I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orgovyx 120 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 120 mg relugoliksa (relugolixum).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Sārta, mandeļveida formas apvalkotā tablete (11 mm [garums] × 8 mm [platums]) ar „R” iespiedumu vienā pusē un „120” – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Orgovyx ir paredzēts progresējoša, pret hormoniem jutīga prostatas vēža ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Orgovyx ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi prostatas vēža ārstēšanā.

Devas

Ārstēšana ar Orgovyx jāuzsāk ar piesātinošo devu 360 mg (trīs tabletes) pirmajā dienā, pēc tam lietojot 120 mg (viena tablete) devu vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā dienas laikā.

Tā kā relugolikss neierosina testosterona koncentrācijas palielināšanos, uzsākot ārstēšanu, nav nepieciešams pievienot antiandrogēnu, lai nodrošinātu aizsardzību pret strauju koncentrācijas palielināšanos.

Devas pielāgošana, lietojot kopā ar P-gp inhibitoriem

Jāizvairās no vienlaicīgas Orgovyx un perorālu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru lietošanas. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, tad Orgovyx jālieto vispirms un starp devu lietošanas reizēm jābūt vismaz 6 stundu intervālam (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstēšanu ar Orgovyx var pārtraukt uz laika periodu līdz 2 nedēļām, ja nepieciešams īss ārstēšanas kurss ar P-gp inhibitoru.

Devas pielāgošana, lietojot kopā ar kombinētiem P-gp un spēcīgiem CYP3A inducētājiem

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar kombinētiem P-gp un spēcīgiem citohroma P450 (CYP) 3A inducētājiem. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, Orgovyx deva jāpalielina līdz 240 mg vienu reizi dienā. Pēc kombinētā P-gp un spēcīgā CYP3A inducētāja lietošanas pārtraukšanas jāatsāk lietot ieteicamā Orgovyx deva 120 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izlaistas devas

Ja Orgovyx deva tiek izlaista, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Ja devas lietošana ir izlaista vairāk nekā 12 stundas, aizmirsto devu nedrīkst lietot un nākamajā dienā jāatsāk parastais devu lietošanas režīms.

Ja ārstēšana ar Orgovyx ir pārtraukta vairāk nekā uz 7 dienām, Orgovyx lietošana jāatsāk, lietojot piesātinošo devu 360 mg pirmajā dienā, pēc tam lietojot 120 mg vienu reizi dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Jāievēro piesardzība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Orgovyx nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem progresējoša, pret hormoniem jutīga prostatas vēža ārstēšanai indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Orgovyx var lietot ēdienreizes laikā vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletēm jāuzdzer nedaudz šķidruma, un tās ir jānorij veselas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz QT/OTc intervāla pagarināšanos

Androgēnus nomācoša terapija var pagarināt QT intervālu.
Pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās vai pastāv šī intervāla pagarināšanās riska faktori, kā arī pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas var pagarināt QT intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu), pirms Orgovyx lietošanas uzsākšanas ārstiem jānovērtē ieguvuma riska attiecība, tai skaitā Torsade de pointes risks.

Detalizētā QT/QTc intervāla pētījumā tika noskaidrots, ka pats relugolikss nepagarina QTc intervālu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulāra slimība

Medicīniskajā literatūrā aprakstīti kardiovaskulāru slimību, piemēram, miokarda infarkta un insulta, gadījumi pacientiem, kuri lieto androgēnus nomācošu terapiju. Tāpēc jāņem vērā kardiovaskulārie riska faktori.

Kaulu blīvuma izmaiņas

Ilgstošs testosterona nomākums vīriešiem, kuriem veikta orhektomija vai kuri ārstēšanā lieto GnRH receptoru agonistu vai GnRH antagonistu, ir saistīts ar samazinātu kaulu blīvumu. Samazināts kaulu blīvums pacientiem ar papildu riska faktoriem var izraisīt osteoporozi un palielinātu kaulu lūzumu risku.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar zināmiem aknu darbības traucējumiem vai aizdomām par tiem nav iekļauti ilgstošos relugoliksa klīniskajos pētījumos. Konstatēta viegla, pārejoša alanīna aminotransferāzes (ALAT) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) koncentrācijas palielināšanās, bet tā nebija saistīta ar bilirubīna koncentrācijas palielināšanos vai klīniskiem simptomiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar zināmiem aknu darbības traucējumiem vai aizdomām par tiem ārstēšanas laikā jāuzrauga aknu funkcija. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem relugoliksa farmakokinētika nav izvērtēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem relugoliksa iedarbība var palielināties līdz pat 2 reizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā mazāka relugoliksa deva nav pieejama, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 120 mg relugoliksa devu vienu reizi dienā, jāievēro piesardzība. Ar hemodialīzi izvadītais relugoliksa daudzums nav zināms.

