

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Luveris 75 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 75 UI de lutropine alfa*.

* hormone lutéinisante humaine recombinante (r-hLH) produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO) génétiquement modifiées par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour solution injectable).

Aspect de la poudre : pastille lyophilisée blanche

Aspect du solvant : solution limpide incolore

Le pH de la solution reconstituée est de 7,5 à 8,5.

D'autres présentations que les ampoules doivent être considérées pour l'auto-administration par les patientes.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Luveris, en association avec une préparation à base d'hormone folliculo-stimulante (FSH), est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en hormone lutéinisante (LH) et en FSH.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tout traitement par Luveris doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

Posologie

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par Luveris en association avec la FSH est de favoriser le développement de follicules suivi de leur maturation finale après administration de choriogonadotropine humaine (hCG). Luveris devra être administré en injections quotidiennes, en même temps que la FSH. Si la patiente est en aménorrhée et présente une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.

Luveris devra être administré en même temps que la follitropine alfa.

Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa (soit un flacon de Luveris) par jour, avec 75 à 150 UI de FSH. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique.

Des essais cliniques ont montré que Luveris augmentait la sensibilité ovarienne à la follitropine alfa. Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 UI à 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou 5 000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de Luveris et de FSH. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin sur le contexte clinique.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé, étant donné que le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une dose de FSH inférieure à celle du cycle abandonné (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Luveris dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de Luveris chez les patientes âgées n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Luveris chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Luveris dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Luveris s'administre par voie sous-cutanée. La première injection de Luveris doit être effectuée sous surveillance médicale directe. La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'emploi avec le solvant fourni. L'auto-administration de ce médicament ne doit être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Luveris est contre-indiqué chez les patientes présentant :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- une tumeur hypothalamique ou hypophysaire
- une hypertrophie ou des kystes de l'ovaire, non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue
- des saignements gynécologiques d'étiologie inconnue
- un carcinome ovarien, utérin ou mammaire

Luveris ne doit pas être utilisé quand il existe des circonstances rendant une grossesse normale impossible, par exemple :

- insuffisance ovarienne primitive
- malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse
- fibromes utérins incompatibles avec une grossesse

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tracabilité

Afin d'améliorer la tracabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Avant d'entreprendre le traitement, un bilan de la stérilité du couple est nécessaire ainsi que la recherche d'éventuelles contre-indications à une grossesse. De plus, les patientes devront subir des examens portant sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne et l'hyperprolactinémie pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.

Porphyrie

Chez les patientes atteintes de porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie, l'utilisation de Luveris peut augmenter le risque d'une crise aiguë. Une aggravation ou une première apparition de la maladie peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

L'hypertrophie des ovaires à un certain degré est un effet attendu à la suite d'une stimulation ovarienne contrôlée. Celle-ci s'observe plus fréquemment chez les femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans aucun traitement.

Par rapport à une hypertrophie des ovaires non compliquée, le SHO est une complication qui peut se manifester avec des degrés de sévérité croissants. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, une concentration sérique élevée de stéroïdes sexuels, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner une accumulation de liquide dans les cavités péritonéale, pleurale, et plus rarement péricardique.

Un SHO d'intensité légère peut inclure des douleurs abdominales, une gêne abdominale et une distension abdominale, ainsi qu'une hypertrophie des ovaires. Un SHO d'intensité modérée peut en outre s'accompagner de nausées, de vomissements, de la présence d'une ascite à l'échographie ou d'une hypertrophie marquée des ovaires.

Un SHO sévère inclut de plus des symptômes tels que : une hypertrophie sévère des ovaires, une prise de poids, une dyspnée ou une oligurie. Le bilan clinique peut mettre en évidence des signes cliniques tels qu'une hypovolémie, une hémococoncentration, des déséquilibres électrolytiques, une ascite, un épanchement pleural ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Très rarement, un SHO sévère peut s'accompagner de complications comme une torsion des ovaires ou des accidents thromboemboliques, telles qu'une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral ischémique ou un infarctus du myocarde.

Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO comprennent un jeune âge, une maigreur, un syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, des taux sériques d'estradiol absolus élevés ou en augmentation rapide, ainsi que des antécédents de SHO, un grand nombre de follicules ovariens en développement et un grand nombre d'ovocytes récupérés lors de cycles d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Le respect des doses et des schémas d'administration recommandés pour Luveris et pour la FSH peuvent permettre de réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne. Il est recommandé de surveiller les cycles de stimulation par examen échographique ainsi que par le dosage de l'estradiol afin de repérer précocement les facteurs de risque.

Certains résultats laissent supposer que l'hCG joue un rôle clé dans le déclenchement d'un SHO et que sa sévérité pourrait être plus élevée et sa durée plus longue en cas de grossesse. Par conséquent, si des signes d'hyperstimulation ovarienne apparaissent, il est recommandé de ne pas administrer l'hCG et de conseiller à la patiente de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser une contraception de type barrière pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (en 24 heures) ou sur une période de plusieurs jours et devenir médicalement grave ; aussi les patientes devront être suivies pendant au moins 2 semaines après l'administration d'hCG.

En général, un SHO d'intensité légère ou modérée disparaît spontanément. En cas de SHO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines en cours, d'hospitaliser la patiente et de débiter un traitement approprié.

Torsion de l'ovaire

Une torsion de l'ovaire a été rapportée après traitement par d'autres gonadotrophines. Ceci peut être associé à d'autres facteurs de risque comme un SHO, une grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsion de l'ovaire, un kyste ovarien antérieur ou actuel et un syndrome des ovaires polykystiques. Il est possible de limiter les dommages à l'ovaire, causés par une réduction de l'apport sanguin, par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate de l'ovaire.

Grossesse multiple

Comparée à une conception naturelle, l'incidence de grossesses et de naissances multiples est augmentée chez les patientes recevant un traitement inducteur de l'ovulation. La majorité des grossesses multiples sont gémellaires. Les grossesses multiples, spécialement celles de haut rang, entraîne un risque élevé de complications pour la mère et les nouveau-nés.

