

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Luveris® 75 IU, 75 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: lutropin alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 75 i.j. lutropina alfa*

*rekombinantni humani luteinizirajući hormon {r-hLH} proizveden genetskim inženjeringom u ovarijalnim ćelijama kineskog hrčka (CHO) rekombinantnom DNK tehnologijom.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Izgled praška: beli liofilizirani pelet.

Izgled rastvarača: bistar bezbojan rastvor.

pH rekonstituisanog rastvora je 7,5-8,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Luveris 75 IU u kombinaciji sa preparatom folikulostimulirajućeg hormona (FSH) se preporučuje za stimulaciju folikularnog razvoja kod odraslih žena sa teškim deficitom luteinizirajućeg hormona (LH) i FSH. U kliničkim ispitivanjima, ove pacijentkinje su definisane na osnovu endogenog serumskog nivoa LH <1,2 i.j./L.

4.2. Doziranje i način primene

Terapija lekom Luveris 75 IU treba da se započne pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju poremećaja plodnosti.

Doziranje

Kod žena sa deficitom LH i FSH, cilj terapije lekom Luveris 75 IU zajedno sa FSH, je da se razvije jedan zreo de Grafov folikul iz koga će se, nakon primene humanog horigonadotropina (hCG), osloboditi oocit. Lek Luveris 75 IU treba davati u seriji dnevnih injekcija simultano sa FSH. Pošto su ove pacijentkinje amenoreične i imaju nisku endogenu sekreciju estrogena, terapija se može započeti u bilo kom trenutku.

Lek Luveris 75 IU treba primenjivati istovremeno sa folitropinom alfa.

Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentkinje koji se procenjuje merenjem veličine folikula ultrazvukom i merenjem estrogenog odgovora. Preporučeni režim doziranja počinje sa 75 i.j. lutropina alfa (tj. jedna bočica leka Luveris 75 IU) dnevno zajedno sa 75-150 i.j. FSH.

U kliničkim ispitivanjima, pokazano je da lek Luveris 75 IU povećava osetljivost jajnika na folitropin alfa. Ukoliko je potrebno dalje povećanje doze FSH, prilagođavanje doze bi trebalo da bude nakon intervala od 7-14 dana i poželjno je sa povećanjima za 37,5 i.j.-75 i.j.. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije bilo kog pojedinačnog ciklusa do 5 nedelja.

Kada se dobije optimalni odgovor, pojedinačna injekcija od 250 mikrograma rekombinantnog humanog horigonadotropina (r-hCG) ili 5000 i.j. do 10000 i.j. hCG treba da se da 24–48 sati nakon poslednje injekcije leka Luveris 75 IU i FSH-a. Pacijentkinji se preporučuje da ima polni odnos na dan primene hCG i naredni dan.

Alternativno, može da se izvede intrauterina inseminacija (IUI).

Može se razmotriti i podrška lutealnoj fazi, budući da nedostatak supstanci sa luteotrofičnom aktivnošću (LH/hCG) nakon ovulacije može da dovede do preranog propadanja žutog tela.

Ukoliko dođe do prenatlaženog odgovora, potrebno je obustaviti terapiju i ne primenjivati hCG. Terapiju treba ponovo započeti sledećeg ciklusa sa nižom dozom FSH od one u prethodnom ciklusu.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nema relevantne primene leka Luveris 75 IU kod starijih pacijenata. Bezbednost i efikasnost leka Luveris 75 IU kod starijih pacijenata nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Bezbednost, efikasnost i farmakokinetika leka Luveris 75 IU kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene leka Luveris 75 IU kod pedijatrijske populacije.

Način primene

Lek Luveris 75 IU je namenjen za supkutanu primenu. Primena prve injekcije leka Luveris 75 IU treba da bude pod medicinskim nadzorom. Prašak treba da se rekonstituiše sa priloženim rastvaračem neposredno pred primenu. Samo pacijentkinje koje su dobro motivisane, odgovarajuće obučene i kojima je savet stručnjaka lako dostupan mogu samostalno primenjivati lek Luveris 75 IU.