Prostatas specifiskā antigēna (PSA) kontrole

Orgovyx iedarbība jāuzrauga, nosakot klīniskos parametrus un prostatas specifiskā antigēna (PSA) koncentrācijas līmeni serumā.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu iespēja ietekmēt relugoliksa iedarbību

P-gp inhibitori

Jāizvairās no vienlaicīgas Orgovyx un perorālu P-gp inhibitoru lietošanas. Relugolikss ir P-gp substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc vienlaicīgas 120 mg relugoliksa devas, kas sekoja eritromicīna – vidēji spēcīga P-gp un vidēji spēcīga CYP3A inhibitora – 500 mg devu ievadīšanai četras reizes dienā 8 dienas, relugoliksa laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) palielinājās attiecīgi 3,5 un 2,9 reizes, jo eritromicīns inhibē zarnu P-gp, kā rezultātā palielinās relugoliksa perorālā biopieejamība.

Lietojot vienlaicīgi 120 mg relugoliksa devu un vienreizēju 500 mg azitromicīna, vāja P-gp inhibitora, devu, relugoliksa AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,5 un 1,6 reizes, lai gan koncentrācijas -laika līknes mediānā relugoliksa iedarbības palielināšanās līdz 5 reizēm tika novērota 1-3 stundas pēc devas lietošanas. Kad vienreizēja azitromicīna deva tika lietota 6 stundas pēc 120 mg relugoliksa devas, relugoliksa AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,4 un 1,3 reizes (skatīt 1. tabulu); relugoliksa iedarbības pieaugums koncentrācijas-laika līknes mediānā bija maksimāli 1,6 reizes 1-3 stundas pēc devas lietošanas. Ierobežotā subjektu skaita (n=18) un lielā FK mainīguma dēļ ticamības intervāli ap šo palielinājumu bija plaši (AUC no 1,0 līdz 2,1 reizei).

Orgovyx vienlaicīga lietošana ar citiem perorālajiem P-gp inhibitoriem arī var palielināt relugoliksa AUC un C_{max} un tādējādi palielināt Orgovyx nevēlamo blakusparādību risku. Zāles, kuras darbojas kā perorālie P-gp inhibitori, ietver atsevišķus pretinfekcijas līdzekļus (piem., azitromicīnu, eritromicīnu, klaritromicīnu, gentamicīnu, tetraciklīnu), pretsēnīšu līdzekļus (ketokonazolu, itrakonazolu), antihipertensīvos līdzekļus (piem., karvedilolu, verapamilu), antiaritmiskos līdzekļus (piem., amiodaronu, dronedaronu, propafenonu, hinidīnu), pretstenokardijas līdzekļus (piem., ranolazīnu), ciklosporīnu, cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) vai C hepatīta vīrusa (CHV) proteāzes inhibitorus (piem., ritonavīru, telaprevīru).

Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas perorālo P-gp inhibitoru lietošanas vienu vai divas reizes dienā, vispirms jālieto Orgovyx pēc tam perorālais P-gp inhibitors jālieto ar 6 stundu intervālu, un pacienti biežāk jānovēro, lai noteiktu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības. Vai arī ārstēšanu ar Orgovyx var pārtraukt uz laika periodu līdz 2 nedēļām, lai veiktu īsu ārstēšanas kursu ar P-gp inhibitoru (piem., ar noteiktu makrolīdu grupas antibiotiku). Ja ārstēšana ar Orgovyx ir pārtraukta vairāk nekā uz 7 dienām, atsāciet Orgovyx lietošanu, lietojot piesātinošo devu 360 mg pirmajā dienā, pēc tam lietojot 120 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

P-gp un spēcīgu CYP3A inducētāju kombinācija

Jāizvairās no vienlaicīgas Orgovyx un P-gp un spēcīgu CYP3A inducētāju kombinācijas lietošanas. Pēc vienlaicīgas 40 mg relugoliksa devas lietošanas, kas sekoja rifampicīna – P-gp un spēcīga CYP3A inducētāja – 600 mg devu ievadīšanai vienu reizi dienā 13 dienas, relugoliksa AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi 55% un 23%, jo rifampicīns inducē zarnu P-gp (un CYP3A), kā rezultātā samazinās relugoliksa orālā biopieejamība. Orgovyx vienlaicīga lietošana ar citām P-gp un spēcīgu CYP3A inducētāju kombinācijām arī var samazināt relugoliksa AUC un C_{max} un tādējādi samazināt Orgovyx terapeitisko iedarbību. Zāles, kuras darbojas kā P-gp un spēcīgi CYP3A4 inducētāju

kombinācija, ietver androgēnu receptoru inhibitoru apalutamīdu, atsevišķus pretkrampju līdzekļus (piem., karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu), pretinfekcijas līdzekļus (piem., rifampicīnu, rifabutīnu), divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), HIV vai CHV proteāzes inhibitorus (piem., ritonavīru) un nenukleozīdos reversās transkriptāzes inhibitorus (piem., efavirenzu).

Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, jāpalielina Orgovyx devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc P-gp un spēcīgā CYP3A inducētāja kombinācijas lietošanas pārtraukšanas jāatsāk lietot ieteicamo Orgovyx devu vienu reizi dienā.

Citas zāles

Lietojot relugoliksu vienlaicīgi ar vorikonazolu (spēcīgs CYP3A inhibitors; 400 mg devas divas reizes dienā pirmajā dienā, kam seko 200 mg devas divas reizes dienā 8 dienas), atorvastatīnu (80 mg devas vienu reizi dienā 10 dienas) vai skābi mazinošiem līdzekļiem, nav konstatētas klīniski būtiskas izmaiņas relugoliksa farmakokinētikā. Lietojot vienlaicīgi ar relugoliksu, nav konstatētas klīniski būtiskas izmaiņas pēc vienas 5 mg midazolāma devas (jutīgs CYP3A substrāts) vai vienas 10 mg rosuvastatīna devas (krūts vēža rezistences proteīna (breast cancer resistance protein [BCRP]) substrāts) farmakokinētikā. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem (n = 20), kas iegūti 3. fāzes pētījumā vīriešiem, kuri vienlaicīgi lietoja 120 mg relugoliksa devu un 80–160 mg enzalutamīda (androgēnu receptoru signalizēšanas inhibitors, kas ir spēcīgs CYP3A inducētājs un P-gp inhibitors) devas līdz pat 266 dienām, relugoliksa minimālā koncentrācija plazmā un testosterona koncentrācija serumā nemainījās klīniski nozīmīgā veidā, relugoliksa monoterapijai pievienojot enzalutamīdu. Tādējādi kombinētas terapijas gadījumā var lietot to pašu relugoliksa devu.

Tā kā androgēnus nomācoša terapija var pagarināt QT intervālu, rūpīgi jāizvērtē Orgovyx vienlaicīga lietošana ar zālēm, kuras pagarina QT intervālu, vai zālēm, kuras var ierosināt Torsade de pointes, piemēram, IA klases antiaritmiskiem līdzekļiem (piem., hinidīnu, disopiramīdu) vai III klases antiaritmiskiem līdzekļiem (piem., amiodaronu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu), metadonu, moksifloksacīnu, antipsihotiskiem līdzekļiem u.c. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz relugoliksa iedarbību, kas iegūta klīniskajos pētījumos, un ar to saistītie dozēšanas ieteikumi ir apkopoti 1. tabulā.

1. tabula. Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz relugoliksa iedarbību (C_{max}, AUC_{0-inf}) no klīniskajiem pētījumiem un ieteikumiem

Mijiedarbības zāļu lietošanas režīms	Relugoliksa lietošana	Izmaiņas relugoliksa AUC_{0-inf}	Izmaiņas relugoliksa C_{max}	Ieteikums
eritromicīns 500 mg četras reizes dienā, vairākas devas	120 mg viena deva	3,5 reizes ↑	2,9 reizes ↑	Nav ieteicama Orgovyx lietošana vienlaicīgi ar eritromicīnu un citiem iekšķīgi lietojamiem P-gp inhibitoriem. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vienu vai divas reizes dienā iekšķīgi lietojamiem P-gp inhibitoriem (piemēram, azitromicīnu), vispirms lietojiet Orgovyx un ievērojiet vismaz 6 stundu starplaiku starp P-gp inhibitora devas lietošanu un biežāk novērojiet pacientus, vai nerodas blakusparādības.
azitromicīns 500 mg viena deva	120 mg viena deva	1,5 reizes ↑	1,6 reizes ↑	Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vienu vai divas reizes dienā iekšķīgi lietojamiem P-gp inhibitoriem (piemēram, azitromicīnu), vispirms lietojiet Orgovyx un atdaliet P-gp inhibitora devu vismaz par 6 stundām un biežāk novērojiet pacientus, vai nav blakusparādību.
azitromicīns 500 mg viena deva 6 stundas pēc relugoliksa lietošanas		1,4 reizes ↑	1,3 reizes ↑	
vorikonazols 200 mg divas reizes dienā, vairākas devas	120 mg viena deva	12% ↑	18% ↓	Relugoliksa un CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgai lietošanai, kuriem nav P-gp inhibīcijas, devas izmaiņas nav ieteicamas.
flukonazols 200 mg reizi dienā, vairākas devas	40 mg viena deva	19%↑	44% ↑	
atorvastatīns 80 mg reizi dienā, vairākas devas	40 mg viena deva	5%↓	22%↓	
rifampicīns 600 mg reizi dienā, vairākas devas	40 mg viena deva	55%↓	23%↓	Orgovyx vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu un citiem spēcīgiem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem nav ieteicama.