Afin de réduire le risque de grossesse multiple de haut rang, il est recommandé de surveiller attentivement la réponse ovarienne. Chez les patientes ayant recours à une AMP, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons implantés dans l'utérus, à leur qualité ainsi qu'à l'âge de la patiente.

Fausse couche

Le risque de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevé chez les patientes traitées dans le cadre d'une stimulation de la croissance folliculaire pour induction de l'ovulation ou d'une AMP que dans le cas d'une conception naturelle.

Grossesse ectopique

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont exposées à un risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue par conception spontanée ou au moyen d'un traitement stimulant la fertilité. La prévalence des grossesses ectopiques après AMP est supérieure à celle de la population générale.

Malformations congénitales

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. Ceci pourrait être dû à des facteurs parentaux (ex. âge de la mère, génétique), aux procédures d'AMP et aux grossesses multiples.

Accidents thromboemboliques

Chez les femmes souffrant ou ayant récemment souffert d'une maladie thromboembolique ou chez les femmes exposées aux facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, tels que les antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m²), le traitement par gonadotrophines pourrait augmenter le risque d'aggravation

ou de survenue de tels accidents. Chez ces femmes, il est nécessaire de déterminer si les bénéfices de l'administration de gonadotrophines sont supérieurs ou non aux risques éventuels. Il faut toutefois noter que la grossesse elle-même, ainsi que le SHO, sont également associés à un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Tumeurs de l'appareil génital

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez des femmes ayant eu recours à plusieurs traitements contre l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si le traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Teneur en sodium

Luveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Luveris ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres médicaments, excepté avec la follitropine alfa. Des études ont montré que l'administration simultanée de ces deux médicaments ne modifiait pas significativement l'activité, la stabilité, les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques des substances actives.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'indication pour l'utilisation de Luveris pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable des gonadotrophines sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal après une stimulation ovarienne contrôlée. Aucun effet tératogène de Luveris n'a été observé lors des études chez l'animal. En cas d'exposition pendant la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour pouvoir exclure un effet tératogène de Luveris.

Allaitement

Luveris n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Luveris est indiqué pour la stimulation du développement folliculaire en association avec la FSH (voir rubrique 4.1).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Luveris n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Luveris est utilisé pour stimuler le développement folliculaire en association avec la follitropine alfa. Dans ce contexte, il est difficile d'attribuer des effets indésirables à l'une des substances en particulier.

Lors d'un essai clinique, des réactions au site d'injection, d'intensité légère et modérée (ecchymoses, douleur, rougeur, prurit ou tuméfaction) ont été rapportées respectivement dans 7,4 % et 0,9 % des injections. Aucune réaction d'intensité sévère au site d'injection n'a été rapportée.

Moins de 6 % des patientes traitées par Luveris ont présenté un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Aucun SHO grave n'a été rapporté (voir rubrique 4.4).

Dans de rares cas, une torsion des annexes (complication de l'hypertrophie des ovaires) et un hémopéritoine ont été associés au traitement par gonadotrophine ménopausique humaine. Bien que ces effets indésirables n'aient pas été observés, il est possible qu'ils puissent survenir également avec Luveris.

Une grossesse ectopique peut également survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire.

Liste des effets indésirables

Les définitions suivantes s'appliquent aux termes utilisés ci-après pour déterminer la fréquence des effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants peuvent être observés après l'administration de Luveris :

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères y compris les réactions et chocs anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête.

Affections vasculaires

Très rare : accident thromboembolique, généralement associé à un SHO sévère.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhée.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : SHO d'intensité légère ou modérée (y compris la symptomatologie associée), kyste ovarien, douleurs mammaires, douleurs pelviennes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : réaction au site d'injection (par ex. douleur, érythème, hématome, gonflement et/ou irritation au site d'injection).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage avec Luveris ne sont pas connus. Néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO (voir rubrique 4.4).

Des doses uniques allant jusqu'à 40 000 UI de lutropine alfa ont été administrées à des femmes volontaires saines sans effets indésirables graves et avec une bonne tolérance.

Prise en charge

Traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines, Code ATC : G03GA07

Mécanisme d'action

L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) sont secrétées par l'antéhypophyse en réponse à l'hormone gonadolibérine (GnRH) et jouent un rôle complémentaire dans le développement folliculaire et l'ovulation. Dans les cellules de la thèque, la LH stimule la sécrétion d'hormones androgènes qui sont transférées vers les cellules de la granulosa pour y être transformées en œstradiol (E2) par l'aromatase. Dans les cellules de la granulosa, la FSH stimule le développement des follicules ovariens, tandis que la LH intervient dans le développement, la stéroïdogénèse et la maturation des follicules.

Effets pharmacodynamiques

Le principal effet de l'administration de r-hFSH est une augmentation dose-dépendante de la sécrétion d'œstradiol, qui accroît l'effet de l'administration de FSH sur le développement folliculaire.

Efficacité clinique

Au cours des essais cliniques, les patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L (mesuré dans un seul laboratoire). Dans ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %. Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Au cours d'un essai clinique mené chez des femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope avec une concentration sérique de LH endogène inférieure à 1,2 UI/L, la dose appropriée de r-hLH a été recherchée. Les résultats indiquent qu'un développement folliculaire et une sécrétion estrogénique satisfaisants ont été obtenus à la dose quotidienne de 75 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH). Un développement folliculaire insuffisant a été observé avec une dose quotidienne de 25 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la lutropine alfa a été étudiée chez des femmes volontaires présentant une désensibilisation hypophysaire, à des doses allant de 75 UI à 40 000 UI. Le profil pharmacocinétique de la lutropine alfa est analogue à celui de la LH endogène.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la follitropine alfa en cas d'administration simultanée des deux produits.

