

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Luveris 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 75 UI de lutropina alfa*

* hormona luteinizante humana recombinante (r-hLH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para inyectable).

Aspecto del polvo: pastilla liofilizada blanca

Aspecto del disolvente: solución límpida, incolora

El pH de la solución reconstituida es 7,5 a 8,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Luveris, asociado a un preparado de hormona foliculoestimulante (FSH), está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres adultas con déficit grave de hormona luteinizante (LH) y FSH.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Luveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Posología

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con Luveris asociado a FSH es fomentar el desarrollo folicular, seguido de la maduración final, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Luveris debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con FSH. Si la paciente es amenorreica y tiene una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Luveris debe administrarse de forma concomitante con folitropina alfa.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa (es decir, un vial de Luveris) por día y 75 a 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Los ensayos clínicos han demostrado que Luveris aumenta la sensibilidad ovárica a la folitropina alfa. Si se considera adecuado aumentar la dosis de FSH, se debe hacer preferentemente a intervalos de 7 a 14 días y preferentemente con incrementos de 37,5 a 75 UI.

Puede ser aceptable que la duración de la estimulación en un ciclo determinado se prolongue hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de Luveris y de FSH. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio del médico en función del caso clínico.

Puede ser preciso el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El uso de Luveris en pacientes de edad avanzada no es apropiado. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Luveris en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de Luveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de Luveris en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

Luveris se administra por vía subcutánea. La primera inyección de Luveris debe administrarse bajo supervisión médica directa. El polvo debe ser reconstituido justo antes de usarlo con el disolvente suministrado. La autoadministración de este medicamento sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente motivadas y entrenadas para ello, con acceso al consejo de un profesional.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Luveris está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- tumores del hipotálamo o de la hipófisis
- aumento del tamaño de los ovarios o presencia de quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido
- hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- carcinoma ovárico, uterino o de mama

Luveris no se debe utilizar cuando exista un trastorno que imposibilite un embarazo normal, como:

- insuficiencia ovárica primaria
- malformaciones de los órganos sexuales que imposibilitan un embarazo
- fibromiomas uterinos que imposibilitan un embarazo

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. Además, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Porfiria

En pacientes con porfiria o antecedentes de porfiria, Luveris puede aumentar el riesgo de un ataque agudo. Si se produce un empeoramiento de esta afección o si ésta se manifiesta por primera vez, puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Uno de los posibles efectos de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de aumento de tamaño de los ovarios. Se suele presentar con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y por lo general remite sin tratamiento.

A diferencia de un aumento de tamaño de los ovarios sin complicaciones, el SHO es una afección que se manifiesta con grados crecientes de gravedad. Comprende un notable aumento de tamaño de los ovarios, una gran cantidad en suero de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede provocar una acumulación de líquido en las cavidades peritoneal, pleural y, en raras ocasiones, pericárdica.

Entre las manifestaciones leves del SHO se pueden citar dolor abdominal, molestias abdominales y distensión o aumento de tamaño de los ovarios. Un SHO moderado puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, hallazgo de ascitis en ecografías o aumento notable de tamaño de los ovarios.

Un SHO grave adicionalmente incluye síntomas como un gran aumento del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. En una exploración clínica se pueden hallar signos tales como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios electrolíticos, ascitis, derrames pleurales o dificultad respiratoria aguda. En casos muy raros, el SHO grave puede complicarse con torsión ovárica o episodios tromboembólicos como pueden ser embolia pulmonar, ictus isquémico o infarto de miocardio.

Entre los factores de riesgo independientes de aparición de SHO se pueden citar edad joven, masa corporal escasa, síndrome del ovario poliquístico, dosis elevadas de gonadotropinas exógenas, niveles absolutos elevados o en rápido ascenso de estradiol sérico y episodios anteriores de SHO, gran número de folículos ováricos en desarrollo y gran número de ovocitos recuperados en los ciclos de técnicas de reproducción asistida (TRA).

El riesgo de hiperestimulación ovárica puede minimizarse utilizando la posología y el esquema posológico de Luveris y FSH recomendados. También se recomienda monitorizar cuidadosamente los ciclos de estimulación por medio de ecografías así como también los niveles de estradiol para así identificar precozmente cualquier factor de riesgo.

