

Luveris®

R EF

Merck

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 75 IE
(Tillhandahålls ej) (vit, frystorkad kaka och klar, färglös lösning)

Rekombinant humant luteiniserande hormon

Aktiv substans:

Lutropin alfa

ATC-kod:

G03GA07

Läkemedel från Merck omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 06/2022.

Indikationer

Luveris i kombination med ett preparat innehållande follikelstimulerande hormon (FSH) är indicerat för stimulering av follikelutveckling hos vuxna kvinnor med uttalad brist på luteiniserande hormon (LH) och FSH.

Kontraindikationer

Luveris är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- tumörer i hypothalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariecysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänd etiologi
- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- äggstocks-, livmoder- eller bröstcancer

Luveris får inte användas när ett tillstånd föreligger som omöjliggör normal graviditet, såsom:

- primär ovarialsvikt
- missbildningar i könsorganen oförenliga med graviditet
- fibrösa tumörer i livmodern oförenliga med graviditet

Dosering

Behandling med Luveris ska initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Dosering

Kvinnor med brist på LH och FSH behandlas med Luveris i kombination med FSH för att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administrering av humant koriongonadotropin, hCG. Luveris bör ges som dagliga injektioner i kombination med FSH. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion, kan behandlingen påbörjas när som helst.

Luveris bör administreras samtidigt som follitropin alfa.

Rekommenderad dosregim inleds med 75 IE lutropin (d.v.s. en injektionsflaska Luveris) alfa per dag och 75–150 IE FSH.

Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och östrogenrespons.

I kliniska prövningar har Luveris visat sig öka ovariernas känslighet för follitropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis i steg om 37,5–75 IE med 7–14 dagars mellanrum. Det är möjligt att förlänga stimuleringstiden upp till 5 veckor i vilken cykel som helst.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE till 10 000 IE hCG 24–48 timmar efter de sista Luveris- och FSH-injektionerna. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling kan påbörjas igen i nästa behandlingscykel med en FSH-dos som är lägre än vid den föregående cykeln (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av Luveris hos äldre. Säkerhet och effekt av Luveris hos äldre patienter har inte fastställts.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik av Luveris hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Luveris för en pediatrisk population.

Administreringssätt

Luveris är avsedd för subkutan användning. Den första injektionen med Luveris bör utföras under direkt medicinskt överinseende. Pulvret ska omedelbart före användning spädas med medföljande vätska.

Självadministrering av detta läkemedel bör bara utföras av patienter som är välmotiverade, tillräckligt tränade och med tillgång till rådgivning från sjukvårdspersonal.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Innan behandlingen påbörjas bör man bedöma om parets infertilitet är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Dessutom bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion och hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Porfyri

Hos patienter med porfyri eller en familjär anamnes av porfyri kan Luveris öka risken för ett akut anfall. Försämring eller ett första tecken på detta tillstånd kan kräva att behandlingen upphör.

Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta ses oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom och går vanligen tillbaka utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd som kan framträda med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av betydande ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssteroider och en ökad vaskulär permeabilitet som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiella kaviteterna.

Lindriga manifestationer av OHSS kan yttra sig som buksmärta, obehagskänsla i buken och uppblåsthet eller förstorade ovarier. Måttligt OHSS kan dessutom yttra sig som illamående, kräkningar, tecken på ascites vid ultraljud eller betydande ovariell förstoring.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: svår ovariell förstoring, viktökning, andnöd eller oliguri. Klinisk utvärdering kan

avslöja hypovolemi, hemokoncentration, elektrolytrubbning, ascites , pleurautgjutning eller akut lungdistress. Svåra fall av OHSS kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovarietorsion eller tromboemboliska händelser såsom lungemboli, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för att utveckla OHSS är till exempel låg ålder, låg kroppsvikt, polycystiskt ovariesyndrom, höga doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal utvecklande ovariefolliklar och stort antal oocyter tillvaratagna under cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om man följer rekommenderad dosering av Luveris och FSH samt rekommenderad administreringsregim. För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns bevis som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell överstimulering uppstår bör hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under minst 4 dagar. Eftersom OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt medicinskt tillstånd, bör patienter följas upp under minst två veckor efter hCG-administrering.

Lindrigt eller måttligt OHSS går vanligtvis över spontant. Om svårt OHSS uppträder, bör gonadotropinbehandlingen avbrytas om den

fortfarande pågår, och patienten bör läggas in på sjukhus och ges lämplig behandling.

Ovarietorsion

Fall av ovarietorsion har rapporterats efter behandling med andra gonadotropiner. Detta kan vara förknippat med andra riskfaktorer som OHSS, graviditet, tidigare bukkirurgi, tidigare historia med ovarietorsion, tidigare eller nuvarande ovariecysta och polycystiskt ovarieellt syndrom. Skador på ovariet på grund av minskad blodförsörjning kan begränsas med tidig diagnos och omedelbar detorsion.

Flerbördsgraviditet

Hos patienter som genomgår ovulationsinduktion ökar förekomsten av flerbördsgraviditet och multipla födselar jämfört med naturlig befruktning. De flesta flerbördsbefruktningar är tvillingar.

Flerbördsgraviditet, särskilt av högre ordning, medför en ökad risk för negativt maternellt och perinatalt resultat.

För att minimera risken för flerbördsgraviditet av högre ordning, rekommenderas noggrann övervakning av det ovariella svaret.

Hos patienter som genomgår ART är risken för flerbördsgraviditet huvudsakligen relaterad till antalet återinsatta embryon, deras kvalitet och patientens ålder.

Graviditetsförlust

Förekomsten av graviditetsförlust genom missfall eller abort är högre hos patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt för ovulationsinduktion eller ART än efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Hos kvinnor med äggledarsjukdom i anamnesen förekommer risk för ektopisk graviditet, oavsett om graviditeten uppstod genom spontan befruktning eller genom fertilitetsbehandlingar.

Förekomsten av ektopisk graviditet efter ART rapporterades vara högre än hos den allmänna populationen.

Kongenitala missbildningar

Förekomsten av kongenitala missbildningar efter ART kan vara något högre än efter spontana befruktningar. Detta kan bero på faktorer hos föräldern (t.ex. moderns ålder, genetiska faktorer), ART-procedurer och flerbördsgraviditet.

Tromboembolism

Hos kvinnor med nyligen genomgången eller pågående tromboembolisk sjukdom samt hos kvinnor med kända riskfaktorer för tromboembolism, såsom egen eller familjär anamnes, trombofili eller svår fetma ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka risken för att sådana händelser uppstår eller förvärras. Hos dessa kvinnor måste fördelarna med administrering av gonadotropin vägas mot riskerna. Det bör dock noteras att själva graviditeten, samt OHSS, också medför en ökad risk för tromboembolism.

Tumörer i det reproduktiva systemet

Det har förekommit rapporter om tumörer i äggstockar och andra reproduktiva system, både god- och elakartade, hos kvinnor som har genomgått flera behandlingar mot infertilitet. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Natriuminnehåll

Luveris innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Luveris bör inte blandas med något annat läkemedel än follitropin alfa i samma injektionsspruta. Studier med Luveris och follitropin alfa har visat att administrering av blandningen inte signifikant ändrar substansernas aktivitet, stabilitet, farmakokinetik eller farmakodynamik.

Graviditet

Graviditet

Användning av Luveris är inte indicerat under pågående graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter tyder på att gonadotropiner inte har några biverkningar på vare sig graviditet, utveckling av embryo eller foster, förlossning eller postnatal utveckling efter kontrollerad ovariell stimulering. Inga teratogena effekter av Luveris har observerats under djurstudier. När det gäller exponering under graviditet är kliniska data inte tillräckliga för att utesluta en teratogen effekt av Luveris.

Amning

Luveris är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Luveris är indicerat för stimulering av follikulär utveckling i kombination med FSH (se avsnitt Indikationer).

Trafik

Luveris har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Luveris används tillsammans med follitropin alfa för att stimulera follikelutvecklingen. Biverkningar är därför svåra att hänföra till endera av substanserna.

Milda och måttliga reaktioner på injektionsstället (blåmärken, smärta, rodnad, klåda eller svullnad) rapporterades vid 7,4 % respektive 0,9 % av injektionerna i en klinisk prövning. Inga svåra reaktioner på injektionsstället rapporterades.

Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS) observerades hos färre än 6 % av patienterna som behandlades med Luveris. Inga svåra fall av OHSS har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I sällsynta fall har adnexal torsion (en komplikation vid ovariell förstoring) och hemoperitoneum satts i samband med behandling med humant menopausgonadotropin. Även om dessa biverkningar inte har observerats finns en möjlighet att de också skulle kunna uppträda i samband med behandling med Luveris.

Ektopisk graviditet kan också förekomma, speciellt hos kvinnor med tidigare sjukdom i äggledarna.

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller för nedanstående frekvensterminologi: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga

($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar kan uppträda efter administrering av Luveris.

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till svåra överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chocktillstånd.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk.

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism, vanligen i kombination med svårt OHSS.

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, obehagskänslor i buken, illamående, kräkningar, diarré.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Lindrigt eller måttligt OHSS (inklusive associerad symtomatologi), ovariecysta, bröstsmärtor, bäckensmärtor.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, erytem, hematom, svullnad och/eller irritation kring injektionsstället).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Effekten av en överdos av Luveris är okänd. Dock finns det risk för att OHSS kan uppträda (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Singeldoser på upp till 40 000 IE av lutropin alfa har administrerats till friska, frivilliga kvinnor. Luveris tolererades väl, kvinnorna erhöll inga allvarliga biverkningar.

Hantering

Behandlingen riktas mot symtom.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) utsöndras från adenohipofysen som svar på gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. I tekaceller stimulerar LH utsöndringen av androgener som överförs till

granulosaceller för omvandling till östradiol (E2) av aromatas. I granulosaceller stimulerar FSH utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Den primära effekten av administrering av r-hLH är en dosrelaterad ökning i E2-utsöndring, vilket i sin tur förstärker effekten av FSH-administrering på follikeltillväxt.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier definierades patienter som de med endogena serumnivåer av LH på $<1,2$ IE/l, mätt i ett centralt laboratorium. I dessa studier var ovulationsförekomsten 70–75 % per cykel. Det bör dock påpekas att det förekommer variationer mellan LH-mätningar utförda av olika laboratorier.

I en klinisk studie hos kvinnor med hypogonadotrop hypogonadism och en endogen serumnivå av LH $< 1,2$ IE/l undersöktes den lämpliga dosen av rekombinant hLH (r-hLH). En dos på 75 IE r-hLH dagligen (i kombination med 150 IE r-hFSH) resulterade i adekvat follikelutveckling och östrogenproduktion. En dos på 25 IE av r-hLH dagligen (i kombination med 150 IE r-hFSH) resulterade i otillräcklig follikelutveckling.

Farmakokinetik

Lutropin alfas farmakokinetik har studerats hos hypofysdesensibiliserade frivilliga kvinnor i doser från 75 IE upp till 40 000 IE. Den farmakokinetiska profilen av lutropin alfa liknar den för endogent LH.

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion med follitropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras lutropin alfa snabbt ut i kroppen med en initial halveringstid på ca 1 timme, och det elimineras från kroppen med en terminal halveringstid på ca 9-11 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 5-14 l. Lutropin alfa uppvisar linjär farmakokinetik bekräftad av ytan under kurvan (AUC) som står i direkt proportion till den administrerade dosen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 56 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 8-21 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 450 IE. Farmakokinetiken efter enkel och upprepad administrering av Luveris är jämförbara, och ackumuleringen av lutropin alfa är minimal.

Eliminering

Total clearance är ca 1,8 l/timme, och mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Som förväntat av hormonets heterologa proteinnatur medförde lutropin alfa ett antikroppssvar hos försöksdjuren efter en period, som reducerade de mätbara serumnivåerna av LH men inte helt förhindrade dess biologiska aktivitet. Inga tecken på toxicitet p.g.a antikropps bildningen mot lutropin alfa observerades.

Upprepad administrering av lutropin alfa till dräktiga råttor och kaniner i doser på 10 IE och högre per kg och dag orsakade skador på reproduktiva funktioner inklusive resorption av foster och reducerad viktökning hos honorna. Läkemedelsrelaterad teratogenes observerades emellertid inte i någon djurmodell. Andra studier har visat att lutropin alfa inte är mutagent.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En injektionsflaska innehåller 75 IE lutropin alfa*.

* rekombinant humant luteiniserande hormon (r-hLH) framställt av genetiskt modifierade ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-celler) med rekombinant DNA-teknik.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Dinatriumfosfatdihydrat

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Polysorbat 20

Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

L-metionin

Kväve

Vätska

Vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

För engångsbruk. Öppnad och beredd lösning används omedelbart.

Pulvret måste före användning beredas med vätskan genom försiktig rotation av injektionsflaskan. Den beredda lösningen ska inte användas om den innehåller partiklar eller inte är klar.

Luveris kan blandas med follitropin alfa och administreras i samma injektionsspruta.

Luveris bereds då först och används sedan för beredning av follitropin alfa-pulvret.

För att undvika stora injektionsvolymer kan en injektionsflaska Luveris beredas i 1 ml vätska tillsammans med en eller två injektionsflaska (or) innehållande follitropin alfa 75 IE.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Pulvrets utseende: vit, frystorkad kaka

Vätskans utseende: klar, färglös lösning

Den beredda lösningens pH är 7,5–8,5.

Andra förpackningstyper än ampuller bör övervägas för patienter som självadministrerar.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 75 IE (vit, frystorkad kaka och klar, färglös lösning)

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 styck injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*