Za instrukcije u vezi rekonstitucije leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Lek Luveris 75 IU se ne sme primenjivati kod pacijenata sa:

- preosetljivošću na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenu u odeljku 6.1.
- tumorom hipotalamusa i hipofize
- uvećanjem jajnika ili cistom jajnika koja nije posledica policističnog oboljenja jajnika, i onih nepoznate etiologije
- ginekološkim krvarenjem nepoznatog porekla

- karcinomom jajnika, materice ili dojke

Lek Luveris 75 IU se ne sme koristiti u stanjima kod kojih trudnoća nije moguća kao što su:

- primarna ovarijalna insuficijencija
- malformacije polnih organa inkompatibilne sa trudnoćom
- fibroidni tumori materice inkompatibilni sa trudnoćom

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Da bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog proizvoda trebaju biti jasno zabeleženi.

Opšte preporuke

Pre početka terapije, infertilitet para treba da bude ocenjena kao ogovarajući, a navodne kontraindikacije za trudnoću procenjene. Dodatno, treba ispitati da li kod pacijentkinja postoje hipotiroidizam, adrenokortikalna deficijencija i hiperprolaktinemija i primeniti odgovarajuću specifičnu terapiju.

Porfirija

Kod pacijentkinja sa porfirijom ili sa porodičnom anamnezom porfirije lek Luveris 75 IU može da poveća rizik od pojave akutnih napada. Pogoršanje ili prva pojava ovog stanja može zahtevati prekid terapije.

Sindrom ovarijalne hiperstimulacije (SOHS)

Određeni stepen uvećanja jajnika je očekivani efekat kontrolisane ovarijalne stimulacije. Češće se javlja kod žena sa sindromom policističnih jajnika i obično prolazi bez terapije.

Za razliku od nekomplikovanog uvećanja jajnika, SOHS je stanje koje može da se manifestuje sa rastućim stepenima ozbiljnosti. Obuhvata značajno uvećanje jajnika, visok nivo polnih steroida u serumu i povećanje vaskularnog permeabiliteta koja može da dovede do nakupljanja tečnosti u peritonealnoj, pleuralnoj i retko u perikardijalnoj šupljini.

Simptomi blagog SOHS mogu uključivati bol u abdomenu, abdominalnu nelagodnost i distenziju ili uvećanje jajnika. Simptomi umerenog SOHS mogu dodatno da budu mučnina, povraćanje, ultazvučna potvrda dijagnoze ascitesa ili značajnog uvećanja jajnika.

Teški slučajevi SOHS uključuje simptome poput značajnog uvećanja jajnika, povećanja telesne mase, dispneje ili oligurije. Kliničkom procenom može se otkriti i pojava hipovolemije, hemokoncentracije, neravnoteže elektrolita, ascitesa, pleuralne efuzije ili akutnog plućnog distresa. Veoma retko, teški oblici SOHS mogu biti praćeni komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijski događaji, poput plućne embolije, ishemijskog moždanog udara ili infarkta miokarda.

U nezavisne rizike za pojavu SOHS ubrajaju se mlađi uzrast pacijenta, mala telesna masa, sindrom policističnih jajnika, visoke doze egzogenih gonadotropina, visok apsolutni ili brzorastući nivo serumskog estradiola, prethodne epizode SOHS ili veliki broj ovarijalnih folikula u razvoju kao i veliki broj uzetih oocita tokom ciklusa asistiranog reproduktivne tehnologije (ART).

Pridržavanje preporučenoj dozi leka Luveris 75 IU i FSH i režimu primene može smanjiti rizik od pojave ovarijalne hiperstimulacije. Praćenje ciklusa stimulacije ultrazvukom kao i nivoa estradiola se preporučuju radi ranog otkrivanja faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju da hCG igra ključnu ulogu kao okidač za pojavu SOHS i da ovaj sindrom može biti teži i trajati duže ukoliko dođe do trudnoće. Zbog toga se preporučuje, da u slučaju pojave znakova SOHS, ne davati hCG i savetovati pacijentkinju da se uzdrži od polnog odnosa ili da koristi barijerne metode kontracepcije tokom najmanje 4 dana. Kako SOHS može veoma brzo da uznapreduje (u toku 24 sata) ili da

tokom nekoliko dana postane ozbiljan medicinski događaj, pacijentkinje treba pratiti najmanje još 2 nedelje nakon primene hCG.

