

Fiyat ve Detaylar: <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/198/luveris-75-iu-1-flakon>

ATC Kodu: <https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/G03GA07>

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Luveris 75 IU enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Bir flakon etkin madde olarak, 75 IU Lutropin alfa (rekombinant insan lüteinleştirici hormonu {LH})<sup>\*</sup> içerir.

**Yardımcı maddeler:** 47.75 mg sakaroz, 0.1 mg L-metiyonin, 0.05 mg polisorbata 20

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

\* rekombinant DNA teknolojisi ile *çin hamster yumurtalık* hücrelerinde üretilmiştir.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü  
Tozun görünüşü: Beyaz liyofilize pellet  
Çözücünün görünüşü: Berrak, renksiz çözelti  
Sulandırılmış çözeltinin pH'sı 7.5-8.5'tir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Luveris, folikül stimulan hormon (FSH) preparatı ile beraber, ciddi LH ve FSH eksikliği olan kadınlarda foliküler gelişimin stimülasyonu için önerilir. Klinik çalışmalarda, bu hastalar için endojen serum LH düzeyi <1.2 IU/L olarak tanımlanmıştır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Luveris ile tedavi, fertilitate problemlerinin tedavisinde uzman bir hekim gözetiminde başlatılmalıdır. Luveris'in hasta tarafından uygulanması, yalnızca iyi motive edilmiş, yeterli eğitimi almış hastalarda ve uzman önerisine uyulması ile gerçekleşebilir.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

LH ve FSH eksikliği olan kadınlarda, Luveris tedavisinin amacı FSH ile beraber, insan korionik gonadotropin (hCG) uygulamasının ardından, yumurtanın atılacağı tek bir olgun Graff folikülü geliştirmektir. Luveris, FSH ile eş zamanlı günlük enjeksiyon tedavisi olarak verilmelidir. Bu hastalarda amenore ve düşük endojen estrojen sekresyonu bulunduğundan ötürü tedaviye her zaman başlanabilir.

Bu endikasyonda, bugüne kadar Luveris ile elde edilen klinik deneyim, follitropin alfa'nın birlikte kullanımı ile elde edilmiştir.

Tedavi, (i) ultrason ile ölçülen folikül boyutu ve (ii) estrogen cevabı değerlendirilerek hastanın tedaviye bireysel cevabına göre uyarlanmalıdır. Önerilen doz, **günlük 75-150 IU FSH ile birlikte 75 IU lutropin alfa** (bir flakon Luveris) **şeklindedir**.

FSH doz artışı gerekiyorsa, doz ayarlaması tercihen 7-14 gün aralıklarla **ve 37.5 IU-75 IU artışlar ile yapılmalıdır**. Herhangi bir siklusta stimülasyon süresinin 5 haftaya kadar uzatılması kabul edilebilir.

Optimum cevap elde edildiği zaman, son Luveris ve FSH enjeksiyonundan 24-48 saat sonra 5,000 IU-10,000 IU hCG tek enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. Hastaya, hCG uygulamasının yapıldığı gün ve sonraki gün cinsel birleşmede bulunması önerilir. Alternatif olarak, intrauterin inseminasyon yapılabilir.

Ovulasyon sonrası corpus luteum'un prematür yetmezliğine yol açabilen, luteotropik aktiviteli (LH/hCG) maddelerin eksikliğinden ötürü luteal faz desteği düşünülebilir.

Tedaviye aşırı cevap alınırsa, tedavi durdurulmalı ve hCG kesilmelidir. Tedaviye bir sonraki siklusta, bir önceki sikludan daha düşük FSH dozu ile devam edilmelidir.

#### ***Uygulama şekli:***

Luveris subkutan uygulama için tasarlanmıştır. Toz, kullanmadan hemen önce beraberinde verilen çözücü ile karıştırılarak hazırlanmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### ***Böbrek/karaciğer yetmezliği:***

Veri yoktur.

##### ***Pediyatrik popülasyon:***

Veri yoktur.

##### ***Geriyatrik popülasyon:***

Veri yoktur.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Luveris, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- gonadotropinlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- yumurtalık, rahim veya meme kanseri
- hipotalamus ve hipofiz'in tedavi edilmemiş **aktif** tümörleri
- polikistik over hastalığından kaynaklanmayan yumurtalık büyümesi veya kisti sebebi bilinmeyen jinekolojik kanamalar
- gebelik döneminde kontrendikedir

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedaviye başlamadan önce, çiftin infertilitesi, uygun bir şekilde değerlendirilmeli ve gebelik için varsayılan kontrendikasyonlar değerlendirilmelidir. Bu preparat, over yetmezliği, cinsel organların gebeliğe olanak sağlamayacak malformasyonları veya gebeliği engelleyecek durumdaki uterin miyomlarının varlığında kullanılmamalıdır. Ayrıca, hastalar hipotiroidizm, adrenokortikal yetmezlik, hiperprolaktinemi, hipofizer veya hipotalamik tümörler bakımından değerlendirilmeli ve uygun spesifik tedavi verilmelidir.

