Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

④ Napomáha umelému oplodneniu	**✔ Luveris 75 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok plv iol 1x75 IU (1x liek.inj.skl.-prášok+1x liek.inj.skl.-solv.)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 4.B - prípravky na ovariálnu stimuláciu

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-12 17:25:28**
Interné číslo záznamu:	**1775**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**
Registračné číslo produktu:	**EU/1/00/155/004**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**42091**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03G - Gonadotropíny a iné stimulanciá ovulácie**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03GA - Gonadotropíny**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**11/2000**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Luveris 75 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 75 IU lutropínu alfa (rekombinantný ľudský luteinizačný hormón

r-LH). Lutropín alfa je produkovaný bunkami ovárií čínskeho škrečka (CHO), ktoré boli získané

prostredníctvom genetického inžinierstva.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Vzhľad prášku: biele lyofilizované pelety

Vzhľad rozpúšťadla: číry bezfarebný roztok

pH rekonštituovaného roztoku je 7,5 – 8,5.

Pre aplikáciu lieku pacientkami, je treba zvážiť použitie iných liekových foriem ako sú ampulky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Luveris spolu s Folikuly Stimulujúcim Hormónom (FSH) sa odporúča podávať na stimuláciu vývoja

folikulov u dospelých žien so závažnou deficienciou luteinizačného hormónu (LH) a FSH.

V klinických štúdiách bola u týchto pacientok určená endogénna hladina LH v sére 1,2 IU/l.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Luverisom sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch fertility.

Dávkovanie

Cieľom liečby Luverisom spolu s FSH u žien s nedostatkom LH a FSH je vznik jediného zrelého

Graafovho folikulu, z ktorého sa po podaní ľudského choriogonadotropínu (hCG) uvoľní vajíčko.

Luveris možno podávať v sérii denných injekcií súbežne s FSH. Vzhľadom na to, že ide o pacientky

s amenoreou, ktoré majú nízku sekréciu endogénnych estrogénov, liečbu možno začať kedykoľvek.

Luveris sa má podávať súbežne s folitropínom alfa.

Liečba sa prispôsobuje individuálnej odpovedi pacientky a je určená ultrazvukovým meraním veľkosti

folikulu a estrogénovej odpovede. Odporúčaná schéma dávkovania je 75 IU lutropínu alfa (t.j. jedna

injekčná liekovka Luverisu) so 75 – 150 IU FSH denne.

V klinických štúdiách sa preukázalo, že Luveris zvyšoval citlivosť vaječníkov na účinky folitropínu

alfa. Pokiaľ je potrebné dávku FSH zvýšiť, najvhodnejšie je dávku prispôsobovať v 7 – 14 dňových

intervaloch o 37,5 IU – 75 IU. Prípustné je predĺženie trvania stimulácie v jednom cykle až na

5 týždňov.

Ak sa dosiahne optimálna odpoveď, 24 – 48 hodín po poslednej injekcii Luverisu a FSH, podá sa

jediná injekcia 250 mikrogramov r-hCG alebo 5000 IU až 10 000 IU hCG. Pacientke sa odporúča, aby

mala pohlavný styk v deň podania a deň po podaní hCG.

Prípadne sa môže vykonať vnútromaternicová inseminácia (IUI). Vzhľadom na to, že nedostatok látok s luteotropnou aktivitou (LH/hCG) môže viesť po ovulácii k predčasnému zániku corpus luteum, je potrebné zvážiť podporu luteálnej fázy. Ak sa dosiahne nadmerná odpoveď, liečbu je potrebné prerušiť a hCG nepodať. Liečbu sa odporúča znovu obnoviť v nasledujúcom cykle s použitím nižších dávok FSH.

Osobitná populácia

Starší ľudia

V prípade lieku Luveris neexistuje žiadna relevantná indikácia na jeho použitie u staršej populácie.

Bezpečnosť a účinnosť Luverisu nebola v populácii starších ľudí stanovená.

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientok s oslabenou funkciou obličiek alebo pečene nebola v prípade Luverisu vyhodnotená jeho

bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetické vlastnosti.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadna relevantná indikácia na použitie Luverisu v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

Luveris je určený na subkutánne použitie. Prvá injekcia prípravku Luveris sa má podať pod priamym

dohľadom lekára. Prášok sa má rekonštituovať tesne pred použitím s priloženým rozpúšťadlom. Tento liek si môžu podávať samé len tie pacientky, ktoré sú dobre motivované, adekvátne zaškolené a majú možnosť poradiť sa s lekárom.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Luveris je kontraindikovaný u pacientok s:

 precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,

 tumorom hypotalamu a hypofýzy,

 zväčšenými vaječníkmi alebo cystami na vaječníkoch, ktoré nesúvisia s ochorením polycystických vaječníkov a sú neznámeho pôvodu,

 gynekologickým krvácaním neznámej príčiny,

 karcinómom vaječníkov, maternice alebo prsníka.