Distribution

Après administration intraveineuse, la lutropine alfa est distribuée rapidement avec une demi-vie initiale d'environ 1 heure et est éliminée avec une demi-vie terminale d'environ 9 à 11 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre se situe dans un intervalle de 5 à 14 litres. La

pharmacocinétique de la lutropine alfa est linéaire, comme le montre l'aire sous la courbe (ASC) qui reste directement proportionnelle à la dose administrée.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est de 56 % et la demi-vie terminale apparente se situe dans un intervalle de 8 à 21 heures. La proportionnalité vis à vis de la dose après administration sous-cutanée a été démontrée jusqu'à 450 UI. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est comparable après administration unique et répétée de Luveris et l'accumulation de la lutropine alfa est minime.

Élimination

La clairance totale est d'environ 1,8 litres par heure, et moins de 5 % de la dose est excrétée dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La lutropine alfa a déclenché (ceci était prévisible de par la nature protéique hétérologue de cette hormone) une réponse immunitaire chez les animaux de laboratoire, après une période qui a réduit les taux plasmatiques mesurables de LH mais n'a pas empêché totalement son action biologique. Aucun signe de toxicité liée au développement des anticorps anti-lutropine alfa n'a été observé.

L'administration répétée de lutropine alfa à des rates et lapines gravides, à des doses égales et supérieures à 10 UI/kg/jour, a induit des perturbations de la reproduction, notamment une résorption des fœtus et une diminution de la prise de poids des mères. Toutefois, aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé chez ces deux modèles animaux.

D'autres études ont démontré l'absence de mutagénicité de la lutropine alfa.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose
Phosphate disodique dihydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Polysorbate 20
Acide phosphorique concentré (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
L-méthionine
Azote

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre est conditionnée en flacons de 3 mL, en verre neutre incolore (type I). Les flacons sont fermés par un bouchon en bromobutyle, protégé par une bague d'étanchéité en aluminium et un opercule amovible. Le solvant est conditionné en flacons de 2 ou 3 mL, en verre neutre incolore (type I), munis d'un bouchon en caoutchouc téfloné, ou en ampoules de 2 mL, en verre neutre incolore (type I).

Boîtes de 1, 3 ou 10 flacons, accompagnés du nombre correspondant de flacons ou d'ampoules de solvant. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour une utilisation immédiate et à usage unique après ouverture et reconstitution.

La poudre doit être reconstituée avec le solvant, avant utilisation, en remuant doucement.

La solution reconstituée ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.

Luveris peut être mélangé avec la follitropine alfa et co-administré en une seule injection.

Dans ce cas, Luveris doit d'abord être reconstitué, puis utilisé pour reconstituer la poudre de follitropine alfa.

Afin d'éviter l'injection de volumes trop importants, 1 flacon de Luveris peut être reconstitué avec 1 ou 2 flacon(s) de follitropine alfa 75 UI dans 1 mL de solvant.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/155/001
EU/1/00/155/002
EU/1/00/155/003
EU/1/00/155/004
EU/1/00/155/005
EU/1/00/155/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 novembre 2000.

Date du dernier renouvellement : 24 janvier 2006.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

LUVERIS 75 UI, FLACONS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Luveris 75 UI poudre et solvant pour solution injectable
lutropine alfa

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 75 UI de lutropine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : polysorbate 20, saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, acide phosphorique concentré, hydroxyde de sodium, L-méthionine, azote.

Une ampoule de solvant contient 1 mL d'eau pour préparations injectables. (EU/1/00/155/001-003)

Un flacon de solvant contient 1 mL d'eau pour préparations injectables. (EU/1/00/155/004-006)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable / 1 ampoule de solvant
3 flacons de poudre pour solution injectable / 3 ampoules de solvant
10 flacons de poudre pour solution injectable / 10 ampoules de solvant
1 flacon de poudre pour solution injectable / 1 flacon de solvant
3 flacons de poudre pour solution injectable / 3 flacons de solvant
10 flacons de poudre pour solution injectable / 10 flacons de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/155/001 (1 flacon/ 1 ampoule)
EU/1/00/155/002 (3 flacons/ 3 ampoules)
EU/1/00/155/003 (10 flacons/ 10 ampoules)
EU/1/00/155/004 (1 flacon/ 1 flacon)
EU/1/00/155/005 (3 flacons/ 3 flacons)
EU/1/00/155/006 (10 flacons/ 10 flacons)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot
Lot solvant

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

luveris 75 ui

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

LUVERIS 75 UI, FLACONS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Luveris 75 UI poudre pour solution injectable
lutropine alfa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

75 UI

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

LUVERIS 75 UI, AMPOULES DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Luveris
eau pour préparations injectables
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

LUVERIS 75 UI, FLACONS DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Luveris
eau pour préparations injectables
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur
Solvant en ampoules

Luveris 75 UI poudre et solvant pour solution injectable
lutropine alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Luveris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Luveris
3. Comment utiliser Luveris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Luveris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Luveris et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Luveris

Luveris est un médicament contenant de la lutropine alfa, l'hormone lutéinisante (LH) recombinante essentiellement similaire à l'hormone naturellement présente dans le corps humain, mais fabriquée par biotechnologie. Cette hormone appartient à la famille des hormones appelées gonadotrophines, qui sont impliquées dans le contrôle naturel de la reproduction.

Dans quels cas Luveris est-il utilisé

Luveris est recommandé pour traiter les femmes adultes chez lesquelles on a constaté une production très faible de l'hormone lutéinisante LH impliquée dans le cycle naturel de reproduction. Ce médicament est utilisé avec une autre hormone appelée hormone folliculo-stimulante (FSH) pour provoquer le développement de follicules, qui, dans l'ovaire, sont les structures qui amènent les œufs (ovules) à maturité. Ce traitement sera suivi d'une seule injection de choriogonadotropine humaine (hCG), conduisant à la libération d'un ovule par le follicule (ovulation).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Luveris

- **N'utilisez jamais Luveris**
- si vous êtes allergique aux gonadotrophines (telles que l'hormone lutéinisante, l'hormone folliculo-stimulante ou la gonadotrophine chorionique humaine) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
- si une tumeur au cerveau vous a été diagnostiquée.
- si vous avez des ovaires hypertrophiés ou des sacs de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue.
- si vous avez des saignements vaginaux inexpliqués.