Relugoliksa iespēja ietekmēt citu zāļu iedarbību

Relugolikss ir vājš CYP3A nodrošinātā metabolisma inducētājs. Lietojot vienlaicīgi ar vienu 5 mg midazolāma – jutīga CYP3A substrāta – devu pēc 120 mg Orgovyx devu lietošanas vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijas apstākļos, midazolāma $AUC_{0\text{-}inf}$ un C_{max} samazinājās par attiecīgi 22% un 14%, kas netiek uzskatīts par klīniski būtisku rādītāju. Klīniski būtiska ietekme uz citiem CYP3A4 substrātiem nav sagaidāma, tomēr, ja samazinās terapeitiskā iedarbība, var pielāgot zāļu (piem., statīnu) devu, lai sasniegtu vēlamo terapeitisko iedarbību.

Relugolikss ir BCRP inhibitors *in vitro*. Lietojot vienlaicīgi ar vienu 10 mg rosuvastatīna – BCRP un OATP1B1 substrāta – devu pēc 120 mg relugoliksa devu lietošanas vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijas apstākļos, rosuvastatīna $AUC_{0\text{-}inf}$ un C_{max} samazinājās par attiecīgi 27% un 34%. Rosuvastatīna iedarbības samazināšanās nav uzskatāma par klīniski būtisku, tomēr rosuvastatīna devu var pielāgot, lai sasniegtu vēlamo terapeitisko iedarbību. Relugoliksa ietekme uz citiem BCRP substrātiem nav izvērtēta, un tā nozīme citiem BCRP substrātiem nav zināma.

Relugolikss ir P-gp inhibitors *in vitro.* Tomēr, lietojot vienu 150 mg dabigatrāna eteksilāta, P-gp substrāta, devu vienlaicīgi ar vienu 120 mg relugoliksa devu, kopējā dabigatrāna $AUC_{0\text{-}inf}$ un C_{max} palielinājās attiecīgi par 17% un 18% , kas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Tādēļ 120 mg relugoliksa devas klīniski nozīmīga ietekme uz citiem P gp substrātiem nav sagaidāma.

Ņemot vērā, ka 360 mg relugoliksa piesātinošā deva nav pārbaudīta, relugoliksa devas piesātinošo devu ieteicams atdalīt no citu P-gp substrātu ievadīšanas.

In vitro pētījumi

Citohroma P450 (CYP) enzīmi: relugolikss neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4, kā arī nedarbojas kā CYP1A2 vai CYP2B6 inducētājs klīniski būtiskās koncentrācijās plazmā.

Transportolbaltumvielu sistēmas: relugolikss neinhibē OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K vai BSEP klīniski būtiskās koncentrācijās plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Šīs zāles nav indicētas sievietēm reproduktīvajā vecumā. Tās nav paredzēts lietot sievietēm, kuras ir grūtnieces vai varētu būt grūtnieces, kā arī sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti vai varētu barot bērnu ar krūti (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Kontracepcija

Nav zināms, vai relugolikss vai tā metabolīti atrodas spermā. Ņemot vērā atradi dzīvniekiem un darbības mehānismu, ja pacientam ir dzimumattiecības ar sievieti reproduktīvajā vecumā, ārstēšanas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās Orgovyx devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par relugoliksa lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka relugoliksa iedarbība agrīnā grūtniecības laikā var palielināt agrīna spontānā aborta risku (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz farmakoloģisko iedarbību, nevar izslēgt nevēlamu ietekmi uz grūtniecību.

Barošana ar krūti

Neklīnisko pētījumu rezultāti rāda, ka relugolikss izdalās pienā žurkām, kuras zīda mazuļus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par relugoliksa vai tā metabolītu klātbūtni cilvēka pienā vai tā ietekmi uz zīdaini, kurš tiek barots ar krūti, nav pieejami. Nevar izslēgt ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti.

Fertilitāte

Ņemot vērā atradi dzīvniekiem un darbības mehānismu, Orgovyx var nevēlami ietekmēt fertilitāti vīriešiem reproduktīvajā vecumā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Orgovyx neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nogurums un reibonis ir ļoti biežas (nogurums) un biežas (reibonis) nevēlamās blakusparādības, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Relugoliksa terapijas laikā visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija testosterona nomākuma fizioloģiskie simptomi, tai skaitā karstuma viļņi (54%), skeleta-muskuļu sāpes (30%) un nogurums (26%). Citas ļoti biežas nevēlamās blakusparādības bija caureja un aizcietējums (katra 12% gadījumu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši biežumam un orgānu sistēmu klasēm. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās zāļu blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Pētījumā HERO ziņotās nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	Anēmija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Ginekomastija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Bezmiegs
	Depresija
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis
	Galvassāpes
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Miokarda infarkts
Nav zināmi	QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Karstuma viļņi
Bieži	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Caureja[a]
	Aizcietējums
Bieži	Slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
	Izsitumi

