden und Distension oder vergrößerte Ovarien umfassen. Mittelschweres OHSS kann zusätzlich Übelkeit, Erbrechen, im Ultraschall erkennbaren Ascites oder eine deutliche Vergrößerung der Ovarien verursachen.

Ein schwerwiegendes OHSS umfasst darüber hinaus Symptome wie z. B. eine starke Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe oder Oligurie. Eine klinische Untersuchung kann Symptome wie z. B. Hypovolämie, Hämokonzentration, Elektrolyt-Ungleichgewichte, Ascites, Pleuraergüsse oder akute Lungenprobleme aufzeigen. In sehr seltenen Fällen kann ein schwerwiegendes OHSS durch Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, wie z. B. Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall oder Herzinfarkt, kompliziert werden.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von OHSS sind u. a. junges Lebensalter, geringe Körpermasse, polyzystisches Ovarialsyndrom, höhere Dosen exogener Gonadotropine, hohe absolute oder schnell ansteigende Östradiolspiegel im Serum und frühere OHSS-Episoden, eine hohe Anzahl sich in ART-Zyklen entwickelnder Ovarialfollikel und eine hohe Zahl von Oozyten.

Die Einhaltung der empfohlenen Dosierung von Luveris und FSH und des empfohlenen Behandlungsschemas kann die Gefahr einer ovariellen Überstimulation minimieren. Eine sonographische Überwachung der Stimulationszyklen sowie Messungen der Östradiolspiegel werden empfohlen, um Risikofaktoren frühzeitig zu identifizieren.

Es gibt Hinweise dafür, dass hCG bei der Auslösung von OHSS eine wichtige Rolle spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und länger andauernd sein kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Bei Auftreten von Symptomen einer ovariellen Überstimulation wird daher empfohlen, kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder Barrieremethoden zur Verhütung anzuwenden. Da sich ein OHSS schnell (innerhalb von 24 Stunden) oder über mehrere Tage zu einem ernststen medizinischen Notfall entwickeln kann, sollten die Patientinnen für mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe beobachtet werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS bildet sich gewöhnlich spontan zurück. Beim Auftreten eines schwerwiegenden OHSS wird empfohlen, die Behandlung mit Gonadotropin abzubrechen, falls dieses noch gegeben wird, und die Patientin in ein Krankenhaus einzuweisen und entsprechend zu behandeln.

Ovarialtorsion

Nach einer Behandlung mit anderen Gonadotropinen wurden Fälle von Ovarialtorsion berichtet. Diese können mit anderen Risikofaktoren, wie OHSS, Schwangerschaft, vorhergehende Abdominalchirurgie, Anamnese von Ovarialtorsion, zuvor oder derzeit vorliegende Ovarialzyste und polyzystisches Ovarialsyndrom, in Verbindung gebracht werden. Eine Schädigung der Eierstöcke aufgrund verminderter Blutzufuhr kann durch Frühdiagnose und sofortige Detorsion eingeschränkt werden.

Mehrlingsschwangerschaft

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften und -geburten im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Den Großteil der Mehrlingsschwangerschaften machen Zwillinge aus. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere höhergradige, können ein erhöhtes Risiko für die Mutter und ein erhöhtes Geburtsrisiko darstellen.

Um das Risiko einer höhergradigen Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird eine sorgfältige Überwachung der Ovarien empfohlen.

Bei Patientinnen, die sich ART-Verfahren (assistierte Reproduktionstechnik) unterzie-

hen, hängt das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft vorwiegend von der Anzahl der eingesetzten Embryos, deren Qualität und vom Alter der Patientin ab.

Schwangerschaftsverlust

Die Inzidenz eines Schwangerschaftsverlustes durch Fehlgeburt oder Abort ist bei Patientinnen höher, die sich einer Stimulation des Follikelwachstums zur Einleitung der Ovulation unterziehen, als nach einer natürlichen Empfängnis.

Eileiterschwangerschaft

Bei Frauen mit einer Tubenerkrankung in der Vorgeschichte besteht das Risiko einer Eileiterschwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft auf eine spontane Empfängnis oder Fertilitätsbehandlungen zurückzuführen ist. Die Prävalenz einer Eileiterschwangerschaft nach ART war Berichten zufolge höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Missbildungen

Die Prävalenz von Missbildungen nach Anwendung von ART kann etwas höher sein als nach einer spontanen Empfängnis. Dies könnte auf elterliche Faktoren (z. B. Alter der Mutter, Genetik), ART-Verfahren und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen sein.

Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen, die vor kurzem an einer thromboembolischen Erkrankung litten oder noch immer an einer solchen leiden, oder bei Frauen, die allgemein anerkannte Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse aufweisen, wie persönliche oder familiäre Vorgeschichte, Thrombophilie oder starke Fettleibigkeit (Körpermasseindex > 30 kg/m²), kann die Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko einer Verschlimmerung oder eines Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Frauen müssen die Vorteile einer Verabreichung von Gonadotropin gegen die Risiken abgewogen werden. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Schwangerschaft selbst, ebenso wie ein OHSS, mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse verbunden ist.