Luveris sa nesmie používať, keď existuje stav, ktorý by znemožnil normálne tehotenstvo, ako je:

 primárne zlyhanie ovárií,

 malformácie pohlavných orgánov nekompatibilné s tehotenstvom,

 fibroidné nádory maternice nekompatibilné s tehotenstvom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby je u oboch partnerov potrebné vyšetriť fertilitu, pričom treba zohľadniť aj

prípadné kontraindikácie gravidity. Okrem toho je potrebné osobitne vylúčiť hypotyreoidizmus,

hypofunkciu kôry nadobličiek a hyperprolaktinémiu a v prípade ich potvrdenia začať

špecifickú liečbu

Porfýria

U pacientok, ktoré trpia porfýriou, alebo majú porfýriu v rodinnej anamnéze, môže Luveris zvýšiť

riziko výskytu akútneho záchvatu. Zhoršenie alebo objavenie sa prvého prejavu tohto stavu si môže

vyžadovať ukončenie liečby.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)

Istá miera zväčšenia vaječníkov je v prípade kontrolovanej ovariálnej stimulácie očakávaným

prejavom. Tento jav je možné častejšie pozorovať u žien so syndrómom polycystických vaječníkov a

obyčajne ustúpi bez nutnosti liečby.

Na rozdiel od nekomplikovaného zväčšenia vaječníkov, predstavuje (OHSS) stav, ktorý sa môže

prejaviť postupne klesajúcou mierou závažnosti. Tento proces zahrňuje nápadné zväčšenie vaječníkov, vysokú hladinu pohlavných steroidných hormónov v sére a zvýšenú permeabilitu ciev, čo môže v konečnom dôsledku viesť k akumulácii tekutiny v peritoneálnej, pleurálnej a zriedkavo aj v

perikardiálnej dutine.

Mierne prejavy OHSS môžu zahrňovať abdominálnu bolesť, abdominálny diskomfort a distenziu

alebo zväčšenie vaječníkov. Stredne ťažké prejavy OHSS sa môžu navyše prejaviť formou nauzey,

vracaním, ultrazvukovo potvrdeným ascitom alebo nápadným zväčšením vaječníkov.

Vážne prejavy OHSS zahrňujú symptómy závažného zväčšenia vaječníkov, prírastok na váhe,

dyspnoe alebo oligúriu. Klinické vyšetrenie môže odhaliť príznaky ako hypovolémia,

hemokoncentrácia, elektrolytová nerovnováha, ascites, pleurálny výtok alebo akútnu pulmonálnu

úzkosť. Mimoriadne zriedkavo sa môže OHSS komplikovať torziou vaječníkov alebo

tromboembolickými príhodami, ako sú pulmonálna embolizácia, ischémia, mŕtvica alebo

infarkt myokardu.

Nezávislé rizikové faktory pre rozvoj OHSS sú nízky vek, nízka telesná hmotnosť, syndróm

polycystických ovárií, vyššie dávky exogénnych gonadotropínov, vysoké absolútne hodnoty alebo

rýchlo stúpajúce hladiny sérového estradiolu a predošlé epizódy OHSS, vysoký počet vyvíjajúcich sa

ovariálnych folikulov a veľký počet oocytov z ART cyklov.

Dôkladné dodržiavanie odporúčaného dávkovania Luveris, FSH a režim podávania lieku môžu

minimalizovať riziko ovariálnej hyperstimulácie. Monitorovanie stimulačných cyklov prostredníctvom

ultrazvukového vyšetrenia, ako aj meranie hladiny estradiolu sú v tomto prípade odporúčané postupy, ktoré umožnia včas odhaliť potenciálne rizikové faktory.

Existujú dôkazy, ktoré potvrdzujú, že hCG hrá kľúčovú úlohu v procese spúšťania OHSS a že

samotný syndróm môže prebiehať omnoho závažnejšie a v prípade tehotenstva aj dlhodobejšie. Preto v prípade prejavenia sa príznakov hyperstimulácie vaječníkov, odporúčame neaplikovať hCG a

odporučiť pacientkam zdržiavať sa pohlavného styku, alebo použiť adekvátnu formu antikoncepcie

počas nasledujúcich 4 dní. Vzhľadom na to, že OHSS môže prebiehať mimoriadne rýchlo (v priebehu

24 hodín) alebo v priebehu niekoľkých dní, kedy sa môže pretransformovať do vážnych zdravotných

komplikácií, odporúčame, aby boli príslušné pacientky dôkladne pozorované v priebehu najmenej

dvoch týždňov od podania hCG.

Mierne alebo stredne ťažké prejavy OHSS sa obyčajne stratia samé. V prípade, že sa u danej pacientky prejavia symptómy vážnej formy OHSS, odporúčame prerušiť liečbu gonadotropínom, pacientku hospitalizovať a začať vhodnú formu liečby.

Skrútenie vaječníkov

Po liečbe inými gonadotropínmi bolo hlásené skrútenie vaječníkov. Toto môže byť spojené s inými

rizikovými faktormi, ako napríklad OHSS, tehotenstvo, predchádzajúci chirurgický zákrok v brušnej

dutine, výskyt skrútenia vaječníkov v minulosti, cysta na vaječníkov v minulosti alebo súčasnosti a

polycistický vaječníkový syndróm. Poškodenie vaječníka z dôvodu zníženého prívodu krvi sa môže

obmedziť skorou diagnózou a okamžitým odkrútením.