Se han encontrado indicios de que la hCG desempeña un papel fundamental en desencadenar el SHO y en que el síndrome puede ser más grave y tener una duración mayor si se produce un embarazo. Por tanto, en caso de que se manifiesten signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Dado que el SHO puede evolucionar con gran rapidez (en 24 horas) o a lo largo de varios días hasta convertirse en una situación médica grave, las pacientes deberán estar sometidas a seguimiento durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

El SHO leve o moderado remite por lo general de modo espontáneo. En caso de SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas (si en ese momento se está administrando) y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento apropiado.

Torsión ovárica

Se han comunicado casos de torsión ovárica después del tratamiento con otras gonadotropinas. Este hecho puede estar asociado con otros factores de riesgo, tales como SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica, quistes ováricos anteriores o actuales y síndrome del ovario poliquístico. Se pueden limitar los daños al ovario como consecuencia de la reducción del suministro de sangre mediante un diagnóstico precoz y una intervención médico-quirúrgica inmediata.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo y nacimiento múltiple es más elevada que en el caso de concepción natural. La mayor parte de los embarazos múltiples son gemelares. Los embarazos múltiples, en especial aquéllos con un número elevado de fetos, conllevan un riesgo mayor de que el desenlace clínico materno y perinatal sea adverso.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda monitorizar cuidadosamente la respuesta ovárica. En pacientes sometidas a TRA el riesgo de embarazo múltiple está asociado principalmente al número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo por aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para inducción de la ovulación o practicar TRA que con la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de embarazo ectópico, independientemente de que el embarazo se consiga mediante concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia de embarazo ectópico tras practicar TRA es superior a la de la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras el uso de TRA puede ser ligeramente superior que tras embarazos espontáneos. Ello podría deberse a factores relacionados con los progenitores (por ejemplo, edad de la madre, genética), intervenciones relacionadas con TRA y embarazos múltiples.

Episodios tromboembólicos

En mujeres que hayan sufrido recientemente o estén sufriendo una afección tromboembólica o en mujeres con factores de riesgo de tromboembolia generalmente reconocidos, como antecedentes personales o familiares, trombofilia u obesidad grave (índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$), el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de episodios. En estas mujeres, deben sopesarse los beneficios y los riesgos de la administración de gonadotropinas. No obstante, conviene señalar que el embarazo en sí mismo, así como el SHO, también entraña un mayor riesgo de tromboembolia.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han notificado neoplasias de ovario y de otras partes del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido diversas pautas de tratamiento para la infertilidad. Aún está por determinar si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres no fértiles.

Contenido de sodio

Luveris contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Luveris no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma inyección, excepto con folitropina alfa, ya que los estudios correspondientes han demostrado que la co-administración de ambos medicamentos no altera significativamente la actividad, estabilidad, ni las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de los principios activos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay indicaciones de uso de Luveris durante el embarazo.

Los datos de un número limitado de embarazos expuestos indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas durante el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal tras una estimulación ovárica controlada. No se han observado efectos teratógenos de Luveris en estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes como para descartar que Luveris tenga efectos teratógenos.

Lactancia

Luveris no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Luveris está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en asociación con FSH (ver sección 4.1).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Luveris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Luveris se utiliza para estimular el desarrollo folicular en asociación con folitropina alfa. En este contexto, es difícil atribuir las reacciones adversas a una u otra de las sustancias utilizadas.

En un ensayo clínico, se observaron reacciones en el lugar de inyección (hematomas, dolor, enrojecimiento, picor o tumefacción) leves y moderadas en el 7,4% y 0,9% de las inyecciones, respectivamente. No se comunicaron reacciones graves en el lugar de inyección.

En menos del 6% de las pacientes tratadas con Luveris se observó un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). No fue notificado ningún caso de SHO grave (ver sección 4.4).

En raros casos, se han observado torsión de los anejos (una complicación del aumento de tamaño de los ovarios) y hemoperitoneo, asociados al tratamiento con gonadotropina menopáusica humana. Aunque estas reacciones adversas no se observaron con Luveris, es posible que también puedan ocurrir.