N'utilisez jamais Luveris si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Luveris.

Un bilan de votre fertilité et de celle de votre partenaire devra être effectué avant de commencer le traitement.

Il est recommandé de ne pas utiliser Luveris si vous êtes dans un cas où une grossesse normale est habituellement impossible, comme par exemple un dysfonctionnement des ovaires causé par une insuffisance ovarienne primitive ou bien une malformation des organes génitaux.

Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer votre traitement si vous-même ou un membre de votre famille êtes atteint de porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines pouvant être transmise des parents aux enfants).

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Ce médicament stimule vos ovaires. Cela augmente le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou SHO. Cela se produit lorsque vos follicules se développent de manière excessive et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas de l'abdomen, si vous prenez du poids rapidement, si vous vous sentez nauséuse ou si vous vomissez, ou si vous avez des difficultés à respirer, parlez-en immédiatement à votre médecin ; celui-ci pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (voir la rubrique 4 sous « Effets indésirables graves »).

La survenue d'un SHO est moins probable si vous n'êtes pas en période d'ovulation et si les doses et le schéma d'administration recommandés sont bien respectés. Un traitement par Luveris provoque rarement un SHO sévère. Celui-ci est plus probable si le médicament utilisé pour induire la maturation folliculaire finale (contenant de la choriogonadotropine humaine, hCG) est administré (voir la rubrique 3 sous « Quelle quantité utiliser » pour des détails). Si vous développez un SHO, il se peut que votre médecin ne vous prescrive pas d'hCG lors de ce cycle de traitement et il pourra vous conseiller de ne pas avoir de rapports sexuels ou bien d'utiliser une contraception de type barrière (par exemple un préservatif) pendant au moins quatre jours.

Votre médecin assurera un suivi attentif de la réponse ovarienne par des examens échographiques et des prises de sang avant et pendant le traitement.

Grossesse multiple

Lorsque vous utilisez Luveris, vous avez plus de chance d'attendre plus d'un enfant (« grossesse multiple », principalement des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et vos bébés. Vous pouvez réduire le risque d'une grossesse multiple en respectant la dose prescrite et les heures de prise de Luveris. En cas de recours à une assistance médicale à la procréation, le risque de présenter une grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre des ovules fécondés ou des embryons qui sont implantés dans votre utérus.

Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une assistance médicale à la procréation ou à une stimulation ovarienne pour produire des ovules, la probabilité que vous fassiez une fausse couche est plus élevée que pour la moyenne des femmes.

Grossesse extra-utérine

Les femmes ayant des antécédents de maladie des trompes sont exposées à un risque de grossesse extra-utérine (une grossesse dans laquelle l'embryon est implanté hors de l'utérus), que la grossesse ait été obtenue par conception spontanée ou au moyen de traitements de la fertilité.

Troubles de la coagulation (accidents thromboemboliques)

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Luveris si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de formation de caillots de sang dans les jambes ou dans les poumons, ou avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Vous pouvez présenter un risque plus élevé d'une formation grave de caillots de sang ou d'aggravation de caillots existants avec un traitement par Luveris.

Tumeurs de l'appareil génital

Des tumeurs bénignes et malignes dans les ovaires et d'autres organes génitaux ont été rapportées, chez des femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité.

Malformations congénitales

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après une assistance médicale à la procréation qu'après conception spontanée. Cela pourrait être dû à des différences en relation avec des facteurs parentaux tels que l'âge de la mère, la génétique, ainsi que les procédures d'assistance médicale à la procréation et les grossesses multiples.

Enfants et adolescents

Luveris ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Luveris

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

N'utilisez pas Luveris mélangé à d'autres médicaments dans la même injection, à l'exception de la follitropine alfa, si celle-ci est prescrite par votre médecin.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Luveris si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Luveris n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Luveris contient du sodium

Luveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Luveris

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Comment utiliser ce médicament ?

Votre médecin décidera de la dose et du moment de l'injection les mieux appropriés pour vous pendant ce cycle de traitement.

Des présentations plus simples d'utilisation sont disponibles pour l'auto-administration par les patientes à domicile. Consultez votre médecin afin de savoir si une alternative plus adaptée serait disponible pour vous.

Quelle quantité utiliser ?

Luveris est généralement utilisé tous les jours pendant 3 semaines maximum, en même temps que les injections de FSH.

- **La dose de départ habituelle est de 75 UI** de Luveris (un flacon) avec 75 UI ou 150 UI de FSH.
- **Selon votre réponse**, votre médecin pourra augmenter la dose de FSH, de préférence de 37,5 UI à 75 UI, à intervalles de 7 à 14 jours.

Votre médecin peut décider de prolonger votre traitement jusqu'à 5 semaines.

Quand la réponse désirée a été obtenue, une injection unique d'hCG est faite 24 à 48 heures après les dernières injections de Luveris et de FSH. On vous recommande alors d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration de l'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement sera interrompu et l'hCG ne devra pas être administrée (voir la rubrique 4 sous « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Votre médecin vous prescrira pour le cycle suivant une dose de FSH inférieure à celle du cycle précédent.

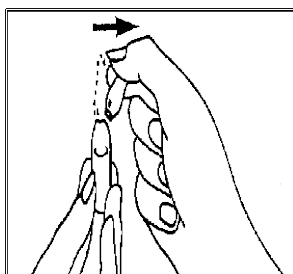
Mode d'administration

Luveris doit être administré par voie sous-cutanée, c'est-à-dire en injection sous la peau. Chaque flacon est à usage unique.