Foliküler gelişim için stimülasyon yapılan hastalar, çoğul foliküler gelişim ve artan estrogen cevabı nedeni ile ovaryen hiperstimülasyon gelişim riski altındadır.

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS), rüptüre eğilimli büyük yumurtalık kistleri ile karakterize olan ciddi bir tıbbi olay haline gelebilir. Ovulasyonu harekete geçirmek için, hCG uygulaması olmadığında, aşırı over cevabı belirgin bir hiperstimülasyona **nadiren** yol açar. Bu nedenle, bu gibi durumlarda hCG uygulamasının yapılmaması ve hastaya en az 4 gün bariyer metodu uygulaması veya cinsel ilişkiden uzak durması önerilir.

Özellikle polikistik overli hastalarda, **yumurtalık cevabının** stimülasyon tedavisi esnasında ve öncesinde ultrason ile dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.

Ovulasyon indüksiyonu olan hastalarda, çoğul gebelik ve doğum insidansı, doğal dölleme ile kıyaslandığında artmıştır.

Çoğul gebelik ve OHSS riskinin azaltılması için ultrasonla inceleme ve estradiol ölçümler önerilir. Anovulasyon durumunda serum estradiol düzeyi >900 pg/ml (3300 pmol/l) ve 3'den fazla folikülün çapı 14 mm veya daha fazla ise OHSS riski artmıştır.

Önerilen Luveris ve FSH dozuna ve verilme şekline bağlılık ve tedavinin dikkatli izlenmesi, yumurtalık hiperstimülasyonu ve çoğul gebelik insidansını en aza indirecektir.

Klinik çalışmalarda, ürünün follitropin alfa'ya karşı yumurtalıkların hassasiyetini arttırdığı gözlenmiştir. Eğer FSH doz artışı gerekiyorsa, doz ayarlaması tercihen 7-14 gün aralıklarla ve 37.5-75 IU artışlarla olmalıdır.

Klinik çalışmalarda, lutropin alfaya karşı aşırı duyarlılık bildirilmemiştir.

Luveris/FSH'ın insan menopoz gonadotropini ile (hMG) direkt karşılaştırılması yapılmamıştır. **Önceki** veriler ile yapılan karşılaştırma, Luveris/FSH ile elde edilen ovulasyon oranının, hMG ile elde edilene benzer olduğunu düşündürmektedir.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

***Luveris, follitropin alfa dışında diğer tıbbi ürünlerle aynı enjeksiyon içinde karışım olarak kullanılmamalıdır.*** Yapılan çalışmalar, follitropin alfa ile birlikte kullanıldığında etken maddenin aktivite, stabilite, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde belirgin bir değişiklik olmadığını göstermiştir.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye:

Gebelikte kullanım kategorisi X'dir.

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar:

Lutropin alfa gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

### Gebelik dönemi:

Luveris, gebelik döneminde kontrendikedir.

### Laktasyon dönemi

Luveris, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### Üreme yeteneği/Fertilite

Üremeye olumsuz etkisi yoktur. Aksine infertil kadın ve erkek hastalarda üremeyi sağlamak için kullanılır.

## 4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkileri

Luveris, hastaların araç ve makine kullanımını etkilemez.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

### a) Genel tanımı

Lutrofin alfa, follitropin alfa ile birlikte foliküler gelişimin stimülasyonu için kullanılır. Bu bağlamda, istenmeyen etkileri kullanılan maddelerden birine yüklemek zordur.

İnsan lüteinleştirici hormonu (hLH) içeren üriner kaynaklı preparatlar ile oldukça fazla sayıda pazarlama sonrası **güvenlilik** çalışması vardır. Uygulama yeri sorunları ve aşırıduyarlık reaksiyonları dışında, Luveris'in **güvenlilik** profilinin, üriner kaynaklı hLH ile benzer olması beklenir.

Klinik çalışmalarda, hafif ve orta şiddette enjeksiyon yeri reaksiyonları (çürük, ağrı, kızarıklık, kaşıntı veya şişme) sırasıyla, enjeksiyonların % 7.4 ve % 0.9'unda rapor edilmiştir. Şiddetli enjeksiyon yeri reaksiyonları rapor edilmemiştir. Bugüne kadar Luveris uygulamasını takiben sistemik alerjik reaksiyon rapor edilmemiştir.