Puede producirse embarazo ectópico, especialmente en mujeres con historia de enfermedad tubárica previa.

Lista de reacciones adversas

Para la terminología de frecuencia de las reacciones adversas se utilizarán las siguientes definiciones de aquí en adelante: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Pueden observarse las siguientes reacciones adversas tras la administración de Luveris.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: tromboembolismo, asociado por lo general a SHO grave

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: SHO leve o moderado (incluidos los síntomas asociados), quiste ovárico, dolor de mama, dolor pélvico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: reacción en el lugar de inyección (p. ej., dolor, eritema, hematoma, inflamación y/o irritación en el lugar de inyección)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los efectos de una sobredosis de Luveris son desconocidos. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un SHO (ver sección 4.4).

Se han administrado dosis únicas de hasta 40 000 UI de lutropina alfa en voluntarias sanas sin que se observaran reacciones adversas graves y con una buena tolerancia.

Atención terapéutica

El tratamiento irá dirigido a los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas, código ATC: G03G A07.

Mecanismo de acción

La hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) se segregan en la hipófisis anterior en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y desempeñan un papel complementario en el desarrollo folicular y la ovulación. En las células de la teca, la LH estimula la secreción de andrógenos, que se transfieren a las células de la granulosa para convertirse en estradiol (E2) por medio de la aromatasas. En las células de la granulosa, la FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la acción de la LH está implicada en el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la maduración.

Efectos farmacodinámicos

El principal efecto debido a la administración de r-hLH es un aumento relacionado con la dosis de la secreción de E2, que potencia el efecto de la administración de FSH sobre el crecimiento folicular.

Eficacia clínica

En los ensayos clínicos, las pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. En estos ensayos clínicos la tasa de ovulación por ciclo fue del 70 al 75%. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En un ensayo clínico en mujeres con hipogonadismo hipogonadotropo y un nivel sérico de LH endógena menor de 1,2 UI/l se investigó la dosis adecuada de r-hLH. Una dosis de 75 UI de r-hLH administrada diariamente (en combinación con 150 UI de r-hFSH) resultó adecuada para el desarrollo folicular y la producción de estrógenos. Una dosis de 25 UI de r-hLH administrada diariamente (en combinación con 150 UI de r-hFSH) originó un desarrollo folicular insuficiente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la lutropina alfa se ha estudiado en mujeres voluntarias sometidas a desensibilización hipofisaria, que recibieron dosis desde 75 UI hasta 40 000 UI. El perfil farmacocinético de la lutropina alfa es similar al de la LH endógena.

No existe interacción farmacocinética con la folitropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Distribución

Tras la administración intravenosa, la lutropina alfa se distribuye rápidamente, con una semivida de distribución de aproximadamente una hora y se elimina del organismo con una semivida de eliminación de unas 9 a 11 horas. El volumen de distribución en estado estacionario se encuentra en un intervalo de 5 a 14 l. La farmacocinética de la lutropina alfa es lineal, ya que el área bajo la curva (AUC) es directamente proporcional a la dosis administrada.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es del 56% y la semivida de eliminación aparente se encuentra en un intervalo de 8 a 21 horas. Se demostró la proporcionalidad con respecto a la dosis tras la administración subcutánea de hasta 450 UI. Tras la administración única y repetida de Luveris, la farmacocinética de la lutropina alfa es comparable y su tasa de acumulación es mínima.

Eliminación

El aclaramiento total del organismo es de alrededor de 1,8 l/h y menos del 5% de la dosis se excreta en la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Como era de esperar por la naturaleza proteica heteróloga de la hormona, la lutropina alfa estimuló en los animales experimentales, al cabo de cierto tiempo, la producción de anticuerpos que redujeron los niveles de LH detectados en suero, pero no impidieron totalmente su acción biológica. No se observaron signos de toxicidad debida al desarrollo de anticuerpos frente a la lutropina alfa.