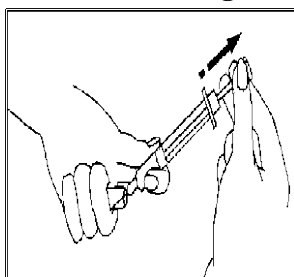
Si vous pratiquez vous-même les injections de Luveris, lisez attentivement les instructions suivantes :

- Lavez-vous les mains. Il faut absolument que vos mains et que tout le matériel que vous utilisez soient aussi propres que possible.
- Regroupez tout ce dont vous avez besoin. Trouvez une surface propre et placez-y tout le matériel :
 - un flacon de Luveris,
 - une ampoule de solvant,
 - deux cotons imbibés d'alcool,
 - une seringue,
 - une aiguille de reconstitution pour dissoudre la poudre dans le solvant,
 - une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée,
 - un collecteur conçu pour éliminer en toute sécurité le verre et les aiguilles.

- **Ouvrez l'ampoule de solvant** : au niveau de la tête de l'ampoule de solvant, vous remarquerez un petit point coloré : juste en dessous de ce point, le col de l'ampoule a été spécialement traité pour se casser plus facilement. Tapotez doucement le haut de l'ampoule pour faire descendre dans l'ampoule le liquide qui pourrait se trouver dans la tête ou le col. Appuyez fermement sur l'ampoule au dessus du col et cassez-la en faisant levier au niveau du point coloré. Une fois l'ampoule ainsi ouverte, placez-la soigneusement verticalement sur la surface de travail.

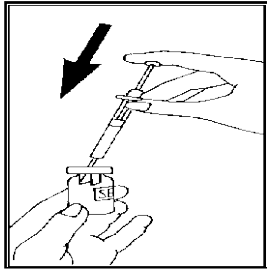


- **Aspirez le solvant** : fixez l'**aiguille de reconstitution** à la seringue. Avec la seringue dans une main, saisissez l'ampoule de solvant que vous aurez ouverte, introduisez-y l'aiguille et aspirez tout le solvant contenu dans l'ampoule.

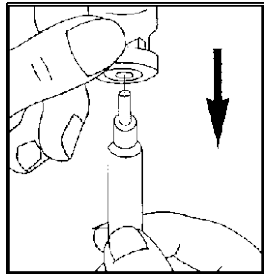


Reposez précautionneusement la seringue sur la surface de travail, en veillant bien à ne pas toucher l'aiguille.

- Préparez la solution à injecter : enlevez l'opercule protecteur **du flacon de poudre de Luveris**, prenez votre seringue et injectez lentement le solvant dans le flacon de Luveris (à travers le bouchon). Remuez très doucement, sans enlever la seringue, **sans agiter**.



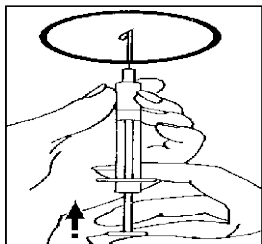
- Une fois que la poudre est dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), vérifiez que la solution obtenue est limpide et ne contient pas de particules. Retournez le flacon la tête en bas et aspirez doucement la solution obtenue dans la seringue.



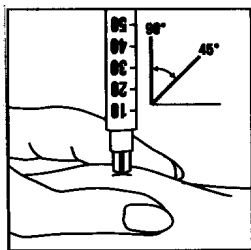
Vous pouvez aussi administrer Luveris et la follitropine alfa dans la même injection plutôt que séparément. Dans ce cas, après avoir dissous la poudre de Luveris, aspirez la solution dans la seringue comme ci-dessus et réinjectez-la dans l'ampoule/le flacon de poudre de follitropine alfa. Après dissolution de la poudre, aspirez la solution dans la seringue. Comme précédemment, vérifiez que la solution ne contient pas de particules et ne l'injectez pas si elle n'est pas limpide.

Un maximum de 3 ampoules/flacons de poudre peut être dissous dans 1 mL de solvant.

- Retirez l'aiguille utilisée pour la reconstitution et remplacez-la par **l'aiguille fine**. Eliminez les éventuelles bulles d'air de votre seringue : si vous voyez des bulles d'air dans votre seringue, tenez la seringue verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, puis tapotez doucement la seringue de façon à ce que les bulles d'air remontent. Poussez très doucement sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu.



- Injectez immédiatement la solution : votre médecin ou votre infirmière vous aura déjà indiqué les zones d'injection (par exemple : le ventre, le dessus de la cuisse). Désinfectez la peau au niveau du site d'injection choisi avec un coton imbibé d'alcool. Pincez fermement la peau entre deux doigts et enfoncez l'aiguille d'un coup sec (avec un angle de 45 à 90 degrés, comme si vous enfonciez une fléchette). Effectuez l'injection sous la peau, comme on vous l'a appris. N'injectez jamais directement dans une veine. Pour injecter la solution, poussez doucement sur le piston. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution. Retirez immédiatement l'aiguille après l'injection et frottez avec un coton imbibé d'alcool au point d'injection, en faisant des mouvements circulaires.



- Jetez tout le matériel utilisé : lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement toutes les aiguilles et récipients en verre vides dans un récipient prévu à cet effet. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Si vous avez utilisé plus de Luveris que vous n'auriez dû

Les effets d'un surdosage avec Luveris ne sont pas connus ; néanmoins, la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne n'est pas exclu (voir rubrique 4). Cependant, ceci ne se produira que si l'hCG est administrée (voir la rubrique 2 sous « Avertissements et précautions »).

Si vous oubliez d'utiliser Luveris

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous. Il est possible que le médecin vous demande d'arrêter d'utiliser Luveris.

Réaction allergique

Les réactions allergiques comme une éruption cutanée, une rougeur, de l'urticaire, un gonflement du visage accompagné de difficultés respiratoires peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10 000).