Retāk	Nātrene
	Angiotūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Skeleta-muskuļu sāpes[b]
Retāk	Osteoporoze/osteopēnija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži	Samazināta dzimumtieksme
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums[c]
Izmeklējumi	
Bieži	Ķermeņa masas palielināšanās
	Glikozes koncentrācijas palielināšanās[d]
	Triglicerīdu koncentrācijas palielināšanās[d]
	Holesterīna koncentrācijas palielināšanās asinīs[e]
Retāk	Aspartāta aminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās
	Alanīna aminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās[d]

[a] Ietver caureju un kolītu

[b] Ietver artralģiju, muguras sāpes, sāpes ekstremitātē, skeleta-muskuļu sāpes, mialģiju, kaulu sāpes, kakla sāpes, artrītu, skeleta-muskuļu stīvumu, nekardiālas sāpes krūšu kurvī un skeleta-muskuļu diskomfortu

[c] Ietver nogurumu un astēniju

[d] 3./4. pakāpes palielināšanās atklāta, veicot klīnisku laboratorisko testu uzraudzību (skatīt turpmāk)

[e] Ziņojumi par > 2. pakāpes holesterīna koncentrācijas palielināšanos netika saņemti

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Laboratorijas rādītāju izmaiņas

3. fāzes pētījumā Orgovyx grupā un GnRH agonista (leiprorelīna), ko izmantoja kā aktīvās salīdzinājuma zāles, grupā (N = 622) konstatētās laboratorijas rādītāju izmaiņas laika periodā līdz 1 gadam bija līdzīgas. Pēc ārstēšanas ar Orgovyx par ALAT un/vai ASAT koncentrāciju, kas > 3x pārsniedza normas augšējo robežu (NAR), ziņoja 1,4% pacientu, kuriem sākotnējās vērtības pirms ārstēšanas bija normas robežās. ALAT palielināšanos līdz 3./4. pakāpei un ASAT palielināšanos līdz 3./4. pakāpei konstatēja attiecīgi 0,3% pacientu un 0% pacientu, kuri lietoja Orgovyx. Neviens no gadījumiem nebija saistīts ar bilirubīna koncentrācijas palielināšanos.

Hemoglobīna koncentrācija laika periodā līdz 1 ārstēšanas gadam samazinājās par 10 g/l. Izteiktu hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos (≤ 105 g/l) pēc ārstēšanas ar Orgovyx novēroja 4,8% pacientu, un 0,5% pacientu tā samazinājās līdz 3./4. pakāpei. Glikozes koncentrācija palielinājās līdz 3./4. pakāpei 2,9% pacientu, un triglicerīdu koncentrācija palielinājās līdz 3./4. pakāpei 2,0% pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Orgovyx pārdozēšanas gadījumā specifisks antidots nav zināms. Ja notikusi pārdozēšana, Orgovyx lietošana jāpārtrauc un jāveic vispārīgi atbalsta pasākumi, kamēr mazinās vai izzūd klīniskā toksicitāte, ņemot vērā eliminācijas pusperiodu 61,5 stundas. Līdz šim pārdozēšanas gadījumā nav konstatētas nevēlamās blakusparādības, paredzams, ka šīs reakcijas varētu būt līdzīgas 4.8. apakšpunktā aprakstītajām nevēlamajām blakusparādībām. Nav zināms, vai relugoliksu var izdalīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrīnās terapijas līdzekļi, citi hormonu antagonisti un tiem līdzīgas vielas, ATĶ kods: L02BX04

Darbības mehānisms

Relugolikss ir nepeptīdu GnRH antagonists, kas konkurējoši saistās ar GnRH receptoriem hipofīzes priekšējā daivā, tādējādi novēršot saistīšanos pie dabiskajiem GnRH receptoriem un signalizēšanu luteinizējošā hormona (LH) un folikulu stimulējošā hormona (FSH) sekrēcijai. Līdz ar to samazinās testosterona veidošanās sēkliniekos. Uzsākot ārstēšanu ar Orgovyx, cilvēkiem strauji samazinās FSH un LH koncentrācija un testosterona koncentrācija samazinās līdz līmenim, kas mazāks par fizioloģisko koncentrāciju. Ārstēšana nav saistīta ar sākotnēju FSH un LH koncentrācijas palielināšanos un sekojošu testosterona koncentrācijas strauju palielināšanos („iespējamu simptomātisku uzliesmojumu”), ko novēro pēc ārstēšanas uzsākšanas ar GnRG analogu.
Pēc ārstēšanas pārtraukšanas hipofīzes un dzimumdziedzeru hormonu koncentrācijas atgriežas fizioloģiskās koncentrācijas līmenī.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Orgovyx drošums un efektivitāte ir izvērtēti pētījumā HERO – randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem vīriešiem ar androgēnu jutīgu progresējošu prostatas vēzi, kuriem bija nepieciešama vismaz 1 gadu ilga androgēnus nomācoša terapija un kuriem nebija iespējams veikt ķirurģisko vai staru terapiju ārstnieciskos nolūkos. Piemērotiem pacientiem bija vai nu bioķīmisks (PSA), vai klīnisks recidīvs pēc lokālas primāras iejaukšanās ārstnieciskos nolūkos, un viņi nebija piemēroti glābjošai operācija, viņiem bija nesen diagnosticēta, pret androgēniem jutīga metastātiska slimība vai arī progresējoša lokāla slimība, kuru, visdrīzāk, nevarēja izārstēt ar primāru iejaukšanos – operāciju vai apstarošanu. Piemērotiem pacientiem vispārējā stāvokļa novērtējumam pēc Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) skalas bija jābūt 0 vai 1. Pacienti, kuriem slimība progresēja ārstēšanas perioda laikā, tika iedrošināti turpināt dalību pētījumā, un indikāciju gadījumā viņi varēja saņemt pētnieka nozīmētu staru terapiju. Ja PSA rādītājs palielinājās, pacienti pētījuma laikā drīkstēja lietot enzalutamīdu pēc PSA progresēšanas apstiprinājuma vai docetakselu.

Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija medicīniskās kastrācijas rādītājs, kas definēts kā testosterona supresijas serumā sasniegšana un uzturēšana kastrācijas līmenī (< 50 ng/dl) līdz 29. dienai 48. ārstēšanas nedēļu laikā, kā arī tika novērtēts relugoliksa līdzvērtīgums salīdzinājumā ar leiprorelīnu (skatīt 3. tabulu). Citi galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija kastrācijas rādītājs 4. un 15. dienā, kastrācijas rādītājs ar testosterona koncentrāciju < 20 ng/dl 15. dienā un PSA atbildes reakcijas rādītājs 15. dienā (skatīt 4. tabulu).

Kopumā tika randomizēti 934 pacienti attiecībā 2:1, lai 48 nedēļas saņemtu Orgovyx vai leiprorelīnu:

a) Orgovyx piesātinošo devu 360 mg pirmajā dienā, pēc tam lietojot 120 mg iekšķīgi vienu reizi dienā;
b) leiprorelīna 22,5 mg injekciju (vai 11,25 mg Japānā, Taivānā un Ķīnā) subkutāni reizi 3 mēnešos. Leiprorelīna acetāts 11,25 mg reizi 3 mēnešos ir devas lietošanas režīms, ko Eiropas Savienībā neiesaka lietot šīs indikācijas gadījumā.

Populācijas (N = 930) vecuma mediāna abās ārstēšanas grupās bija 71 gads (diapazons: no 47 līdz 97 gadiem). Sadalījums pēc etniskās piederības/rases bija šāds: 68% baltā, 21% aziātu, 4,9% melnā un 5% cita. Slimības stadiju sadalījums bija šāds: 32% metastātiska (M1), 31% lokāli progresējoša (T3/4 NX M0 vai jebkura T N1 M0), 28% lokalizēta (T1 vai T2 N0 M0) un 10% neklasificējama.

Orgovyx primārās efektivitātes rezultāti salīdzinājumā ar leuprorelīnu, samazinot testosterona koncentrāciju serumā un uzturot to kastrācijas llīmenī (T< 50 ng/dl), ir attēlota 3. tabulā un 1. attēlā. Testosterona koncentrācijas sākuma stāvoklī un Orgovyx and leiprorelīna izraisītais testosterona nomākums laika gaitā 48 nedēļu ārstēšanas perioda laikā ir attēlots 2. attēlā.

3 tabula. Medicīniskās kastrācijas rādītāji (testosterona koncentrācija < 50 ng/dl) laika periodā no 5. nedēļas 1. dienas (29. diena) līdz 49. nedēļas 1. dienai (337. diena) pētījumā HERO

	Orgovyx 360/120 mg	**Leiprorelīns 22,5 vai 11,5 mg[a]**
Ārstēto pacientu skaits	622[b]	308[b]
Pacienti ar atbildes reakciju (95% TI)[c]	96,7% (94,9%; 97,9%)	88,8% (84,6%; 91,8%)
Atšķirība salīdzinājumā ar leiprorelīnu (95% TI)	7,9% (4,1%; 11,8%)[d] p vērtība < 0,0001	