La administración repetida de dosis de 10 UI/kg/día y superiores de lutropina alfa en ratas y conejas preñadas provocó una alteración de la función reproductora, incluyendo la reabsorción de algunos fetos y una disminución en la ganancia de peso de las madres. Sin embargo, no se observó teratogénesis relacionada con el fármaco en ningún modelo animal.

Otros estudios han mostrado que la lutropina alfa no es mutagénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sacarosa
Fosfato disódico dihidrato
Fosfato monosódico monohidrato
Polisorbato 20
Acido fosfórico, concentrado (para ajuste del pH)
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)
L-metionina
Nitrógeno

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El polvo se envasa en viales de vidrio neutro, incoloro (tipo I) de 3 ml. Los viales se cierran con tapones de bromobutilo, protegidos por anillos de aluminio y cápsulas de cierre flip-off. El disolvente se envasa en viales de vidrio neutro incoloro (tipo I) de 2 ó 3 ml con tapones de goma recubiertos de teflón.

Cajas que contienen 1, 3 ó 10 viales, con el número correspondiente de viales de disolvente.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para uso único e inmediato tras la primera apertura y reconstitución.
El polvo debe reconstituirse con el disolvente antes de su utilización, mediante rotación suave.
La solución reconstituida no debe administrarse si contiene partículas o no es límpida.

Luveris puede mezclarse con folitropina alfa y co-administrarse en una misma inyección.

En este caso, Luveris debe reconstituirse primero y luego utilizarse para reconstituir el polvo de folitropina alfa.

Para evitar la inyección de grandes volúmenes, un vial de Luveris puede reconstituirse junto con un o dos vial(es) de folitropina alfa de 75 UI en 1 ml de disolvente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29/noviembre/2000
Fecha de la última renovación: 24/enero/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Suiza

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

LUVERIS 75 UI, VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Luveris 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable
lutropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene lutropina alfa, 75 UI.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Demás componentes: polisorbato 20, sacarosa, fosfato monosódico monohidrato, fosfato disódico dihidrato, ácido fosfórico concentrado, hidróxido sódico, L-metionina y nitrógeno.

Un vial de disolvente contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables.
(EU/1/00/155/004-006)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para solución inyectable / 1 vial de disolvente
3 viales de polvo para solución inyectable / 3 viales de disolvente
10 viales de polvo para solución inyectable / 10 viales de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/155/004 (1 vial / 1 vial)
EU/1/00/155/005 (3 viales / 3 viales)
EU/1/00/155/006 (10 viales / 10 viales)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lote de disolvente

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACION EN BRAILLE**

luveris 75 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

LUVERIS 75 UI, VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Luveris 75 UI polvo para inyectable
lutropina alfa
Vía subcutánea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

75 UI

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

LUVERIS 75 UI, VIALES DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Luveris
agua para preparaciones inyectables
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario
Disolvente en viales

Luveris 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable
lutropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Luveris y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Luveris
3. Cómo usar Luveris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Luveris
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Luveris y para qué se utiliza

Qué es Luveris

Luveris es un medicamento que contiene lutropina alfa, una Hormona Luteinizante recombinante (LH), que es esencialmente similar a la hormona que se encuentra de forma natural en los humanos, pero que se obtiene mediante biotecnología. Pertenece a la familia de hormonas llamadas gonadotropinas, que intervienen en el control normal de la reproducción.

Para qué se utiliza Luveris

Luveris se recomienda para el tratamiento de mujeres adultas que producen unas cantidades muy pequeñas de algunas hormonas implicadas en el ciclo reproductivo natural. El medicamento se utiliza junto con otra hormona llamada hormona foliculoestimulante (FSH) para provocar el desarrollo de los folículos, que son las estructuras del ovario donde maduran los huevos (óvulos). Este tratamiento se sigue de la administración de una dosis única de Gonadotropina Coriónica humana (hCG), que provoca la liberación de un óvulo desde el folículo (ovulación).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Luveris

No use Luveris

- si es alérgica a las gonadotropinas (como la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante o la gonadotropina coriónica humana) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece cáncer de ovario, de útero o de mama.
- si le han diagnosticado un tumor cerebral.
- si tiene un aumento de tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
- si tiene hemorragias vaginales inexplicadas.