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

- Des douleurs dans le bas de l'abdomen accompagnées de nausées ou de vomissements peuvent être les signes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Vos ovaires peuvent avoir réagi de manière excessive au traitement et formé des grands sacs de liquide ou kystes (voir la rubrique 2 sous « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10). S'il se produit, votre médecin devra vous examiner dès que possible.
- Des complications graves liées à la coagulation du sang (accidents thromboemboliques), en général avec un SHO sévère, sont observées très rarement. Cela peut entraîner des douleurs dans la poitrine, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (voir la rubrique 2 sous « Troubles de la coagulation »).

Autres effets indésirables fréquents

- Maux de tête
- Nausées, vomissements, diarrhée, gêne abdominale ou douleurs abdominales
- Sacs de liquide dans les ovaires (kystes ovariens), douleurs mammaires et pelviennes
- Réactions localisées au niveau du site d'injection, telles qu'une douleur, une démangeaison, des ecchymoses, un gonflement ou une irritation

Il n'a jamais été signalé de torsion des ovaires et de saignements dans l'abdomen sous traitement par Luveris ; toutefois de rares cas de ce type ont été signalés, après traitement par gonadotrophine ménopausique humaine (hMG) (une préparation extraite des urines et qui contient aussi de la LH).

Une grossesse extra-utérine (embryon implanté en dehors de l'utérus) peut survenir, particulièrement chez les femmes qui ont des antécédents de maladie des trompes.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Luveris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et les flacons après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, tels qu'une décoloration de la poudre ou un dommage causé au récipient.

Le médicament doit être utilisé immédiatement après dissolution de la poudre.

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Luveris

- La substance active est la lutropine alfa. Un flacon de poudre pour solution injectable contient 75 UI (Unités Internationales).
- La lutropine alfa est une hormone lutéinisante humaine recombinante (r-hLH) produite par la technique de l'ADN recombinant.
- Les autres composants de la poudre sont : polysorbate 20, saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, acide phosphorique concentré, hydroxyde de sodium, L-méthionine et azote.
- Le solvant est de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Luveris et contenu de l'emballage extérieur

- Luveris se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable.
- Chaque flacon de poudre contient 75 UI de lutropine alfa et chaque ampoule de solvant contient 1 mL d'eau pour préparations injectables.
- Luveris est fourni en boîte contenant 1, 3 ou 10 flacons de poudre, avec le même nombre d'ampoules de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur
Solvant en flacons

Luveris 75 UI poudre et solvant pour solution injectable
lutropine alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Luveris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Luveris
3. Comment utiliser Luveris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Luveris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Luveris et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Luveris

Luveris est un médicament contenant de la lutropine alfa, l'hormone lutéinisante (LH) recombinante essentiellement similaire à l'hormone naturellement présente dans le corps humain, mais fabriquée par biotechnologie. Cette hormone appartient à la famille des hormones appelées gonadotrophines, qui sont impliquées dans le contrôle naturel de la reproduction.

Dans quels cas Luveris est-il utilisé

Luveris est recommandé pour traiter les femmes adultes chez lesquelles on a constaté une production très faible de l'hormone lutéinisante LH impliquée dans le cycle naturel de reproduction. Ce médicament est utilisé avec une autre hormone appelée hormone folliculo-stimulante (FSH) pour provoquer le développement de follicules, qui, dans l'ovaire, sont les structures qui amènent les œufs (ovules) à maturité. Ce traitement sera suivi d'une seule injection de choriogonadotrophine humaine (hCG), conduisant à la libération d'un ovule par le follicule (ovulation).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Luveris

N'utilisez jamais Luveris

- si vous êtes allergique aux gonadotrophines (telles que l'hormone lutéinisante, l'hormone folliculo-stimulante ou la gonadotrophine chorionique humaine) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez un cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
- si une tumeur au cerveau vous a été diagnostiquée.
- si vous avez des ovaires hypertrophiés ou des sacs de liquide dans les ovaires (kystes ovariens) d'origine inconnue.
- si vous avez des saignements vaginaux inexplicables.

N'utilisez jamais Luveris si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Luveris.

Un bilan de votre fertilité et de celle de votre partenaire devra être effectué avant de commencer le traitement.

Il est recommandé de ne pas utiliser Luveris si vous êtes dans un cas où une grossesse normale est habituellement impossible, comme un dysfonctionnement des ovaires causé par une insuffisance ovarienne primitive ou bien une malformation des organes génitaux.

Porphyrie

Prévenez votre médecin avant de commencer votre traitement si vous-même ou un membre de votre famille êtes atteint de porphyrie (une incapacité à dégrader les porphyrines pouvant être transmise des parents aux enfants).

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Ce médicament stimule vos ovaires. Cela augmente le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou SHO. Cela se produit lorsque vos follicules se développent de manière excessive et se transforment en gros kystes. Si vous ressentez des douleurs dans le bas de l'abdomen, si vous prenez du poids rapidement, si vous vous sentez nauséuse ou si vous vomissez, ou si vous avez des difficultés à respirer, parlez-en immédiatement à votre médecin ; celui-ci pourra vous demander d'arrêter d'utiliser ce médicament (voir la rubrique 4 sous « Effets indésirables graves »).

La survenue d'un SHO est moins probable si vous n'êtes pas en période d'ovulation et si les doses et le schéma d'administration recommandés sont bien respectés. Un traitement par Luveris provoque rarement un SHO sévère. Celui-ci est plus probable si le médicament utilisé pour induire la maturation folliculaire finale (contenant de la choriogonadotropine humaine, hCG) est administré (voir la rubrique 3 sous « Quelle quantité utiliser » pour des détails). Si vous développez un SHO, il se peut que votre médecin ne vous prescrive pas d'hCG lors de ce cycle de traitement et il pourra vous conseiller de ne pas avoir de rapports sexuels ou bien d'utiliser une contraception de type barrière (par exemple un préservatif) pendant au moins quatre jours.