Blagi i umereni oblici SOHS obično prestaju spontano. Ukoliko dođe do pojave teškog oblika SOHS, preporučuje se da se obustavi terapija gonadotropinom, ukoliko još traje, i da se pacijentkinja hospitalizuje i započne odgovarajuća terapija.

Torzija jajnika

Torzija jajnika je zabeležena nakon terapije drugim gonadotropinima. Ovo može biti povezano sa drugim faktorima rizika kao što su SOHS, trudnoća, prethodna operacija abdomena, torzija jajnika u anamnezi, ranija pojava ili postojanje cisti na jajnicima kao i sindrom policističnih jajnika. Oštećenje jajnika zbog smanjenog dotoka krvi se može svesti na minimum ranom dijagnostikom i neodložnom detorzijom jajnika.

Višestruka trudnoća

Kod pacijentkinja koje su podvrgnute indukciji ovulacije, učestalost višestrukih trudnoća je povećana u poređenju sa prirodnim začećem. U najvećem broju slučajeva višestruke trudnoće su blizanačke. Višestruke trudnoće, posebno one sa većim brojem plodova, donosi povećani rizik od neželjenih matrenalnih i perinatalnih ishoda.

Za minimizaciju rizika od višestrukih trudnoća sa velikim brojem plodova, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Kod pacijentkinja koje su podvrgnute ART – a rizik od višestruke trudnoće je povezan uglavnom sa brojem vraćenih embriona, njihovim kvalitetom i starošću pacijentkinje.

Neuspela trudnoća

Učestalost neuspelih trudnoća koje se završe spontanom pobačajem ili abortusom je viša kod pacijentkinja koje su podvrgnute stimulaciji rasta folikula radi indukcije ovulacije ili ART-a nego nakon prirodnog začeća.

Ektopična trudnoća

Žene sa oboljenjem jajovoda u anamnezi su izložene riziku od ektopične trudnoće, bilo da je trudnoća nastala spontanom začećem ili usled terapije infertiliteta. Prevalencija ektopične trudnoće posle ART procedure je veća u poređenju sa istom u opštoj populaciji.

Kongenitalne anomalije

Učestalost kongenitalnih malformacija nakon primene ART može da bude neznatno povećana nego nakon spontanog začeća. Ovo može biti usled roditeljskih faktora uticaja (npr. starost majke, genetika), asistirane reproduktivne tehnologije ili višestrukih trudnoća.

Tromboembolijski događaji

Kod žena sa nedavnim ili trenutno postojećim tromboembolijskim događajem, ili kod žena sa opšte prepoznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su lična i porodična anamneza, trombofilija ili izražena gojaznost (indeks telesne mase veći od 30 kg/m²), terapija gonadotropinima može dalje da poveća rizik za pogoršanje ili pojavu ovih događaja. Kod ovih žena, korist od primene gonadotropina mora da bude procenjena u odnosu na rizik. Međutim treba imati u vidu i da trudnoća sama po sebi kao i SOHS takođe nose povećan rizik od tromboembolijskih događaja.

Neoplazme reproduktivnog sistema

Prijavljene su neoplazme jajnika i drugih reproduktivnih organa, kako benigne tako i maligne, kod žena koje su bile lečene primenom različitih terapijskih protokola u terapiji infertiliteta. Još uvek nije utvrđeno da li terapija gonadotropinima povećava rizik od ovih tumora kod žena sa infertilitetom.

Sadržaj natrijuma

Lek Luveris 75 IU sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Lek Luveris 75 IU ne sme da se daje u kombinaciji sa drugim lekovima, osim sa folitropinom alfa, za koji su studije pokazale da istovremena primena značajno ne menja aktivnost, stabilnost, farmakokinetiku ili farmakodinamska svojstva aktivnih supstanci.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema indikacija za primenu leka Luveris 75 IU tokom trudnoće.

Podaci dobijeni na ograničenom broju trudnica ne ukazuju na neželjene reakcije gonadotropina na trudnoću, embriogeni ili fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj, nakon kontrolisane ovarijalne stimulacije. Nije primećen teratogeni efekat leka Luveris 75 IU tokom ispitivanja na životinjama. Nema dovoljno kliničkih podataka, koji bi isključili teratogeni efekat leka Luveris 75 IU, u slučaju izloženosti leku tokom trudnoće.