No utilice Luveris si presenta alguno de los factores anteriores. Si no está segura, hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Luveris.

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse tanto su fertilidad como la de su pareja.

Es recomendable que no use Luveris en caso de presentar un cuadro clínico que imposibilite un embarazo normal, como sería la situación en la que los ovarios no funcionan correctamente debido a una enfermedad denominada insuficiencia ovárica primaria o malformaciones de los órganos sexuales.

Porfiria

Antes de iniciar el tratamiento informe a su médico si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad de descomponer las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento estimula los ovarios. Esto aumenta el riesgo de que presente síndrome de hiperestimulación ovárica o SHO. Este síndrome se produce cuando sus folículos se desarrollan en exceso y se convierten en quistes de gran tamaño. Si sufre dolor abdominal, aumenta de peso en muy poco tiempo, tiene náuseas o vómitos o tiene dificultades para respirar, consulte de inmediato con su médico, quien puede indicarle que deje de usar este medicamento (ver sección 4 bajo “Efectos adversos graves”).

Si no está ovulando y se respetan la dosis y las pautas posológicas recomendadas, es menos probable que sufra SHO. El tratamiento con Luveris raramente da lugar a un SHO grave. Esto resulta más probable si también se administra el medicamento utilizado para inducir la maduración folicular final (que contiene Gonadotropina Coriónica humana, hCG). Ver sección 3 bajo “Qué cantidad se debe usar” para más datos. En caso de desarrollar un SHO, su médico puede no administrarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o bien que utilice anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días.

Su médico asegurará un control cuidadoso de la respuesta ovárica, mediante ecografías y análisis de sangre, antes y durante el tratamiento.

Embarazo múltiple

Al usar Luveris existe un riesgo mayor de que conciba más de un bebé a la vez (“embarazo múltiple”, mayoritariamente gemelos) que si hubiera concebido de forma natural. Un embarazo múltiple puede conllevar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Puede reducir el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de Luveris en los momentos indicados. Al someterse a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de tener un embarazo múltiple va asociado a su edad, la calidad y el número de óvulos fertilizados o a los embriones que se le implanten.

Aborto espontáneo

Al someterse a técnicas de reproducción asistida o a estimulación ovárica para producir óvulos, es más probable que se produzca un aborto espontáneo que en el promedio de las mujeres.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad de las trompas de Falopio tienen riesgo de embarazo ectópico (embarazo en el que el embrión se implanta fuera del útero), independientemente de si el embarazo se consigue mediante concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Consulte a su médico antes de empezar a usar Luveris si usted o algún familiar han tenido alguna vez coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o un ataque al corazón o un ictus. Puede correr un riesgo mayor de coágulos sanguíneos graves o de que coágulos existentes se agraven al recibir tratamiento con Luveris.

Tumores de los órganos sexuales

Se han comunicado tumores en los ovarios y en otros órganos sexuales, tanto benignos como malignos, en mujeres que han recibido diversos tratamientos farmacológicos para la infertilidad.

Defectos congénitos

Los defectos congénitos tras la aplicación de técnicas de reproducción asistida pueden ser ligeramente mayores que tras embarazos espontáneos. Ello podría deberse a diferencias relacionadas con los progenitores, como la edad de la madre y los antecedentes genéticos, intervenciones relacionadas con técnicas de reproducción asistida y embarazo múltiple.

Niños y adolescentes

Luveris no está indicado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Luveris

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No utilice Luveris mezclado con otros medicamentos en la misma inyección, excepto la folitropina alfa, si su médico la prescribe.

Embarazo y lactancia

No utilice Luveris si está embarazada o en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Luveris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Luveris contiene sodio

Luveris contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Luveris

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Uso de este medicamento

Su médico decidirá la dosis y pauta de administración más apropiadas para usted a lo largo del tratamiento.

Qué cantidad se debe usar

Luveris suele usarse diariamente, durante un máximo de tres semanas, de forma simultánea con las inyecciones de FSH.