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu, Luveris ile tedavi edilen hastaların % 6'dan azında gözlenmiştir. Şiddetli **ovaryen** hiperstimülasyon sendromu rapor edilmemiştir. (Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri).

Nadir durumlarda, tromboembolizm, adneksal torsiyon (yumurtalık büyümesinin komplikasyonu olarak), hemoperitonyum'un insan menapoz gonadotropin tedavisi ile bağlantıları olmuştur. Bu advers etkiler gözlenmemiş olsa bile bunların Luveris kullanımı ile meydana gelmesi mümkün olabilir.

Özellikle daha önce tubal hastalık hikayesi olan kadınlarda, ektopik gebelikde meydana gelebilir.

b) İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $\leq 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $\leq 1/1.000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Luveris uygulamasının ardından, en iyi değerlendirme sonrasında aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlemlenebilir. Herbir sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır.

#### **Gastrointestinal hastalıkları:**

Yaygın:

Bulantı, karın ağrısı, pelvik ağrı

#### **Reprodüktif sistem ve meme sorunları:**

Yaygın :

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu, **over kisti**, meme ağrısı

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:**

Yaygın :

Baş ağrısı, uyku hali, enjeksiyon yeri reaksiyonu

Bildirilen istenmeyen etkiler, Luveris tedavisi ile hızı belirgin olarak daha düşük olan enjeksiyon yeri reaksiyonları hariç diğer hLH-içeren tıbbi ürünlerle uyusmaktadır.

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Lutropin alfa'nın aşırı doz etkileri bilinmemektedir. Ancak, ovaryen hiperstimülasyon sendromu oluşması mümkündür. Bu durum, kısım 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümünde tarif edilmiştir.

Öte yandan, Lutropin alfa'nın 40,000 IU'ya kadar tek dozları sağlıklı kadın gönüllülere uygulanmıştır, ciddi advers etkiler göstermemiş ve çok iyi tolere edilmiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: gonadotropinler. ATC kodu: G03G

Lutropin alfa, kovalan olmayan bağlarla bağlı  $\alpha$ - ve  $\beta$ -altbirimlerinden oluşan bir glikoprotein olup, rekombinant insan **lüteinleştirici** hormonudur. **Lüteinleştirici** hormon, ovaryen teka (ve granüloza) ve testiküler Leydig hücrelerinde, insan koryonik gonadotropininin (hCG) de bağlandığı ortak bir reseptöre bağlanır. Bu **transmembranal** LH/CG reseptörü, G-proteini ile **kenetli** reseptörler **süper** familyasının bir üyesidir; spesifik olarak, geniş **bir** ekstraselüler alana sahiptir. Rekombinant hLH'nin Leydig tümör hücreleri (MA-10) üzerindeki LH/CG

reseptörüne *in-vitro* bağlanma **afinitesi**, hCG ve hipofizer hLH'ninkilerin arasındadır, fakat büyüklükleri aynıdır.

LH, overlerde, foliküler faz esnasında, androjenleri salgılamak için teka hücrelerini uyarır. Bunlar, FSH ile uyarılmış foliküler gelişimi desteklemek amacıyla, **estradiol** üretimi için, granüloza hücresinin aromataz enzimi tarafından substrat olarak kullanılacaktır. Siklus ortasında yüksek LH düzeyleri, korpus luteum formasyonunu ve ovulasyonu tetikler. Ovulasyondan sonra LH, kolesterolün pregnenolona dönüşümünü arttırarak korpus luteumda progesteron üretimini uyarır.

LH ve FSH eksikliği olan anovulatuvar kadınlarda, foliküler gelişimin uyarılmasında lutropin alfa uygulamasıyla elde edilen primer etki, FSH uyarısıyla büyümüş olan foliküller tarafından **estradiol sekresyonundaki** artıştır.

Klinik çalışmalarda, hastaların endojen serum LH düzeyi <1.2 IU/L ile tanımlanmıştı. Bununla birlikte, farklı laboratuvarlarda yapılmış LH ölçümleri arasında değişiklikler olabilir ve bu **nokta** dikkate alınmalıdır.

Bu çalışmalarda, ovulasyon oranı siklus başına % 70-75 dir. r-hLH ve r-hFSH kombinasyonu doğrudan olarak hMG tedavisiyle karşılaştırılmamıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Lutropin alfa'nın farmakokinetiği, **hipofiz bezi desensitize kadın gönüllülerde** 75 IU'dan 40,000 IU'ya kadar olan dozlar kullanılarak çalışılmıştır. Luveris'in tek ve tekrarlayan uygulamaların takiben lutropin alfa farmakokinetikleri karşılaştırılabilir ve lutropin alfa birikim oranı en düşüktür. Aynı anda uygulandığında follitropin alfa ile farmakokinetik bir etkileşim oluşmaz.