Mnohopočetná gravidita

U pacientok, ktoré sa podrobujú indukcii ovulácie, je zvýšený výskyt mnohopočetnej gravidity a

pôrodov v porovnaní s prirodzeným počatím. Väčšina prípadov mnohopočetnej gravidity sa

manifestuje dvojičkami. Mnohopočetné gravidity, predovšetkým gravidity s tromi a viac zárodkami,

nesú vyššie riziko nežiaducich tehotenských a perinatálnych výsledkov.

Ak chcete minimalizovať riziko mnohopočetných gravidít s tromi alebo viac zárodkami, odporúča sa

pozorne monitorovať reakcie vaječníkov.

V prípade pacientok, ktoré podstupujú jednotlivé výkony technológie asistovanej reprodukcie (ART),

je riziko mnohopočetnej gravidity úmerné predovšetkým počtu umiestnených embryí, ich kvalite

a veku pacientky.

Zánik gravidity

Incidencia zániku gravidity pri spontánnom potrate alebo interupcii je vyššia u pacientok podrobujúcich sa stimulácii rastu folikulov na vyvolanie ovulácie ako v prípade prirodzeného počatia.

Mimomaternicová gravidita

U žien s ochorením vajíčkovodov v anamnéze existuje riziko mimomaternicovej gravidity, či už po

spontánnom oplodnení alebo po liečbe neplodnosti. Výskyt mimomaternicovej gravidity po ART je

vyšší ako v bežnej populácii.

Vrodené malformácie

Výskyt vrodených malformácií po ART môže byť v porovnaní s prirodzeným počatím mierne

zvýšený, v súčasnosti je pomerne nejasné, či je tento stav spojený s dedičnými faktormi prítomnými u

daného páru s neplodnosťou, alebo sa jedná o pôsobenie ART.

Tromboembolické príhody

U žien, ktoré v nedávnom

Laktácia

Luveris nie je indikovaný počas laktácie.

Fertilita

Luveris je indikovaný pre stimuláciu folikulárneho vývoja, v spojitosti s FSH (pozri časť 4.1).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Luveris nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Luveris sa užíva na stimuláciu vývoja folikulov v kombinácii s folitropínom alfa. V tomto kontexte je

ťažké pripísať nežiaduce reakcie jednej z týchto látok.

V klinických štúdiách boli u 7,4 % pacientov hlásené mierne, respektíve u 0,9 % stredne ťažké reakcie

v mieste vpichu injekcie (podliatiny, bolesť, sčervenanie, svrbenie alebo opuch). Neboli hlásené nijaké

ťažké reakcie v mieste vpichu.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS) sa pozoroval u menej ako 6 % pacientok liečených

Luverisom. Nebol hlásený žiadny ťažký stupeň OHSS (časť 4.4).

V zriedkavých prípadoch bola liečba ľudským menopauzálnym gonadotropínom spojená s torziou

adnexov (komplikácia zväčšenia ovárií) a hemoperitoneom. I napriek tomu, že tieto nežiaduce reakcie

sa nepozorovali po aplikácii Luverisu, ich vznik nemožno vylúčiť.

U žien s ochorením vajíčkovodov v anamnéze sa môže tiež objaviť ektopická gravidita.

Zoznam nežiaducich účinkov

Na určenie frekvencie výskytu sa vzťahujú nasledujúce definície: veľmi časté (≥ 1/10), časté (□ 1/100

až < 1/10), menej časté (□ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (□ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé

(< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Po podaní Luverisu možno pozorovať nasledovné nežiaduce reakcie:

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: Mierna až vážna precitlivenosť vrátane anafylaktickej reakcie a šoku.

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy.

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: Tromboembolizmus, obyčajne spojený s vážnou formou OHSS.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Abdominálna bolesť, abdominálny diskomfort, nauzea, vracanie, hnačka.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté: Mierna alebo stredne vážna forma OHSS (vrátane súvisiacej symptomatológie), cysta na

vaječníkoch, bolesti prsníkov, bolesti v oblasti panvy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Reakcie v mieste injekcie (napr. bolesť, erytém, hematóm, opuch a/alebo podráždenie v mieste

podania injekcie).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Následky predávkovania Luverisom nie sú známe. Napriek tomu existuje možnosť rozvoja OHSS, čo

je bližšie popísané v časti 4.4.

Jednotlivé dávky až do 40 000 IU lutropínu alfa boli podané zdravým dobrovoľníčkam bez vzniku

závažných nežiaducich reakcií, pričom boli dobre tolerované.

Manažment

Liečba závisí od daných symptómov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory pohlavného systému, gonadotropíny,

ATC kód: G03GA07.