- **La dosis inicial habitual** es de 75 UI (1 vial) de Luveris junto con 75 UI ó 150 UI de FSH.
- **En función de la respuesta**, su médico puede incrementar la dosis de FSH, preferentemente con aumentos de 37,5 a 75 UI cada 7-14 días.

Su médico puede decidir prolongar el tratamiento hasta 5 semanas.

Cuando se haya obtenido la respuesta deseada, debe ponerse una única inyección de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de Luveris y de FSH. Se recomienda que realice usted el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Como alternativa, también puede realizarse inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio de su médico.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG (ver sección 4 bajo “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le recetará una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

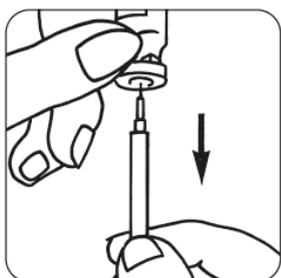
Forma de administración

Luveris debe administrarse por vía subcutánea, es decir, poniendo la inyección justo debajo de la piel. Cada vial es para un solo uso.

Si se administra Luveris usted misma, lea con detenimiento las siguientes instrucciones:

- Lávese las manos. Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
- Reúna todo lo que vaya a necesitar. Busque un lugar limpio y prepárelo todo:
 - un vial de Luveris,
 - un vial de disolvente,
 - dos torundas de algodón empapadas en alcohol,
 - una jeringa,
 - una aguja de reconstitución para disolver el polvo con el disolvente,
 - una aguja fina para la inyección subcutánea,
 - un recipiente para objetos cortantes para desechar de forma segura los envases de vidrio y las agujas.

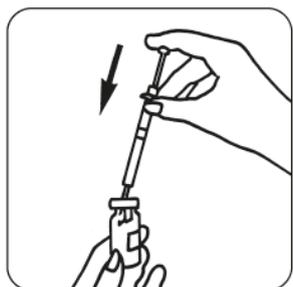
- Quite la cápsula de cierre protectora del **vial de disolvente**: Coloque la **aguja de reconstitución**



en la jeringa e introduzca algo de aire en la jeringa tirando del émbolo aproximadamente hasta la marca de 1 ml. A continuación, introduzca la aguja en el vial, empuje el émbolo para expulsar el aire, coloque el vial boca abajo y extraiga suavemente todo el disolvente.

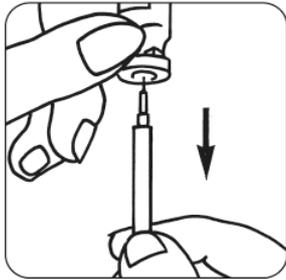
Ponga la jeringa con cuidado sobre la mesa, procurando no tocar la aguja.

- Prepare la solución para inyección: Retire la cápsula de cierre protectora del **vial que contiene**



el polvo de Luveris, coja su jeringa e inyecte lentamente el disolvente en el vial de Luveris. Muévelo suavemente sin retirar la jeringa. **No lo agite.**

- Una vez que el polvo se haya disuelto (lo que suele ocurrir inmediatamente), compruebe que la

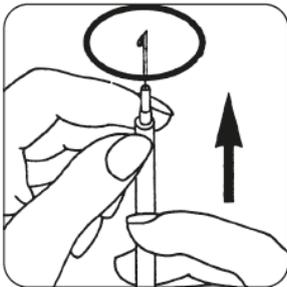


solución obtenida es límpida y no contiene ninguna partícula. Ponga el vial boca abajo y extraiga suavemente la solución en la jeringa.

Usted también puede mezclar Luveris y folitropina alfa, como alternativa a inyectar cada producto por separado. Después de disolver el polvo de Luveris, cargue la solución en la jeringa y vuelva a inyectarla en el envase que contenga el polvo de folitropina alfa. Una vez que se haya disuelto el polvo, extraiga la solución con la jeringa. Compruebe si existen partículas, como se indica más arriba, y no utilice la solución si no es límpida.

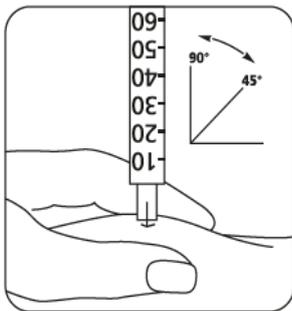
Se pueden disolver hasta 3 envases de polvo en 1 ml de disolvente.