### Emilim ve Dağılım:

Intravenöz uygulamayı takiben, lutropin alfa yaklaşık 1 saatlik başlangıç yarılanma ömrüyle hızla dağılır ve yaklaşık 10-12 saatlik plazma terminal yarılanma ömrü ile vücuttan atılır. **Kararlı durumdaki dağılım** hacmi 10-14 L civarındadır. Subkutan uygulamayı takiben, **mutlak** bioyararlanım yaklaşık % 60'dır; terminal yarılanma ömrü uzamıştır.

### Eliminasyon:

Toplam klereans yaklaşık 2 L/saattir ve dozun % 5'den azı idrar ile atılır. Ortalama **bulunma** süresi yaklaşık 5 saattir

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Lutropin alfa Eğri Altındaki Alan (EAA) ile tayin edildiği üzere, doğrudan uygulanan doza bağlı **doğrusal** farmakokinetik gösterir.

### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler:

Lutropin alfa'nın farmakokinetik profili idrar kaynaklı hLH'ninkine benzerdir.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, **güvenlilik farmakolojisine ait konvansiyonel çalışmalara dayanarak** tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel gibi, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Hormonun heterolog protein yapısından beklenileceği gibi, Lutropin alfa deney hayvanlarında, bir süre sonra ölçülebilir serum LH düzeylerinde azalmaya yol açan ancak biyolojik etkisini tümüyle yok etmeyen bir antikor cevabına neden olmuştur. Lutropin alfaya karşı gelişen antikorlardan dolayı bir toksisite belirtisi gözlenmemiştir.

Gebe sıçanlara ve tavşanlara, lutropin alfa'nın 10 IU/kg/gün ve daha **yüksek** dozlardaki tekrarlanan uygulamaları, fötusların resorpsiyonu dahil, reproduktif fonksiyonun bozulmasına sebep olmuş ve ana hayvanların vücut ağırlığındaki **artışı** azaltmıştır. Yine de, her iki hayvan modelinde de **ilaca bağlı teratogenez** gözlenmemiştir.

Diğer çalışmalar, lutropin alfa'nın mutajenik olmadığını göstermiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

#### Toz

Sakaroz

Disodyum fosfat dihidrat

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Polisorbat 20

Konsantre fosforik asit

Sodyum hidroksit

Metionin

Nitrojen

#### Çözücü

Enjeksiyonluk su

### 6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, kısım 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

### 6.3 Raf-ömrü

36 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında ve ambalajında **saklanmalıdır**.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz 3 ml, nötr, renksiz cam (Tip 1) flakonda ambalajlanmıştır. Flakon, bromobutil tıpa ve alüminyum sıyrırma halkalı “flip-off” kapak ile kapalıdır. Çözücü ya 2 ml ya da 3 ml nötr renksiz cam (tip 1) flakon ile teflon kaplı lastik tıpa veya 2 ml nötr, renksiz cam (tip 1) ampulde ambalajlanmıştır.

Ürün 1, 3 veya 10'luk flakonlarda ve yine aynı miktarda çözücü flakon veya ampul ile sunulur. **Piyasada tüm paket büyüklükleri bulunmayabilir.**

## 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İlk açılma ve hazırlanmasını takiben hemen ve tek kullanım içindir.

Toz, kullanmadan hemen önce çözücü ile hafif çevirerek karıştırıp çözülmelidir.

Hazırlanan çözelti partikül içeriyorsa ya da berrak değilse uygulanmamalıdır.

Luveris follitropin alfa ile karıştırılabilir ve tek enjeksiyon olarak birlikte uygulanabilir.

Bu durumda, Luveris önce çözülmeli ve daha sonra follitropin alfa tozunu çözmek için kullanılmalıdır.

Büyük hacimlerde enjeksiyonların önlenmesi amacıyla bir flakon Luveris ile bir veya iki ampul follitropin alfa 37,5 IU, 75 IU veya 150 IU birlikte 1 ml çözücü ile hazırlanabilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.  
Kayışdağı Cad. Karaman Çiftliği Yolu  
Kar Plaza, No.45 Kat: 7  
34752 İçerenköy-İstanbul  
Tel: 0 216 578 66 00  
Fax: 0 216 469 09 22

## 8. RUHSAT NUMARASI

115/35

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15/01/2004

Ruhsat yenileme tarihi: -

## 10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

23/07/2010