Dojenje

Lek Luveris 75 IU nije indikovano za upotrebu tokom dojenja.

Plodnost

Lek Luveris 75 IU je indikovano za stimulaciju razvoja folikula, u kombinaciji sa FSH (videti odeljak 4.1).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Luveris 75 IU nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Lek Luveris 75 IU se koristi za stimulaciju razvoja folikula u kombinaciji sa folitropinom alfa. U tom smislu, teško je pripisati neželjena dejstva bilo kojoj od primenjenih supstanci.

U kliničkoj studiji, blage i umerene reakcije na mestu primene injekcije (modrice, bol, crvenilo, svrab i otok) prijavljeni su kod 7,4%, tj. 0,9% datih injekcija. Nije prijavljena nijedna teška reakcija na mestu primene injekcije.

Sindrom ovarijalne hiperstimulacije (SOHS) je uočen kod manje od 6% pacijenata koji su primali lek Luveris 75 IU. Nije zabeležen nijedan teški SOHS (videti odeljak 4.4).

U retkim slučajevima, torzija adneksa (komplikacija uvećanja jajnika) i hemoperitoneum su dovedeni u vezu sa terapijom humanim menopauzalnim gonadotropnom. Iako ove neželjene reakcije nisu uočene, mogu se javiti i prilikom primene leka Luveris 75 IU.

Može se javiti i ektopična trudnoća, pogotovu kod žena sa oboljenjem jajovoda u anamnezi.

Lista neželjenih dejstava:

Za određivanje učestalosti (dogadaj/broj pacijenata) korišćena je sledeća nomenklatura: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeća neželjena dejstva mogu biti primećena nakon upotrebe leka Luveris 75 IU:

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retka: blage do teške reakcije preosetljivosti uključujući i anafilaktičku reakciju ili šok.

Poremećaj nervnog sistema

Često: glavobolja.

Vaskularni poremećaji

Veoma retka: tromboembolija, obično povezana sa teškim SOHS.

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: abdominalni bol, nelagodnost u abdomenu, mučnina, povraćanje, dijareja.

Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki

Česta: blag do umeren SOHS (uključujući udruženu simptomatologiju), ovarijalne ciste, bol dojke, bol u karlici.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Česta: reakcije na mestu administracije (npr. bol, eritem, hematoma, oticanje i/ili iritacija na mestu primene injekcije)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Efekti predoziranja lekom Luveris 75 IU nisu poznati, bez obzira može se očekivati pojava SOHS-a (videti odeljak 4.4).

Pojedinačne doze od 40000 i.j. lutropina alfa su primenjivane zdravim ženskim volonterima bez pojave ozbiljnih neželjenih dejstava i dobro su se podnosile.

Terapija

Terapija zavisi od simptoma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; gonadotropini

ATC šifra: G03GA07

Lutropin alfa je rekombinantni humani luteinizirajući hormon (r-hLH), glikoprotein koji se sastoji od nekovalentno vezanih alfa i beta podjedinica. Luteinizirajući hormon se vezuje za ovarijalne tekalne ćelije (i ćelije granuloze) i testikularne *Leydig*-ove ćelije, preko receptora koji vezuje i humani horiogonadotropni hormon (hCG). Ovaj LH/CG transmembranski receptor je član super-familije receptora vezanih za G-protein; specifično, ima veliki vanćelijski domen. *In vitro* afinitet za vezivanje rekombinantnog hLH za LH/CG receptor na tumorskim *Leydig*-ovim ćelijama (MA-10) je između onog za vezivanje hCG i vezivanje pituitarnog hLH, ali unutar istog reda veličine.

U jajnicima, tokom folikularne faze, LH stimuliše tekalne ćelije da sekretuju androgene, koje će se koristiti kao supstrat za enzim aromataza granulosa ćelija da proizvode estradiol, i na taj način podržava FSH indukovani razvoj folikula. Na sredini ciklusa visok nivo LH dovodi do stvaranja žutog tela i ovulacije. Nakon ovulacije, LH stimuliše stvaranje progesterona u žutom telu povećavanjem konverzije holesterola u pregnenolon.

Kod stimulacije razvoja folikula kod anovulatornih žena sa deficitom FSH i LH, primarni efekat davanja lutropina alfa je povećanje folikularne sekrecije estradiola, čiji rast (folikula) je stimulisan sa FSH.

U kliničkim ispitivanjima, uzeti su pacijenti sa serumskim nivoom LH <1,2 i.j./L merenim u centralnoj laboratoriji. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između merenja LH izvedenim u različitim laboratorijama.

U ovim studijama stepen ovulacije po ciklusu bio je 70-75%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika lutropina alfa proučavana je kod ženskih dobrovoljaca, sa desenzitizacijom hipofize, primenom doza od 75 i.j. do 40000 i.j. Farmakokinetički profil lutropina alfa je sličan hLH dobijenom iz urina.

Resporpcija

Nakon supkutane primene, apsolutna bioraspoloživost je približno 60%.

Distribucija

Nakon intravenske primene, lutropin alfa se brzo distribuira sa inicijalnim poluvremenom eliminacije od približno jednog sata. Volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosi približno 10-14 L. Srednje vreme zadržavanja iznosi približno 5 sati.

Lutropin alfa pokazuje linearnu farmakokinetiku, što se procenjuje na osnovu površine ispod krive (PIK) koja je direktno proporcionalna primenjenoj dozi. Farmakokinetika lutropina alfa nakon pojedinačne i ponovljene primene leka Luveris 75 IU bitno se ne razlikuje i stepen akumulacije lutropina alfa je minimalan. Ne postoji farmakokinetička interakcija sa folitropinom alfa kada se primenjuju istovremeno.

Eliminacija

Nakon intravenske administracije leka Luveris 75 IU, lutropin alfa se eliminiše iz tela sa terminalnim poluvremenom eliminacije od približno 10-12 sati. Nakon supkutane primene terminalno poluvreme eliminacije je neznatno produženo. Ukupni klirens iznosi približno 2 L/sat i manje od 5% doze se izlučuje urinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbedonosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne pokazuju poseban rizik pri primeni leka

kod ljudi. Kao što se i očekuje od heterologne proteinske prirode hormona, nakon određenog vremena lutropin alfa je doveo do proizvodnje antitela kod eksperimentalnih životinja što je dovelo do snižavanja merljivih koncentracija LH u serumu, ali nije sasvim sprečilo njegovo biološko dejstvo. Nisu uočeni znaci toksičnosti zbog razvoja antitela na lutropin alfa.

Pri dozama od 10 i.j./kg/dan i većim, ponovljena primena lutropina alfa kod gravidnih ženki pacova i kunića izazvala je oštećenje reproduktivne funkcije, uključujući i resorpciju ploda i smanjeni porast telesne mase ženki. Ipak, nije uočena pojava teratogenog efekta usled primene leka ni na jednom životinjskom modelu.

Druge studije su pokazale da lutropin alfa nije mutagen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

Saharoza;

Dinatrijum-fosfat, dihidrat;

Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;

Polisorbat 20;

Fosforna kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH);

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);

L-Metionin;

Azot.

Rastvarač:

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog neutralnog stakla (tip I) volumena 3 mL koja je zatvorena sa bromobutilnim čepom zaštićenim aluminijumskim prstenom i „flip-off“ zatvaračem u kojoj se nalazi prašak i bočica od 2 mL ili 3 mL od bezbojnog neutralnog stakla (Tip I) sa gumenim čepom obloženim teflonom u kojoj se nalazi rastvarač.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom, jedna bočica sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Za neposrednu i jednokratnu upotrebu nakon prvog otvaranja i rekonstitucije.

Prašak se mora rekonstituisati sa rastvaračem pre upotrebe, pažljivim mućkanjem. Rekonstituisani rastvor ne treba upotrebiti ukoliko sadrži čestice ili ukoliko nije bistar.

Lek Luveris 75 IU se može mešati sa folitropinom alfa i primeniti zajedno sa njim u istoj injekciji. U ovom slučaju treba prvo rekonstituisati lek Luveris 75 IU i onda ga iskoristiti za rekonstituciju praška folitropina alfa.

Da bi se izbeglo injektovanje velikih zapremina, jedna bočica leka Luveris 75 IU se može rekonstituisati zajedno sa jednom ili dve bočice folitropina alfa, 75 i.j. u 1 mL rastvarača.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 90 v, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04131-15-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.10.2005.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.11.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2021.