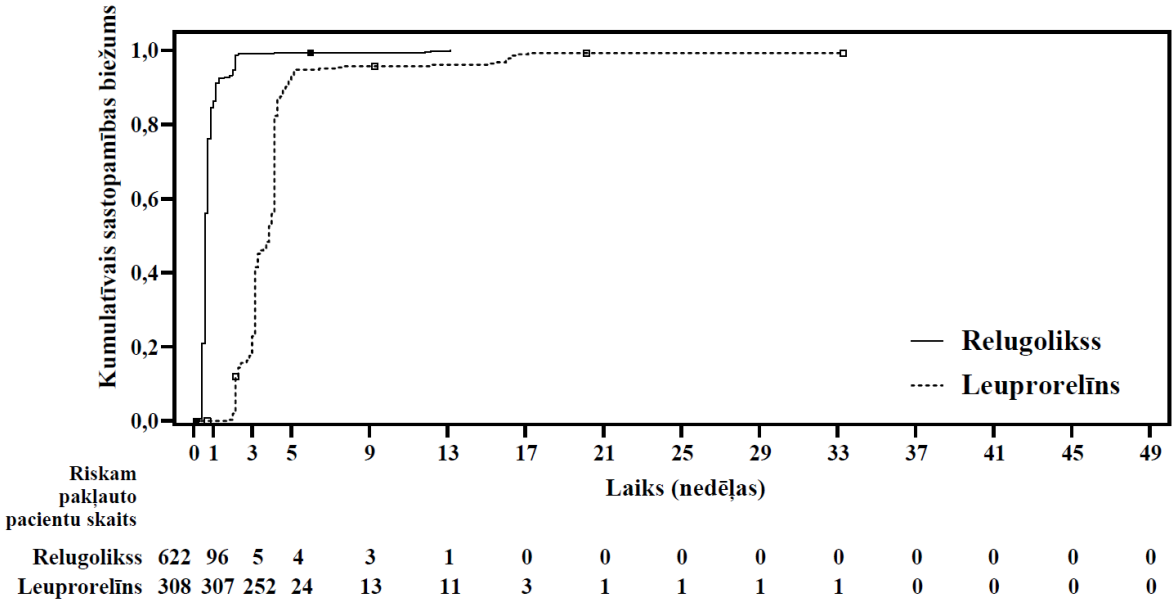
[a] 22,5 mg deva lietota Eiropā un Ziemeļamerikā; 11,25 mg deva lietota Āzijā. Kastrācijas rādītājs to pacientu apakšgrupā, kuri lietoja 22,5 mg leiprorelīna (n = 264), bija 88,0% (95% TI: 83,4%, 91,4%).

[b] Divi pacienti katrā grupā nesaņēma pētījuma ārstēšanu un netika iekļauti.

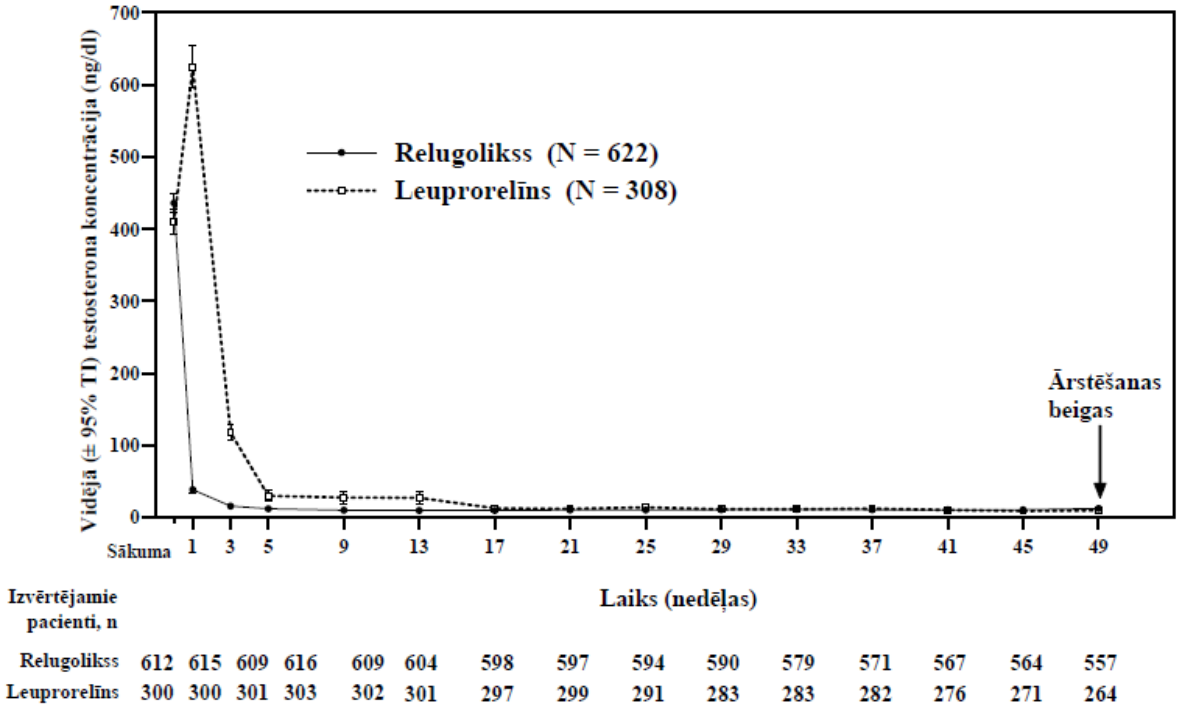
[c] Kaplāna-Meijera rādītāji grupā.

[d] Līdzvērtīgums tika testēts ar robežu -10%.