Lutropín alfa je rekombinantný ľudský luteinizačný hormón (r-hLH), glykoproteín zložený

z nekovalentne viazaných α- a β-podjednotiek. Luteinizačný hormón (LH) sa viaže na bunky téky

(a granulózové bunky) vaječníkov a Leydigove bunky semenníkov, cez receptor spoločný s ľudským

choriogonadotropínom (hCG). Tento transmembránový LH/CG receptor je súčasťou podskupiny

receptorov spojených s G proteínom. Je charakteristický tým, že má veľkú extracelulárnu doménu.

In vitro afinita rekombinantného hLH na LH/CG receptor na bunkách tumoru Leydigových buniek

(MA-10) je medzi afinitou hCG a afinitou hypofyzárneho hLH, avšak rádovo je rovnaká.

Vo vaječníkoch stimuluje LH počas folikulárnej fázy bunky téky k sekrécii androgénov, ktoré slúžia

ako substrát pre enzým aromatázu v granulózových bunkách, kde sa syntetizuje estradiol, ktorý

podporuje vývoj folikulov, indukovaný FSH. V strede cyklu spúšťajú vysoké hladiny LH tvorbu

corpus luteum a ovuláciu. Po ovulácii LH stimuluje produkciu progesterónu v corpus luteum zvýšením

konverzie cholesterolu na pregnenolón.

Na stimuláciu vývoja folikulov u žien s anovuláciou s deficienciou LH a FSH je primárny účinok

lutropínu alfa zvýšenie sekrécie estradiolu folikulmi, ktorých rast je stimulovaný FSH.

V klinických štúdiách boli pacientky definované na základe endogénnej hladiny LH v sére 1,2 IU/l

po meraní v ústredných laboratóriách. I napriek tomuto je potrebné vziať do úvahy rozličné hodnoty

hladín LH, ktoré boli merané v rôznych laboratóriách.

V týchto štúdiách bola miera ovulácie na jeden cyklus 70 – 75 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika lutropínu alfa sa študovala na dobrovoľníčkach s desenzibilizáciou hypofýzy

v rozmedzí dávok od 75 IU až do 40 000 IU. Farmakokinetický profil lutropínu alfa je podobný

profilu hLH získaného z moču.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť po subkutánnom podaní je približne 60 %.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je lutropín alfa rýchlo distribuovaný s iniciálnym polčasom približne jedna

hodina. Distribučný objem v rovnovážnom stave je okolo 10 – 14 l. Priemerný čas pretrvávania v

organizme je približne 5 hodín.

Lutropín alfa vykazuje lineárnu farmakokinetiku, ako ukázalo hodnotenie plochy pod krivkou (AUC),

ktorá je priamo úmerná podanej dávke. Farmakokinetika lutropínu alfa po jednotlivej a opakovanej

dávke Luverisu je porovnateľná a miera kumulácie lutropínu alfa je minimálna. Ak sa podáva súbežne

s folitropínom alfa nedochádza k žiadnym farmakokinetickým interakciám.

Eliminácia

Po subkutánnom podaní Luverisu je lutropín alfa eliminovaný z tela s terminálnym polčasom približne

10 – 12 hodín. Po subkutánnom podaní je terminálny polčas mierne predĺžený. Celkový klírens je

okolo 2 l/h. Menej ako 5 % dávky sa vylúči močom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po

opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V dôsledku heterológnej proteínovej povahy hormónu vyvolal lutropín alfa po určitom čase u experimentálnych zvierat protilátkovú odpoveď, ktorá na jednej strane znížila merateľnú sérovú

hladinu LH, ale na druhej strane úplne nezabránila jeho biologickému účinku. Neboli pozorované

žiadne známky toxicity vyvolanej produkciou protilátok proti lutropínu alfa.

Opakované podávanie lutropínu alfa v dávkach 10 IU/kg/deň a vyšších spôsobilo gravidným

potkanom a králikom poruchy reprodukčnej funkcie, ako sú resorpcia plodov a zníženie prírastku

telesnej hmotnosti matiek. Ani na jednom modeli zvierat však nebola pozorovaná teratogenita spojená s aplikáciou liečiva.

Iné štúdie dokázali, že lutropín alfa nie je mutagénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

Sacharóza

Dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného

Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného

Polysorbát 20

Koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

L-metionín

Dusík

Rozpúšťadlo:

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie podávať vo forme zmesi v jedinej injekcii s inými liekmi okrem folitropínu alfa.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok je balený v 3 ml injekčných liekovkách z neutrálneho bezfarebného skla (typ I). Injekčné

liekovky sú uzatvorené brómbutylovými zátkami chránenými hliníkovými tesniacimi krúžkami

s vyklápacími viečkami. Rozpúšťadlo je balené buď v 2 alebo 3 ml injekčných liekovkách z

neutrálneho bezfarebného skla (typ I) s gumenou zátkou potiahnutou teflónom, alebo v 2 ml

ampulkách z neutrálneho bezfarebného skla (typ I).

Balenia po 1, 3 alebo 10 injekčných liekoviek so zodpovedajúcim množstvom injekčných liekoviek

alebo ampuliek rozpúšťadla. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek je určený na okamžité jednorazové použitie po prvom otvorení a rozpustení.