- Cambie la aguja colocando la **aguja fina** y elimine las posibles burbujas de aire: Si ve alguna



burbuja de aire en la jeringa, tome ésta con la aguja hacia arriba y dé golpecitos en la jeringa hasta que el aire se reúna en la parte superior. Empuje el émbolo suavemente hasta que desaparezcan las burbujas de aire.

- Inyecte la solución inmediatamente: Su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe



poner la inyección (p. ej., vientre, parte delantera del muslo). Limpie la zona elegida con un algodón embebido de alcohol. Pellizque energicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos. Inyecte bajo la piel, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Introduzca la solución presionando suavemente sobre el émbolo. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución. Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel con un algodón embebido de alcohol realizando un movimiento circular.

- Deseche todo el material utilizado: Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente todas las agujas y envases de vidrio vacíos en el recipiente para objetos cortantes que se suministra. Debe desecharse cualquier porción de la solución no utilizada.

Si usa más Luveris del que debe

Los efectos de una sobredosis de Luveris son desconocidos; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4). Sin embargo, esto sólo ocurrirá si se administra hCG (ver sección 2 bajo “Advertencias y precauciones”).

Si olvidó usar Luveris

No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Póngase en contacto con su médico de inmediato si advierte cualquiera de los efectos adversos enumerados a continuación. El médico podría indicarle que dejara de usar Luveris.

Reacción alérgica

Las reacciones alérgicas tales como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas e inflamación de la cara con dificultad para respirar pueden ser graves en ciertos casos. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

- El dolor en la región inferior del abdomen acompañado de náuseas o vómitos pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Los ovarios pueden haber reaccionado de forma excesiva al tratamiento y pueden haber formado grandes bolsas de líquido o quistes (ver sección 2 bajo “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO”). Este efecto adverso es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas). Si ocurre esto, su médico tendrá que examinarla lo antes posible.
- En casos muy raros se dan complicaciones graves de coagulación sanguínea (episodios tromboembólicos), por lo general con SHO grave. Esto puede causar dolor en el pecho, falta de aliento, ictus o ataque al corazón (ver sección 2 bajo “Problemas de coagulación de la sangre”).

Otros efectos secundarios frecuentes

- Dolor de cabeza
- Náuseas, vómitos, diarrea, molestias abdominales o dolor abdominal
- Bolsas de líquido en los ovarios (quistes ováricos), dolor en el pecho y dolor pélvico
- Reacciones locales en el lugar de inyección, como son dolor, picor, hematomas, inflamación o irritación

No se ha comunicado ningún caso de torsión del ovario ni hemorragias en el abdomen tras el tratamiento con Luveris; sin embargo, se han comunicado casos raros tras el tratamiento con gonadotropina menopáusica humana (hMG), un medicamento obtenido a partir de la orina, que también contiene LH.

Puede producirse embarazo ectópico (implantación del embrión fuera del útero), especialmente en mujeres con antecedentes de enfermedades de las trompas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Luveris

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en los viales después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro, tales como decoloración del polvo o daño del envase.

El medicamento debe administrarse inmediatamente después de disolver el polvo.

La solución no debe administrarse si contiene partículas o no es límpida.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Luveris

- El principio activo es lutropina alfa. Un vial de polvo inyectable contiene 75 UI (Unidades Internacionales).
- La lutropina alfa es Hormona Luteinizante humana recombinante, r-hLH, producida mediante tecnología de ADN recombinante.
- Los demás componentes del polvo son polisorbato 20, sacarosa, fosfato monosódico monohidrato, fosfato disódico dihidrato, ácido fosfórico concentrado, hidróxido sódico, L-metionina y nitrógeno.
- El disolvente es agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Luveris se presenta como un polvo y disolvente para solución inyectable.
- Cada vial de polvo contiene 75 UI de lutropina alfa y cada vial de disolvente contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Luveris se presenta en cajas que contienen 1, 3 ó 10 viales de polvo junto con el mismo número de viales de disolvente.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.