Tumoren der Geschlechtsorgane

Es liegen Berichte sowohl über gut- als auch bösartige Ovarial- und andere Tumoren der Geschlechtsorgane bei Frauen vor, die sich mehrfachen Infertilitätsbehandlungen unterzogen haben. Es steht noch nicht fest, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei unfruchtbaren Frauen erhöht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Luveris darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze verabreicht werden, ausgenommen zusammen mit Follitropin alfa, für das in Studien nachgewiesen wurde, dass die Aktivität und die Stabilität sowie die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Wirkstoffs durch die gleichzeitige Anwendung nicht signifikant verändert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es besteht keine Indikation für eine Anwendung von Luveris während der Schwangerschaft.

Daten von einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften zeigen keine nachteiligen Auswirkungen von Gonadotropinen auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung nach einer kontrollierten Stimulation der Ovarien. In Tierstudien wurde keine teratogene Wirkung von Luveris beobachtet. Die klinischen Daten reichen nicht aus, um bei einer Exposition während der Schwangerschaft eine teratogene Wirkung von Luveris auszuschließen.

Stillzeit

Luveris darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Luveris ist zur Stimulation der Follikelreifung zusammen mit FSH angezeigt (siehe Abschnitt 4.1).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Luveris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Luveris wird zur Stimulation der Follikelreifung zusammen mit Follitropin alfa verwendet. In diesem Zusammenhang ist es schwierig, Nebenwirkungen eindeutig einer der beteiligten Substanzen zuzuordnen.

In einer klinischen Studie wurden schwache bzw. mäßige Reaktionen an der Injektionsstelle (Bluterguss, Schmerzen, Rötung, Jucken oder Schwellung) bei 7,4 % bzw. 0,9 % der Injektionen berichtet.

Es wurden keine schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Über ein ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS) wurde bei weniger als 6 % der mit Luveris behandelten Patientinnen berichtet. Es wurde kein schwerwiegendes OHSS beobachtet (Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen wurden adnexale Torsion (eine Komplikation der Ovarvergrößerung) und Hämoperitoneum mit einer Behandlung mit humanen menopausalen Gonadotropinen in Verbindung gebracht. Auch wenn derartige Nebenwirkungen nicht beobachtet wurden, besteht die Möglichkeit, dass diese auch bei Luveris auftreten könnten.

Ektope Schwangerschaften können insbesondere bei Frauen mit vorhergehenden tubaren Störungen vorkommen.

Übersicht der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen gelten für die nachfolgend verwendete Terminologie im Zusammenhang mit der Häufigkeit von Nebenwirkungen:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten

($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen können nach der Verabreichung von Luveris auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und anaphylaktischem Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Thromboembolismus, üblicherweise im Zusammenhang mit einem schwerwiegenden OHSS

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Unterleibsschmerzen, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich damit verbundener Symptomatik), Ovarialzyste, Brustschmerzen, Beckenschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Erythem, Hämatom, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Luveris sind nicht bekannt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass es zum Auftreten eines OHSS kommen kann, welches unter Abschnitt 4.4 näher beschrieben ist.

Einzelne Dosen bis zu 40.000 I.E. Lutropin alfa, die gesunden Probandinnen verabreicht wurden, wurden gut toleriert, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten.

Behandlung

Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03G A07.

Lutropin alfa ist ein rekombinantes humanes luteinisierendes Hormon (r-hLH), ein Glykoprotein, das sich aus nicht kovalent gebundenen α - und β -Untereinheiten zusammensetzt. Luteinisierendes Hormon (LH) bindet in ovariellen Thekazellen (und Granulosazellen) und testikulären Leydig-Zellen an einen Rezeptor, der mit humanem Choriongonadotropin (hCG) geteilt wird. Dieser LH/CG-Transmembranrezeptor gehört zur übergeordneten Familie der an G-Protein gebundenen Rezeptoren; speziell weist er eine große extra-zelluläre Domäne auf. *In vitro* liegt die Bindungsaffinität von rekombinantem hLH zum LH/CG-Rezeptor in Leydig-Tumorzellen (MA-10) zwischen der von hCG und der von hypophysärem hLH, aber in der gleichen Größenordnung.

Während der folliculären Phase in den Ovarien stimuliert LH die Thekazellen zur Sekretion von Androgenen. Die Androgene werden vom Enzym Aromatase in den Granulosazellen als Substrat genutzt, um daraus Östradiol zu produzieren, welches das durch FSH induzierte Follikelwachstum unterstützt. In der Mitte eines Zyklus lösen hohe LH-Spiegel die Bildung des Corpus luteum und die Ovulation aus. Nach der Ovulation stimuliert LH die Progesteronproduktion im Corpus luteum durch Erhöhung der Umwandlungsrate von Cholesterin in Pregnenolon.

Bei der Stimulation der Follikelreifung in anovulatorischen Frauen, die an LH- und FSH-Mangel leiden, ist der primäre Effekt, der aus der Verabreichung von Lutropin alfa resultiert, die Erhöhung der Östradiolsekretion in den Follikeln, deren Wachstum durch FSH stimuliert wird.