Prášok sa musí pred použitím rozpustiť v rozpúšťadle jemným krúživým pohybom.

Rekonštituovaný roztok sa nesmie podávať, ak obsahuje častice alebo nie je číry.

Luveris sa môže miešať a podávať v jednej injekcii s folitropínom alfa.

V takomto prípade je potrebné ako prvý rozpustiť Luveris a pripravený roztok následne použiť na

rozpustenie prášku folitropínu alfa.

Aby sme sa vyhli veľkému objemu injekcie, môže sa jedna injekčná liekovka Luverisu rekonštituovať

v 1 ml rozpúšťadla spolu s jednou alebo dvoma ampulkami/injekčnými liekovkami folitropínu alfa

37,5 IU, 75 IU alebo 150 IU.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/155/001 (1 injekčná liekovka/1 ampulka)

EU/1/00/155/002 (3 injekčné liekovky/3 ampulky)

EU/1/00/155/003 (10 injekčných liekoviek/10 ampuliek)

EU/1/00/155/004 (1 injekčná liekovka/1 injekčná liekovka)

EU/1/00/155/005 (3 injekčné liekovky/3 injekčné liekovky)

EU/1/00/155/006 (10 injekčných liekoviek/10 injekčných liekoviek)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. novembra 2000.

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. novembra 2005.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľku

Rozpúšťadlo v injekčných liekovkách

Luveris 75 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Lutropín alfa

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože

obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj

vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.

- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo

zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto

písomnej informácii pre používateľku. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácií pre používateľku sa dozviete:

1. Čo je Luveris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Luveris
3. Ako používať Luveris
4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Luveris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Čo je Luveris a na čo sa používa

Čo je Luveris

Luveris je liek, ktorý obsahuje lutropín alfa, rekombinantný luteinizačný hormón (LH), ktorý je

v zásade podobný prirodzene sa nachádzajúcemu hormónu v organizme ľudí, ale je vyrobený

biotechnologickými postupmi. Patrí do skupiny hormónov, ktoré sa nazývajú gonadotropíny a

regulujú normálny priebeh reprodukcie.

Na čo sa Luveris používa

Luveris sa odporúča na liečbu dospelých žien, u ktorých sa zistila veľmi nízka hladina niektorého z

hormónov regulujúcich prirodzený reprodukčný cyklus. Liek sa používa spolu s ďalším hormónom

nazývaným folikuly stimulujúci hormón (FSH) na vyvolanie dozrievania folikulov, ktoré sú vo

vaječníkoch, kde dozrievajú vajíčka. Po poslednej injekcii Luverisu sa podá jediná injekcia ľudského

choriogonadotropínu (hCG), ktorá vyvolá uvoľnenie vajíčka z folikulu (ovuláciu).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Luveris

Nepoužívajte Luveris

- ak ste alergická na gonadotropíny (ako napríklad luteinizačný hormón, folikuly stimulujúci

hormón alebo ľudský choriogonadotropín) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku

(uvedených v časti 6),

- ak máte rakovinu vaječníkov, maternice alebo prsníkov,

 ak máte zistený nádor mozgu,

 ak máte zväčšené vaječníky alebo vaky vyplnené tekutinou na vaječníkoch (ovariálne

cysty) neznámeho pôvodu,

 ak máte vaginálne krvácanie neznámeho pôvodu.

Nepoužívajte Luveris, ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov. Ak si nie ste niečím istá,

overte si to pred použitím lieku u svojho lekára alebo lekárnika.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Luveris, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Pred začiatkom liečby je potrebné vám aj vášmu partnerovi vyšetriť plodnosť.

Neodporúčame vám používať Luveris, ak sa u vás prejavujú akékoľvek stavy, ktoré neumožňujú

prirodzené tehotenstvo, napr. zlyhanie vaječníkov alebo malformácie (poškodenia) pohlavných

orgánov.

Porfýria

V prípade, že vy alebo niekto z vašej rodiny trpí porfýriou (neschopnosť štiepiť porfyríny, ktorá sa

môže prenášať z rodičov na deti), povedzte o tejto skutočnosti vášmu lekárovi ešte pred

zahájením liečby.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)

Tento liek stimuluje vaše vaječníky. To zvyšuje riziko vzniku ovariálneho hyperstimulačného

syndrómu alebo OHSS. K uvedenému dochádza, ak sa vaše folikuly vyvíjajú príliš intenzívne

a prerastú do veľkých cýst. V prípade, že cítite bolesť v dolnej abdominálnej oblasti, rýchlo priberáte

na váhe, cítite sa chorá, alebo vraciate a máte problémy s dýchaním, povedzte o týchto skutočnostiach okamžite vášmu lekárovi, ktorý vás môže požiadať, aby ste prestali tento prípravok užívať (pozri v časti 4 pod názvom „Závažné vedľajšie účinky“).

V prípade, že neovulujete a v prípade dodržiavania odporúčaného dávkovania a intervalov podávania

lieku, je rozvoj OHSS menej pravdepodobný. Liečba Luverisom zriedkavo spôsobuje vážne formy

OHSS. Častejšie k tomu dochádza, ak je podávaný liek, ktorý sa používa na finálne dozrievanie

folikulov (s obsahom ľudského choriového gonadotropínu, hCG) (pozri časť 3 „Aké množstvo

používať“). Ak sa u vás rozvíja OHSS, váš lekár vám nemusí podávať žiaden hCG počas celej liečby

a môže vás tiež požiadať, aby ste nemali žiaden pohlavný styk, alebo používali adekvátne formy

mechanickej antikoncepcie v priebehu najmenej 4 dní.

Váš lekár bude dôsledne sledovať odpovede vaječníkov ultrazvukovým a krvným vyšetrením pred

a počas liečby.

Mnohopočetné tehotenstvo

Pri používaní Luverisu je možné vyššie riziko tehotenstva s viac ako jedným dieťaťom v danom čase

(„mnohopočetné tehotenstvo“, predovšetkým dvojčatá), ako v prípade prirodzeného počatia.

Mnohopočetné tehotenstvo môže znamenať pre vás a pre vaše deti isté komplikácie. Riziko

mnohopočetného tehotenstva môžete obmedziť užívaním správneho množstva lieku Luveris v

správnych časových intervaloch. Ak podstupujete výkony spojené s asistovanou reprodukciou, riziko

mnohopočetného tehotenstva je úmerné vášmu veku, kvalite a počtu oplodnených vajíčok alebo

embryí umiestnených do vašej maternice.

Potrat

Ak podstupujete jednotlivé výkony technológie asistovanej reprodukcie alebo stimulácie vašich

vaječníkov v produkcii vajíčok, riziko potratu je u vás vyššie ako u bežných žien.

Mimomaternicové tehotenstvo

U žien s ochorením vajíčkovodov v anamnéze existuje riziko mimomaternicového tehotenstva

(tehotenstva, keď sa plod zahniezdi mimo maternice), či už po spontánnom oplodnení alebo po

liečbe neplodnosti.

Problémy so zrážaním krvi (tromboembolické príhody)

V prípade, že sa u vás alebo niekoho z vašej rodiny vyskytla v minulosti alebo v nedávnej dobe krvná

zrazenina v nohe alebo v pľúcach, alebo u vás došlo k mŕtvici alebo k infarktu myokardu, povedzte

o tejto skutočnosti vášmu lekárovi ešte pred zahájením liečby Luverisom. Môžete byť vystavená

vyššiemu riziku tvorby závažných krvných zrazenín alebo sa existujúce zrazeniny môžu zhoršiť počas

liečby Luverisom.

Nádory pohlavných orgánov

U žien, ktoré sa podrobili viacnásobným liečebným režimom na liečbu neplodnosti, boli hlásené

nezhubné aj zhubné nádory na vaječníkoch a na iných pohlavných orgánoch.

Vývojové chyby

Vývojové chyby po technike asistovanej reprodukcie (ART) môžu byť mierne vyššie ako po

spontánnych počatiach. Toto môže byť spôsobené rozdielmi v rodičovských faktoroch, ako napríklad

vek matky, genetika, ako aj postupmi ART a mnohopočetným tehotenstvom.

Deti a dospievajúci

Luveris sa nemá podávať deťom a dospievajúcim vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Luveris

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, či práve budete užívať ďalšie lieky,

povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Luveris sa nemá podávať v tej istej injekcii spolu s inými liekmi, okrem folitropínu alfa, ak je

prepísaný vaším lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Luveris, ak ste tehotná alebo ak dojčíte.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Luveris nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Luverisu

Luveris obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke. Je to v podstate zanedbateľné množstvo

sodíka.

3. Ako používať Luveris

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istá, overte si to

u svojho lekára.

Používanie tohto lieku

Váš lekár určí dávku a dávkovaciu schému, ktorá je pre vás počas tohto liečebného cyklu

najvhodnejšia.

Aké množstvo používať

Luveris sa zvyčajne užíva každý deň počas troch týždňov súbežne s injekciami FSH.

- Obvyklá počiatočná dávka je 75 IU (1 injekčná liekovka) Luverisu spolu so 75 IU alebo

150 IU FSH.

- V závislosti od odpovede vám lekár môže zvýšiť dávku FSH zvyčajne o 37,5 – 75 IU v 7 až

14 dňových intervaloch.

Váš lekár môže rozhodnúť o predĺžení liečby až na 5 týždňov.

Ak sa dosiahne požadovaná odpoveď, 24 až 48 hodín po podaní poslednej injekcie Luverisu a FSH,

podá sa jediná injekcia hCG. Odporúča sa, aby ste mali pohlavný styk v deň podania hCG a na

nasledujúci deň. Prípadne možno vykonať vnútromaternicovú inseminániu (IUI).

Ak nastane nadmerná odpoveď, je potrebné liečbu ukončiť a nepodať hCG (pozri časť „Možné

vedľajšie účinky“). Nasledujúci cyklus vám lekár predpíše liečbu nižšou dávkou FSH než

v predchádzajúcom cykle.

Spôsob podávania

Luveris je určený na podkožné podanie, čo znamená, že injekciou sa podáva pod kožu. Každá injekčná

liekovka je určená iba na jedno použitie.

Ak si Luveris podávate sama, pozorne si prečítajte nasledovné pokyny:

 Umyte si ruky. Je dôležité, aby vaše ruky a pomôcky, ktoré používate boli čo najčistejšie.

 Pripravte si všetko, čo potrebujete. Nájdite si čisté miesto a položte naň všetko potrebné:

- jednu injekčnú liekovku Luveris,

- jednu injekčnú liekovku rozpúšťadla,

- dva tampóny namočené v alkohole,

- jednu injekčnú striekačku,

- jednu rekonštitučnú ihlu na rozpustenie prášku v rozpúšťadle,

- jednu tenkú injekčnú ihlu na podkožnú injekciu,

- nádobu na ostré predmety na bezpečnú likvidáciu skla a ihiel.

 Z injekčnej liekovky rozpúšťadla odstráňte ochrannú čiapočku. Pripevnite rekonštitučnú ihlu na injekčnú striekačku a natiahnite trochu vzduchu do injekčnej striekačky vytiahnutím piestu približne po značku 1 ml. Potom vpichnite ihlu do injekčnej liekovky, potlačte piest, aby ste vytlačili vzduch, otočte injekčnú liekovku hore dnom a jemne natiahnite všetko rozpúšťadlo.

Opatrne položte otvorenú ampulku otvorom hore na pracovnú plochu.

 Príprava injekčného roztoku: Odstráňte ochranné viečko z injekčnej liekovky s práškom

Luverisu, vezmite injekčnú striekačku a pomaly vstreknite rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s Luverisu. Jemne premiešajte bez vytiahnutia injekčnej striekačky. Nepretrepávajte.

 Po rozpustení prášku (čo sa zvyčajne stane okamžite) skontrolujte, či výsledný roztok je číry a

bez akýchkoľvek pevných častíc. Otočte injekčnú liekovku hore dnom a jemne natiahnite roztok späť do injekčnej striekačky.

Môžete tiež zmiešať Luveris a folitropín alfa ako alternatívu k aplikácii každého lieku osobitne.

Po rozpustení prášku Luveris vtiahnite roztok späť do injekčnej striekačky a vstreknite ho znovu do

nádoby s práškom folitropínu alfa. Keď sa prášok rozpustí, natiahnite roztok späť do injekčnej

striekačky. Skontrolujte ako predtým, či v ňom nie sú častice a roztok, ktorý nie je číry, nepoužite.

V 1 ml rozpúšťadla možno rozpustiť až 3 liekovky prášku.

 Vymeňte ihlu za tenkú ihlu a odstráňte prípadné vzduchové bubliny: Ak vidíte vzduchové bubliny v injekčnej striekačke, držte injekčnú striekačku tak, aby ihla smerovala nahor a jemne poklepte po

injekčnej striekačke, kým sa všetok vzduch nenazbiera pri vrchu. Jemne zatlačte na piest, kým neodstránite vzduchové bubliny.

 Ihneď si vpichnite injekciu: váš lekár alebo zdravotná sestra vám už vopred poradili, kam si

máte podať injekciu (napr. brucho, predná strana stehna).

Očistite vybrané miesto tampónom S alkoholom. Pevne zvraštite kožu k sebe a vpichnite ihlu pod 45° až 90° uhlom pohybom podobným hádzaniu šípok. Dostanete sa pod kožu, ako vás zaškolili. Nevpichnite priamo do žily. Vstreknite roztok jemným tlakom na piest. Tlačte dovtedy, kým nevystreknete všetok roztok. Ihneď vytiahnite ihlu a očistite kožu tampónom s alkoholom krúživým pohybom.

 Odstráňte všetky použité pomôcky: Po podaní injekcie ihneď odhoďte všetky ihly a prázdne

sklenené obaly do nádob na ostré predmety. Nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Ak použijete viac Luverisu, ako máte

Účinky predávkovania Luverisom nie sú známe, je však pravdepodobné, že sa môže objaviť ovariálny

hyperstimulačný syndróm, ktorý je bližšie popísaný v “Možné vedľajšie účinky”. Avšak toto sa

prejaví iba po aplikácii hCG (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

Ak zabudnete použiť Luveris

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Prosím, vyhľadajte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa používania tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára,

lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok uvedený nižšie, okamžite sa obráťte na svojho

lekára. Lekár vám môže nariadiť ukončenie liečby Luverisom.

Alergické reakcie

Alergické reakcie ako kožný exantém, červená pokožka, vyrážka a opuch tváre so sťaženým dýchaním

môžu byť v istých prípadoch vážne. Vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé (môže postihnúť menej ako

1 z 10 000 ľudí).