Votre médecin assurera un suivi attentif de la réponse ovarienne par des examens échographiques et des prises de sang avant et pendant le traitement.

Grossesse multiple

Lorsque vous utilisez Luveris, vous avez plus de chance d'attendre plus d'un enfant (« grossesse multiple », principalement des jumeaux) qu'en cas de conception naturelle. Une grossesse multiple peut entraîner des complications médicales pour vous et vos bébés. Vous pouvez réduire le risque d'une grossesse multiple en respectant la dose prescrite et les heures de prise de Luveris. En cas de recours à une assistance médicale à la procréation, le risque de présenter une grossesse multiple est lié à votre âge, à la qualité et au nombre des ovules fécondés ou des embryons qui sont implantés dans votre utérus.

Fausse couche

Lorsque vous avez recours à une assistance médicale à la procréation ou à une stimulation ovarienne pour produire des ovules, la probabilité que vous fassiez une fausse couche est plus élevée que pour la moyenne des femmes.

Grossesse extra-utérine

Les femmes ayant des antécédents de maladie des trompes sont exposées à un risque de grossesse extra-utérine (une grossesse dans laquelle l'embryon est implanté hors de l'utérus), que la grossesse ait été obtenue par conception spontanée ou au moyen de traitements de la fertilité.

Troubles de la coagulation (accidents thromboemboliques)

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Luveris si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de formation de caillots de sang dans les jambes ou dans les poumons, ou avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Vous pouvez présenter un risque plus élevé d'une formation grave de caillots de sang ou d'aggravation de caillots existants avec un traitement par Luveris.

Tumeurs de l'appareil génital

Des tumeurs bénignes et malignes dans les ovaires et d'autres organes génitaux ont été rapportées, chez des femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité.

Malformations congénitales

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après une assistance médicale à la procréation qu'après conception spontanée. Cela pourrait être dû à des différences en relation avec des facteurs parentaux tels que l'âge de la mère, la génétique, ainsi que les procédures d'assistance médicale à la procréation et les grossesses multiples.

Enfants et adolescents

Luveris ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Luveris

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

N'utilisez pas Luveris mélangé à d'autres médicaments dans la même injection, à l'exception de la follitropine alfa, si celle-ci est prescrite par votre médecin.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Luveris si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Luveris n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Luveris contient du sodium

Luveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Luveris

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Comment utiliser ce médicament ?

Votre médecin décidera de la dose et du moment de l'injection les mieux appropriés pour vous pendant ce cycle de traitement.

Quelle quantité utiliser ?

Luveris est généralement utilisé tous les jours pendant 3 semaines maximum, en même temps que les injections de FSH.

- **La dose de départ habituelle est de 75 UI de Luveris (un flacon) avec 75 UI ou 150 UI de FSH.**
- **Selon votre réponse**, votre médecin pourra augmenter la dose de FSH, de préférence de 37,5 UI à 75 UI, à intervalles de 7 à 14 jours.

Votre médecin peut décider de prolonger votre traitement jusqu'à 5 semaines.

Quand la réponse désirée a été obtenue, une injection unique d'hCG est faite 24 à 48 heures après les dernières injections de Luveris et de FSH. On vous recommande alors d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration de l'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine ou une autre procédure d'assistance médicale à la procréation peut être pratiquée selon l'avis du médecin.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement sera interrompu et l'hCG ne devra pas être administrée (voir la rubrique 4 sous « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Votre médecin vous prescrira pour le cycle suivant une dose de FSH inférieure à celle du cycle précédent.

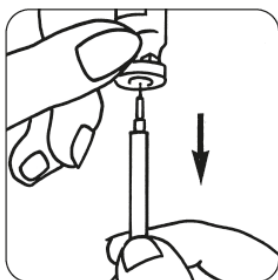
Mode d'administration

Luveris doit être administré par voie sous-cutanée, c'est-à-dire en injection sous la peau. Chaque flacon est à usage unique.

Si vous pratiquez vous-même les injections de Luveris, lisez attentivement les instructions suivantes :

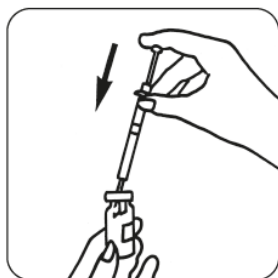
- Lavez-vous les mains. Il faut absolument que vos mains et que tout le matériel que vous utilisez soient aussi propres que possible.
- Regroupez tout ce dont vous avez besoin. Trouvez une surface propre et placez-y tout le matériel :
 - un flacon de Luveris,
 - un flacon de solvant,
 - deux cotons imbibés d'alcool,
 - une seringue,
 - une aiguille de reconstitution pour dissoudre la poudre dans le solvant,
 - une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée,
 - un collecteur conçu pour éliminer en toute sécurité le verre et les aiguilles.

- Enlevez l'opercule protecteur **du flacon de solvant**. Fixez l'**aiguille de reconstitution** à la seringue et aspirez un peu d'air dans la seringue en tirant le piston à peu près jusqu'à la marque de 1 mL. Introduisez ensuite l'aiguille dans le flacon, poussez le piston pour expulser l'air, retournez le flacon la tête en bas et aspirez doucement tout le solvant.

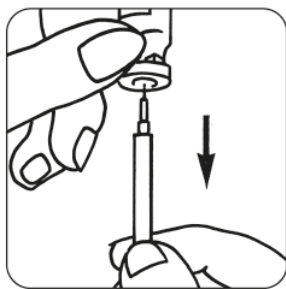


Reposez précautionneusement la seringue sur la surface de travail, en veillant bien à ne pas toucher l'aiguille.

- Préparez la solution à injecter : enlevez l'opercule protecteur **du flacon de poudre de Luveris**, prenez votre seringue et injectez lentement le solvant dans le flacon de Luveris (à travers le bouchon). Remuez très doucement, sans enlever la seringue, **sans agiter**.