In klinischen Studien wurden die Patientinnen durch endogene LH-Serumspiegel von $< 1,2$ I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

In diesen Studien lag die Ovulationsrate bei 70–75 % pro Zyklus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Lutropin alfa wurde an hypophysär desensibilisierten Probandinnen bei Dosen von 75 I.E. bis zu 40.000 I.E. untersucht. Das pharmakokinetische Profil von Lutropin alfa ist ähnlich dem von aus Urin gewonnenem hLH.

Resorption

Nach subkutaner Verabreichung beträgt die absolute Bioverträglichkeit etwa 60 %.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird Lutropin alfa mit einer initialen Halbwertszeit von ungefähr einer Stunde rasch verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt etwa 10–14 l. Die mittlere Verweildauer beträgt ungefähr 5 Stunden.

Lutropin alfa weist eine lineare Pharmakokinetik auf, wie durch die Fläche unter der Kurve (AUC, *area under the curve*) ermittelt wurde, welche der verabreichten Dosis direkt proportional ist. Die Pharmakokinetik von Lutropin alfa nach einmaliger Gabe ist

mit der nach wiederholter Gabe vergleichbar, und die Akkumulationsrate von Lutropin alfa ist minimal. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Folllotropin alfa gibt es keine pharmakokinetische Wechselwirkung.

Elimination

Nach subkutaner Verabreichung von Luveris wird Lutropin alfa mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 10–12 Stunden ausgeschieden. Nach subkutaner Verabreichung ist die terminale Halbwertszeit leicht verlängert. Die Gesamtclearance beträgt etwa 2 l/h, und weniger als 5 % der Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie von der heterologen Proteinnatur des Hormons zu erwarten, löste Lutropin alfa nach einer Weile eine Antikörperreaktion bei den Versuchstieren aus, was die messbaren LH-Serumwerte verringerte, aber seine biologische Aktivität nicht völlig unterband. Es wurden keine Anzeichen für Toxizität aufgrund der Bildung von Antikörpern auf Lutropin alfa festgestellt.

Ab Dosen von 10 I.E./kg/Tag und höher führte die wiederholte Gabe von Lutropin alfa an trächtige Ratten und Kaninchen zur Verschlechterung der Reproduktionsfähigkeit, einschließlich der Resorption von Feten und reduzierter Gewichtszunahme der Muttertiere. Es wurde jedoch in keinem der beiden Tiermodelle eine arzneimittelabhängige Teratogenese beobachtet.

In weiteren Studien wurde gezeigt, dass Lutropin alfa nicht mutagen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Sucrose
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Polysorbat 20
Phosphorsäure 85 % (zum Einstellen des pH)
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH)
Racemisches L-Methionin
Stickstoff

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit Folllotropin alfa, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt in derselben Spritze verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver befindet sich in 3-ml-Durchstechflaschen aus neutralem, farblosem Glas (Typ I). Die Durchstechflaschen sind mit Brombutylstopfen verschlossen, die mit einem Aluminiumring und einem abtrennbaren Schnappdeckel versiegelt sind. Das Lösungsmittel befindet sich entweder in 2-ml- oder 3-ml-Durchstechflaschen aus neutralem, farblosem Glas (Typ I) mit einem teflonbeschichteten Gummistopfen oder in 2-ml-Ampullen aus neutralem, farblosem Glas (Typ I).

Packungen mit 1, 3 oder 10 Durchstechflaschen, denen jeweils die entsprechende Anzahl Durchstechflaschen mit Lösungsmittel oder Lösungsmittelampullen beigelegt ist. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Öffnen und Rekonstitution zur sofortigen Anwendung und zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Das Pulver muss vor der Anwendung durch behutsames Umschwenken mit dem Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Die rekonstituierte Lösung darf nicht verabreicht werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Luveris kann mit Follitropin alfa gemischt werden und zusammen mit Follitropin alfa in einer einzigen Injektion verabreicht werden.

In diesem Fall muss Luveris zuerst rekonstituiert werden und mit der so entstandenen Lösung dann die Rekonstitution des Pulvers mit Follitropin alfa erfolgen.

Um die Injektion großer Volumina zu vermeiden, kann eine Durchstechflasche Luveris zusammen mit einer oder zwei Ampulle(n)/Durchstechflasche(n) Follitropin alfa 37,5 I.E., 75 I.E. oder 150 I.E. in 1 ml Lösungsmittel aufgelöst werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/155/001
(1 Durchstechflasche/1 Ampulle)
EU/1/00/155/002
(3 Durchstechflaschen/3 Ampullen)
EU/1/00/155/003
(10 Durchstechflaschen/10 Ampullen)
EU/1/00/155/004
(1 Durchstechflasche/1 Durchstechflasche)
EU/1/00/155/005
(3 Durchstechflaschen/3 Durchstechflaschen)
EU/1/00/155/006
(10 Durchstechflaschen/10 Durchstechflaschen)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. November 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt