

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Луверис, 75 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лутропин альфа.

Каждый флакон с лиофилизатом содержит 75 МЕ (3,4 мкг) лутропина альфа.

Каждый флакон с растворителем содержит 1 мл воды для инъекций.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Ллиофилизат

Ллиофилизированный порошок или пористая масса белого цвета.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Луверис показан к применению у взрослых женщин в возрасте от 18 лет для лечения бесплодия, обусловленного гипоталамо-гипофизарными нарушениями, приводящими к снижению уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в организме.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Лечение препаратом Луверис следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения бесплодия.

У женщин с дефицитом ЛГ и ФСГ гормонов препарат Луверис применяется в виде курсов ежедневных инъекций в комбинации с фоллитропином альфа (р-чФСГ). Поскольку данные пациентки страдают аменореей и характеризуются низкой секрецией эндогенных

эстрогенов, терапия ими может быть начата в любое время.

Рекомендуемая доза для начального режима терапии составляет 75 МЕ лутропина альфа (то есть один флакон препарата Луверис) в сутки в комбинации с р-чФСГ в дозе 75 МЕ–150 МЕ. В клинических исследованиях препарат Луверис продемонстрировал способность повышать чувствительность яичников к фоллитропину альфа. Если повышение дозы р-чФСГ все-таки требуется, его следует проводить с интервалом в 7–14 дней на 37,5–75 МЕ. Допустимо проведение лечения в рамках одного цикла терапии до 5 недель.

При достижении желаемого результата через 24–48 часов после последней инъекции препарата Луверис и р-чФСГ проводится однократная инъекция рекомбинантного человеческого хориогонадотропина (р-чХГ) в дозе 250 мкг или человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) в дозе 5000–10000 МЕ. Рекомендуется иметь половой контакт в день введения человеческого хорионического гонадотропина и на следующий день.

В качестве альтернативы могут быть использованы вспомогательные репродуктивные технологии.

При чрезмерном/избыточном ответе нужно прекратить лечение и отменить введение чХГ (см. раздел 4.8.). Лечение можно возобновить в течение следующего цикла с использованием более низкой дозы ФСГ, чем во время предыдущего цикла.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Показания к применению препарата Луверис у лиц пожилого возраста отсутствуют. Эффективность и безопасность у данной группы пациентов не были установлены.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Безопасность, эффективность и фармакокинетика препарата Луверис у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не были установлены.

Дети

Препарат Луверис не показан для применения у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет.

Способ применения

Препарат Луверис вводится подкожно. Раствор готовится непосредственно перед инъекцией с использованием прилагаемого растворителя. Каждый флакон предназначен для однократного использования.

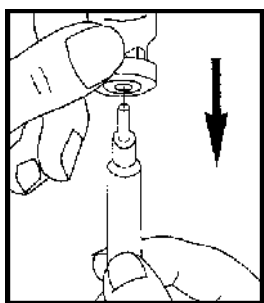
Рекомендации при самостоятельном введении препарата

Самостоятельное введение препарата Луверис может выполняться только высокомотивированными пациентками, прошедшими соответствующее обучение, при наличии постоянной возможности получения консультации специалиста.

Препарат Луверис вводится подкожно. Место инъекции следует менять ежедневно.

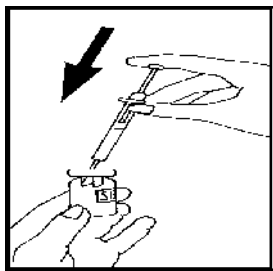
Если пациентка вводит препарат Луверис самостоятельно, ей следует внимательно прочитать и строго следовать нижеприведенной инструкции по введению препарата:

- Вымойте руки. Инъекцию следует проводить с соблюдением правил асептики и антисептики.
- Подготовьте чистую поверхность и разложите все на ней:
 - тонкую иглу для подкожного введения,
 - один флакон препарата Луверис,
 - один флакон с растворителем,
 - два тампона, смоченных спиртом,
 - один шприц,
 - одну иглу для растворения порошка в растворителе,
 - контейнер для острых предметов для безопасной утилизации стеклянных деталей и игл.
- Удалите защитную крышку с флакона с растворителем. Соедините иглу для смешивания со шприцем и наберите в него немного воздуха, потянув поршень примерно до отметки 1 мл. Затем вставьте иглу во флакон, утопите поршень, чтобы выпустить воздух, и плавно наберите весь растворитель.



Осторожно положите шприц на рабочую поверхность, стараясь не трогать иглу.

- Приготовьте раствор для инъекции: удалите защитную крышку флакона с препаратом, возьмите шприц, проткните иглой резиновую пробку и медленно введите растворитель во флакон с препаратом. Плавно покачайте флакон, не вынимая иглы. Не трясите флакон.

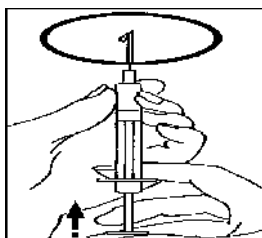


После того, как порошок растворится (обычно происходит сразу), убедитесь, что полученный раствор прозрачен и не содержит твердых частиц. Переверните флакон и плавно наберите раствор обратно в шприц.

Можно также смешивать препарат Луверис и р-чФСГ в качестве альтернативы разделному введению каждого препарата. После растворения препарата Луверис наберите раствор обратно в шприц и повторно введите его в контейнер с препаратом р-чФСГ. Как только препарат растворится, наберите раствор обратно в шприц. Осмотрите его на предмет наличия твердых частиц, как и в предыдущем случае. Не используйте раствор, если он не прозрачен.

В 1 мл растворителя можно растворить до 3 флаконов с препаратом.

- Замените иглу на тонкую и выпустите пузырьки воздуха: если в шприце видны пузырьки воздуха, направьте шприц иглой вверх и осторожно постучите по нему, пока весь воздух не скопится вверх. Плавно надавите на поршень, чтобы удалить воздух.



- Введите раствор сразу: Ваш лечащий врач или медсестра посоветуют, куда производить инъекцию (например, предплечье, передняя поверхность бедра). Протрите выбранную область тампоном, смоченным спиртом. Соберите кожу в складку и быстрым движением введите иглу под углом 45-90°. Введите препарат под кожу, как Вас обучали.



Не вводите содержимое непосредственно в вену. Вводите раствор путем плавного надавливания на поршень. Используйте столько времени, сколько Вам потребуется, чтобы ввести весь раствор. Сразу после этого выньте иглу и круговыми движениями

протрите кожу тампоном, смоченным спиртом.

- Утилизируйте все использованные предметы: как только Вы закончили введение препарата, немедленно поместите все иглы и пустые стеклянные емкости в контейнер для острых предметов. Неиспользованный раствор должен быть выброшен.

В том случае, когда пациентка забыла ввести очередную дозу препарата Луверис, нельзя вводить двойную дозу, а следует обратиться к врачу.

Не использовать флакон при наличии признаков повреждения препарата, таких как изменение цвета порошка или повреждение флакона.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к лутропину альфа или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- рак яичников, рак матки, рак молочной железы;
- опухоли гипоталамуса или гипофиза;
- увеличение яичников, поликистоз яичников, кисты яичников неясной этиологии, не обусловленные поликистозом яичников;
- кровянистые выделения или кровотечения из влагалища неясной этиологии;
- беременность, период лактации.

Препарат Луверис противопоказан в случаях, когда нормальное течение беременности невозможно:

- первичная недостаточность яичников;
- аномалии развития половых органов (несовместимые с нормальным течением беременности);
- фибромиома матки (несовместимая с нормальным течением беременности).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом терапии необходимо соответствующее обследование пациентки и ее партнера на предмет причины бесплодия. Не рекомендуется применение препарата Луверис, когда его эффекта не ожидается, в частности, при первичной яичниковой недостаточности, аномалиях развития половых органов или фибромиоме матки, несовместимых с беременностью, или фиброматозных изменениях матки, которые обычно расцениваются как несовместимые с беременностью. Перед началом лечения необходимо обследование на наличие гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников и гиперпролактинемии и, при необходимости, назначение соответствующей терапии.

Порфирия

У пациенток с порфирией или ее наличием в семейном анамнезе препарат Луверис может повышать риск обострения заболевания. При ухудшении состояния или появлении первых признаков порфирии может потребоваться прекращение терапии.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

Увеличение яичников является ожидаемым эффектом контролируемой стимуляции яичников. Оно чаще отмечается у женщин с синдромом поликистозных яичников и обычно регрессирует на фоне лечения.

В противоположность неосложненному увеличению яичников, СГЯ представляет собой более тяжелое состояние, соответствующее значительному увеличению яичников, сопровождающемуся созданием высоких концентраций половых стероидных гормонов в сыворотке крови и повышением сосудистой проницаемости, что может приводить к накоплению жидкости в полости брюшины, плевральной полости и, в редких случаях, в полости перикарда.

Проявлениями СГЯ легкой степени могут являться боль или дискомфорт в животе, увеличение его размеров, или увеличение размеров яичников. При СГЯ средней степени тяжести могут дополнительно отмечаться тошнота, рвота, а также значительное увеличение размеров яичников по данным ультразвукового исследования.

При тяжелом СГЯ, помимо этого, появляются проявления выраженного увеличения яичников, увеличение массы тела, диспноэ или олигурия. Могут отмечаться гиповолемия, гемоконцентрация, электролитные нарушения, асцит, плевральный выпот или острый респираторный дистресс-синдром. Очень редко тяжелый СГЯ может осложняться перекрутом кисты яичника или тромбоэмболическими явлениями, такими как тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт или инфаркт миокарда.

Независимыми факторами риска развития СГЯ являются молодой возраст, низкая масса тела, синдром поликистозных яичников, высокие дозы экзогенных гонадотропинов, высокая абсолютная или быстро нарастающая концентрация эстрадиола в сыворотке крови, наличие эпизодов СГЯ в анамнезе, большое количество созревающих фолликулов и большое количество ооцитов, забранных в течение цикла репродуктивной технологии.

Соблюдение рекомендуемых доз и режимов терапии препарата Луверис и ФСГ может обеспечить минимизацию риска гиперстимуляции яичников. Для выявления факторов риска рекомендуется осуществлять мониторинг стимуляции роста фолликула посредством ультразвукового исследования, также рекомендуется измерение концентрации эстрадиола.

Имеются доказательства того, что чХГ играет определенную роль в индукции СГЯ, и данный синдром может приобретать более тяжелое течение в случае наступления

беременности. Поэтому, при развитии гиперстимуляции яичников рекомендуется отложить введение чХГ и рекомендовать пациентке воздерживаться от половых контактов или использовать барьерные контрацептивы в течение не менее 4 дней. Поскольку СГЯ может прогрессировать быстро (в течение 24 часов) или может приобретать тяжелое течение в течение нескольких дней, необходимо наблюдение пациенток в течение не менее 2 недель после введения чХГ.

СГЯ легкой или умеренной степени выраженности обычно разрешается спонтанно. В случае развития тяжелого СГЯ рекомендуется прекратить введение гонадотропина и госпитализировать пациентку с назначением ей соответствующего лечения.

Многоплодная беременность

После индукции овуляции повышается частота многоплодной беременности по сравнению с таковой при естественном зачатии. Большинство таких плодов являются близнецами. При многоплодной беременности, особенно большим количеством плодов, возрастает риск неблагоприятных исходов у матери, плода и новорожденного.

С целью минимизации риска развития многоплодной беременности с большим количеством плодов рекомендуется тщательный мониторинг ответа яичников на стимуляцию.

У пациенток, получающих вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), риск многоплодной беременности преимущественно обусловлен количеством перемещенных эмбрионов, их качеством и возрастом пациентки.

Невынашивание беременности

Частота невынашивания и самопроизвольных абортов выше у пациенток, перенесших стимуляцию роста фолликула с целью индукции овуляции, чем при естественном зачатии.

Эктопическая беременность

Женщины, имеющие в анамнезе эктопическую беременность, характеризуются повышением риска данного состояния в последующем, вне зависимости от факта получения ВРТ. Однако, распространенность эктопической беременности, как было показано, выше при применении ВРТ, чем в общей популяции.

Врожденные аномалии

Распространенность врожденных аномалий после ВРТ может быть несколько выше, чем после естественного зачатия, хотя не ясно, связано ли это с факторами, обуславливающими бесплодие у пары или процедурами ВРТ. Согласно результатам клинических и пострегистрационных исследований, не получено данных о том, что применение гонадотропинов повышает риск развития врожденных аномалий у детей пациенток,

получающих терапию по поводу бесплодия.

Тромбоэмболии

У женщин, перенесших тромбоэмболии недавно или страдающих ими в настоящее время, а также у женщин, имеющих известные факторы риска тромбоэмболий в личном или семейном анамнезе, гонадотропины могут дополнительно повышать риск усугубления или развития данных нарушений. В таких случаях следует соотносить пользу и риск применения гонадотропинов. Следует отметить, однако, что беременность сама по себе, а также СГЯ повышают риск развития тромбоэмболий.

Новообразования половых органов

Описаны случаи развития новообразований (как доброкачественных, так и злокачественных) яичников и других половых органов у женщин, получавших комбинированную терапию по поводу бесплодия. В настоящее время не ясно, способствует ли терапия гонадотропинами повышению риска этих новообразований у женщин, страдающих бесплодием.

Вспомогательные вещества

Препарат Луверис содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу, т.е. практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не следует смешивать препарат Луверис с другими лекарственными веществами в одном шприце, за исключением р-чФСГ. Исследования показали, что эти два препарата можно смешивать и вводить одновременно, это не влияет на их терапевтическую активность.

Клинически значимого лекарственного взаимодействия препарата Луверис с другими лекарственными препаратами не описано.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Луверис противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

Препарат Луверис противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния препарата на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Препарат Луверис применяется совместно с р-чФСГ, поэтому трудно дифференцировать какой-либо побочный эффект действию конкретно одного из этих двух препаратов.

В клинических исследованиях наблюдались легкие и средней тяжести реакции в месте инъекции (боль, покраснение, зуд, припухлость, кровоподтек) соответственно 7,4 % или 0,9 % случаев.

СГЯ наблюдался менее чем у 6 % пациенток. Случаи тяжелой формы СГЯ не отмечены.

Не описано случаев перекрута яичника и кровотечения в брюшную полость при применении препарата Луверис, однако, редко при применении человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ), выделенного из мочи и содержащего лютеинизирующий гормон, эти случаи описаны, поэтому их нельзя исключить.

Может развиваться эктопическая беременность, особенно у женщин с заболеванием маточных труб в анамнезе, многоплодная беременность.

В случае обнаружения пациенткой каких-либо не упомянутых выше побочных эффектов, ей следует обратиться к врачу.

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: реакции гиперчувствительности (от легкой до тяжелой степени выраженности), в том числе анафилактические реакции и шок.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: тромбоэмболии, обычно связанные с тяжелым СГЯ (см. раздел 4.4.).

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: боль в животе, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: СГЯ легкой или средней степени тяжести с сопутствующей симптоматикой, кисты яичников, боль в молочной железе, боль в области малого таза.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: реакции в месте введения (например, боль, эритема, гематома, отек и/или раздражение тканей в месте введения).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки препаратом Луверис неизвестны. Однократное введение до 40000 МЕ лутропина альфа хорошо переносилось и не сопровождалось тяжелыми побочными эффектами. Тем не менее, при передозировке существует вероятность возникновения СГЯ.

Лечение

Лечение СГЯ симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гонадотропин и другие стимуляторы овуляции; гонадотропины.

Код АТХ: G03GA07

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Лутропин альфа, рекомбинантный человеческий лютеинизирующий гормон (р-чЛГ), идентичный натуральному гормону человека, создан при помощи биотехнологических методов. Он принадлежит к семейству гормонов, называемых гонадотропинами, которые участвуют в физиологической регуляции репродуктивной функции.

Лутропин альфа компенсирует недостаток лютеинизирующего гормона в организме. Под воздействием препарата происходит стимуляция образования эстрадиола фолликулами. Введение лутропина альфа в середине цикла запускает процесс образования желтого тела и овуляцию. Введение лутропина альфа в постовуляторный период поддерживает функционирование желтого тела.

В рамках клинического исследования, в которое включались женщины с гипогонадотропным гипогонадизмом, имевшие концентрацию эндогенного ЛГ в плазме крови меньше 1,2 МЕ/л, оценивалось применение р-чЛГ в соответствующих дозах. Было показано, что применение р-чЛГ в дозе 75 МЕ/сутки в комбинации с р-чФСГ в дозе 150 МЕ обеспечивает наиболее адекватное развитие фолликула у 80 % пациенток.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический профиль лутропина альфа аналогичен ЛГ человека, выделяемому из мочи.

Абсорбция

После подкожного введения лутропина альфа максимальная концентрация в сыворотке крови достигается приблизительно через 4–16 часов. Средняя абсолютная биодоступность лутропина альфа, определенная иммунологическим методом, после однократного подкожного введения (в дозе, значительно большей, чем позволяющая адекватное количественное определение, т. е. 10000 МЕ) здоровым добровольцам женского пола составляет $56 \% \pm 23 \%$.

Не отмечалось достоверного различия C_{max} , t_{max} (время достижения максимальной концентрации) или биодоступности при внутримышечном и подкожном введении препарата.

Распределение

После внутривенного введения лутропина альфа в дозе 300 МЕ фаза быстрого распределения длится приблизительно 1 час; терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) р-чЛГ составляет приблизительно 11 часов. Объем распределения (V_{ss}) в равновесном состоянии составляет приблизительно 10–14 л. Среднее время удерживания (MRT) соответствует приблизительно 6 часам.

Лутропин альфа обладает линейной фармакокинетикой – значения АUC (площадь под фармакокинетической кривой концентрации-время) прямо пропорциональны введенной дозе. Фармакокинетика лутропина альфа после одно- и многократного введения препарата сравнимы, и кумулирование лутропина альфа является минимальным. Не было отмечено фармакокинетического взаимодействия препарата с р-чФСГ при их одновременном введении.

Элиминация

После подкожного введения, лутропин альфа выводится из организма при среднем терминальном периоде полувыведения, составляющем приблизительно 18 часов. Общий клиренс составляет приблизительно 2 л/ч – 3 л/ч; менее 5 % введенной дозы препарата выводится почками в неизмененном виде.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика лутропина альфа у лиц пожилого возраста, детей, а также у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не исследовалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат 20

Метионин

Сахароза

Динатрия гидрофосфата дигидрат

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Фосфорная кислота q.s.

Натрия гидроксид q.s.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат – 3 года.

Растворитель – 3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 75 МЕ лутропина альфа во флаконы из бесцветного прозрачного стекла тип I (Евр. Ф.) вместимостью 3 мл, укупоренные резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым

колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой типа «Flip off».

По 1 мл растворителя (вода для инъекций) во флаконы из бесцветного прозрачного стекла тип I (Евр. Ф.) вместимостью 2 мл, укупоренные резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой типа «Flip off».

По 1, 3 или 10 флаконов лиофилизата в комплекте с растворителем (1, 3 или 10 флаконов) в пластиковом контейнере вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, Москва, ул. Валовая, д. 35

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7 (495) 937 33 04

Факс: +7 (495) 937 33 05

Адрес электронной почты: safety@merck.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Луверис доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://ees.eaeunion.org/>.