Ovariálny hyperstimulačný syndróm

 Bolesť v dolnej abdominálnej oblasti spojená s nauzeou alebo vracaním. To môžu byť

symptómy rozvíjajúceho sa ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS). Vaše vaječníky

zrejme prehnane reagovali na liečbu vytvorením veľkých ovariálnych vakov s tekutinou alebo

cýst (pozri tiež v časti 2 pod názvom „Ovariálny hyperstimulačný syndróm“). Tento vedľajší

účinok je častý (môže postihnúť 1 z 10 ľudí). Ak sa to stalo, váš lekár vás musí vyšetriť čo

najskôr.

 Vážne komplikácie súvisiace so zrážaním krvi (tromboembolické príhody), ktoré sú spravidla

spojené s OHSS, sú pozorované mimoriadne ojedinele. Tieto stavy môžu spôsobovať bolesť na

hrudníku, dýchavičnosť, mŕtvicu alebo infarkt myokardu (pozri tiež v časti 2 pod názvom

„Problémy so zrážaním krvi“).

Ostatné časté vedľajšie účinky

 Bolesť hlavy.

 Nevoľnosť, vracanie, hnačka, abdominálny diskomfort alebo abdominálna bolesť.

 Vaky s tekutinou na vaječníkoch (cysty na vaječníkoch), bolesť prsníkov a bolesť

v oblasti panvy.

 Lokálne reakcie v mieste aplikovania injekcie, napr. bolesť, svrbenie, podliatiny, opuch

alebo zápal.

Pri liečbe Luverisom neboli hlásené prípady torzie vaječníkov a krvácania do brušnej dutiny, avšak

hlásili sa zriedkavé prípady po liečbe ľudským menopauzálnym gonadotropínom (hMG) a liekom

získaným z moču, ktorý tiež obsahuje LH.

Mimomaternicová gravidita (embryo zahniezdené mimo dutiny maternice) môže vzniknúť hlavne u

žien s ochoreniami vajíčkovodov v anamnéze.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo

zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej

informácii pre používateľku. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného

systému hlásenia uvedeného v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu

ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Luveris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na injekčných liekovkách po EXP.

Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia, ako sú zmeny zafarbenia prášku

alebo porušenie obalu.

Liek sa musí podať okamžite po rozpustení prášku.

Roztok sa nesmie podať, ak obsahuje častice alebo nie je číry.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Luveris obsahuje

 Liečivo je lutropín alfa. Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 75 IU (medzinárodných

jednotiek).

 Lutropín alfa je rekombinantný ľudský luteinizačný hormón (r-hLH), vyrábaný rekombinantnou

DNA technológiou.

 Ďalšie zložky v prášku sú polysorbát 20, sacharóza, monohydrát dihydrogénfosforečnanu

sodného, dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného, koncentrovaná kyselina fosforečná, hydroxid

sodný, L-metionín a dusík.

 Rozpúšťadlo je voda na injekciu.

Ako vyzerá Luveris a obsah balenia

 Luveris sa dodáva ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

 Dodáva sa v balení po 1, 3 alebo 10 injekčných liekoviek s práškom, spolu s rovnakým počtom

injekčných liekoviek rozpúšťadla.

 Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 75 IU lutropínu alfa a každá injekčná liekovka

rozpúšťadla obsahuje 1 ml vody na injekciu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holandsko

Výrobca

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15

(Zona industriale)

I-70026 Modugno (Bari)

Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa

rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA

Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Lietuva

Merck Serono UAB

Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД

Тел.: +359 24461 111

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Česká republika

Merck spol.s.r.o

Tel. +420 272084211

Magyarország

Merck Kft.

Tel: +36-1-463-8100

Danmark

Merck A/S

Tlf: +45 35253550

Malta

Vivian Corporation Ltd

Tel: +356-22-588600

Deutschland

Merck Serono GmbH

Tel: +49-6151-6285-0

Nederland

Merck BV

Tel: +31-20-6582800

Eesti

Merck Serono OÜ

Tel: +372 682 5882

Norge

Merck Serono Norge

Tlf: +47 67 90 35 90

Ελλάδα

Merck A.E.

T□□: +30-210-61 65 100

Österreich

Merck GesmbH.

Tel: +43 1 57600-0

España

Merck S.L.

Línea de Información: 900 102 964

Tel: +34-91-745 44 00

Polska

Merck Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 53 59 700

France

Merck Serono s.a.s.

Tél.: +33-4-72 78 25 25

Numéro vert : 0 800 888 024

Portugal

Merck, s.a.

Tel: +351-21-361 35 00

Hrvatska

Merck d.o.o,

Tel: +385 1 4864 111

România

Merck România SRL

Tel: +40 21 319 88 50

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom

Tel: +44-20 8818 7200

Slovenija

MERCK d.o.o.

Tel: +386 1 560 3 800

Ísland

Icepharma hf

Tel: + 354 540 8000

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.

Tel: + 421 2 49 267 111

Italia

Merck Serono S.p.A.

Tel: +39-06-70 38 41

Suomi/Finland

Merck Oy

Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ

Τηλ.: +357 22490305

Sverige

Merck AB

Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA

Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd

Tel: +44-20 8818 7200

Táto písomná informácia pre používateľku bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

http://www.ema.europa.eu.