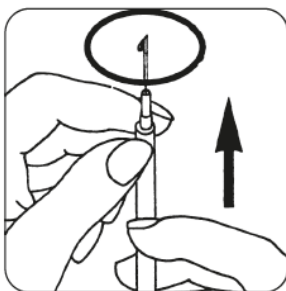
- Une fois que la poudre est dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), vérifiez que la solution obtenue est limpide et ne contient pas de particules. Retournez le flacon la tête en bas et aspirez doucement la solution obtenue dans la seringue.



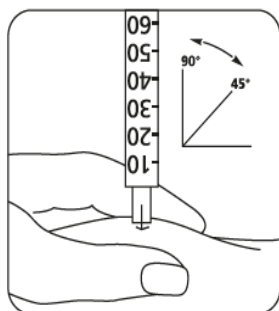
Vous pouvez aussi administrer Luveris et la follitropine alfa dans la même injection plutôt que séparément. Dans ce cas, après avoir dissous la poudre de Luveris, aspirez la solution dans la seringue comme ci-dessus et réinjectez-la dans l'ampoule/le flacon de poudre de follitropine alfa. Après dissolution de la poudre, aspirez la solution dans la seringue. Comme précédemment, vérifiez que la solution ne contient pas de particules et ne l'injectez pas si elle n'est pas limpide.

Un maximum de 3 ampoules/flacons de poudre peut être dissous dans 1 mL de solvant.

- Retirez l'aiguille utilisée pour la reconstitution et remplacez-la par l'**aiguille fine**. Éliminez les éventuelles bulles d'air de votre seringue : si vous voyez des bulles d'air dans votre seringue, tenez-la verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, puis tapotez doucement la seringue de façon à ce que les bulles d'air remontent. Poussez très doucement sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu.



- Injectez immédiatement la solution : votre médecin ou votre infirmière vous aura déjà indiqué les zones d'injection (par exemple : le ventre, le dessus de la cuisse). Désinfectez la peau au niveau du site d'injection choisi avec un coton imbibé d'alcool. Pincez fermement la peau entre deux doigts et enfoncez l'aiguille d'un coup sec (avec un angle de 45 à 90 degrés, comme si vous enfonciez une fléchette). Effectuez l'injection sous la peau, comme on vous l'a appris. N'injectez jamais directement dans une veine. Pour injecter la solution, poussez doucement sur le piston. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution. Retirez immédiatement l'aiguille après l'injection et frottez avec un coton imbibé d'alcool au point d'injection, en faisant des mouvements circulaires.



- Jetez tout le matériel utilisé : lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement toutes les aiguilles et récipients en verre vides dans un récipient prévu à cet effet. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Si vous avez utilisé plus de Luveris que vous n'auriez dû

Les effets d'un surdosage avec Luveris ne sont pas connus ; néanmoins, la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne n'est pas exclu (voir rubrique 4). Cependant, ceci ne se produira que si l'hCG est administrée (voir la rubrique 2 sous « Avertissements et précautions »).

Si vous oubliez d'utiliser Luveris

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Consultez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous. Il est possible que le médecin vous demande d'arrêter d'utiliser Luveris.

Réaction allergique

Les réactions allergiques comme une éruption cutanée, une rougeur, de l'urticaire, un gonflement du visage accompagné de difficultés respiratoires peuvent parfois être graves. Cet effet indésirable est très rare (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10 000).

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

- Des douleurs dans le bas de l'abdomen accompagnées de nausées ou de vomissements peuvent être les signes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Vos ovaires peuvent avoir réagi de manière excessive au traitement et formé des grands sacs de liquide ou kystes (voir la rubrique 2 sous « Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) »). Cet effet indésirable est fréquent (peut survenir chez au plus 1 patiente sur 10). S'il se produit, votre médecin devra vous examiner dès que possible.
- Des complications graves liées à la coagulation du sang (accidents thromboemboliques), en général avec un SHO sévère, sont observées très rarement. Cela peut entraîner des douleurs dans la poitrine, un essoufflement, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque (voir la rubrique 2 sous « Troubles de la coagulation »).

Autres effets indésirables fréquents

- Maux de tête
- Nausées, vomissements, diarrhée, gêne abdominale ou douleurs abdominales
- Sacs de liquide dans les ovaires (kystes ovariens), douleurs mammaires et pelviennes
- Réactions localisées au niveau du site d'injection, telles qu'une douleur, une démangeaison, des ecchymoses, un gonflement ou une irritation

Il n'a jamais été signalé de torsion des ovaires et de saignements dans l'abdomen sous traitement par Luveris ; toutefois de rares cas de ce type ont été signalés, après traitement par gonadotrophine ménopausique humaine (hMG) (une préparation extraite des urines et qui contient aussi de la LH).

Une grossesse extra-utérine (embryon implanté en dehors de l'utérus) peut survenir, particulièrement chez les femmes qui ont des antécédents de maladie des trompes.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Luveris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et les flacons après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation, tels qu'une décoloration de la poudre ou un dommage causé au récipient.

Le médicament doit être administré immédiatement après dissolution de la poudre.

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Luveris

- La substance active est la lutropine alfa. Un flacon de poudre pour solution injectable contient 75 UI (Unités Internationales).
- La lutropine alfa est une hormone lutéinisante humaine recombinante (r-hLH) produite par la technique de l'ADN recombinant.
- Les autres composants de la poudre sont : polysorbate 20, saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, acide phosphorique concentré, hydroxyde de sodium, L-méthionine et azote.
- Le solvant est de l'eau pour préparation injectable.

Comment se présente Luveris et contenu de l'emballage extérieur

- Luveris se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable.
- Chaque flacon de poudre contient 75 UI de lutropine alfa et chaque flacon de solvant contient 1 mL d'eau pour préparations injectables.
- Luveris est fourni en boîte contenant 1, 3 ou 10 flacons de poudre, avec le même nombre de flacons de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.