1. attēls. Kumulatīvais testosterona koncentrācijas < 50 ng/dl sastopamības biežums pētījumā HERO



2. attēls. Testosterona koncentrācijas laika periodā no sākuma stāvokļa līdz 49. nedēļai (vidējā un 95% TI) pētījumā HERO



Galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultātu kopsavilkums ir attēlots 4. tabulā.

4. tabula. Galveno sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkums

Sekundārais mērķa kritērijs	Orgovyx (N = 622)	Leiprorelīns (N = 308)	p vērtība
Kumulatīvā testosterona supresijas līdz < 50 ng/dl iespējamība pirms devas lietošanas 4. dienā	56,0	0,0	< 0,0001
Kumulatīvā testosterona supresijas līdz < 50 ng/dl iespējamība pirms devas lietošanas 15. dienā	98,7	12,1	< 0,0001
Pacientu proporcija ar PSA atbildes reakciju 15. dienā un turpmāku apstiprinājumu 29. dienā	79,4	19,8	< 0,0001
Kumulatīvā testosterona supresijas līdz < 20 ng/dl iespējamība pirms devas lietošanas 15. dienā	78,4	1,0	< 0,0001

Saīsinājumi: PSA = prostatas specifiskais antigēns.

<u>Pediatriskā populācija</u>

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Orgovyx visās pediatriskās populācijas apakšgrupās par pret hormoniem jutīga, progresējoša prostatas vēža ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas vienreizējas 360 mg piesātinošās devas lietošanas vidējais (± standarta novirze [± SD]) relugoliksa AUC_{0-24} un C_{max} bija attiecīgi 985 (± 742) ng.hr/ml un 215 (± 184) ng/ml. Pēc 120 mg devas lietošanas vienu reizi dienā relugoliksa vidējais (± SD), C_{max}, C_{avg} (vidējā koncentrācija plazmā 24 stundu devu lietošanas intervālā) un C_{trough} līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi 70 (± 65) ng /ml, 17,0 (± 7) ng/ml un 10,7 (± 4) ng/ml.

Relugoliksa iedarbības akumulācija pēc lietošanas vienu reizi dienā ir aptuveni divkārša. Lietojot 120 mg relugoliksa devu vienu reizi dienā pēc 360 mg piesātinošās devas lietošanas pirmajā dienā, relugoliksa līdzsvara koncentrācija tika sasniegta līdz 7. dienai.

Uzsūkšanās

Relugoliksa uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas galvenokārt nodrošina zarnu P-gp, kam relugolikss ir substrāts. Pēc perorālas lietošanas relugolikss ātri uzsūcas, sasniedzot kvantificējamu koncentrāciju līdz 0,5 stundām pēc devas lietošanas, pēc tam veidojas vēl viens vai vairāki uzsūkšanās pīķi. Laika mediāna (diapazons) līdz relugoliksa C_{max} (t_{max}) ir 2,25 stundas (no 0,5 līdz 5,0 stundām). Relugoliksa absolūtā biopieejamība ir 11,6%.

Lietojot vienreizēju 120 mg relugoliksa devu pēc kalorijām bagātas, lielu tauku daudzumu saturošas maltītes (aptuveni no 800 līdz 1000 kalorijas, no kurām 500, 220 un 124 kalorijas nodrošina attiecīgi tauki, ogļhidrāti un olbaltumvielas), $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} samazinājās par attiecīgi 19% un 21%. Relugoliksa iedarbības samazināšanās, lietojot kopā ar ēdienu, netiek uzskatīta par klīniski būtisku, un tāpēc Orgovyx drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

No 68 līdz 71% relugoliksa saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt albumīnu un mazākā apjomā – ar α_1-skābo glikoproteīnu. Vidējā asins-plazmas attiecība ir 0,78. Ņemot vērā šķietamo izkliedes tilpumu (Vz), relugolikss plaši izplatās audos. Aprēķinātais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijas apstākļos (Vss) ir 3900 l.

Biotransformācija

In vitro pētījumi liecina, ka galvenie CYP enzīmi, kas piedalās vispārējā relugoliksa oksidatīvajā metabolismā aknās, ir CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%), un oksidatīvos metabolītus – A metabolītu un B metabolītu – veido attiecīgi CYP3A4/5 un CYP2C8.

Eliminācija

Pēc uzsūkšanās aptuveni 19% relugoliksa eliminējas kā neizmainīta aktīvā viela urīnā un aptuveni 80% eliminējas, iesaistoties vairākos biotransformācijas ceļos, tai skaitā CYP3A un CYP2C8, un vairākos citos mazāk nozīmīgos metabolisma ceļos, biliārai sekrēcijai minimāli iesaistoties neizmainītu zāļu un/vai metabolītu eliminācijā. Aptuveni 38% no lietotās devas izdalās metabolītu veidā (izņemot C metabolītu) izkārnījumos un urīnā. C metabolīts, ko veido zarnu mikroflora, ir galvenais metabolīts izkārnījumos (51%) un papildus atspoguļo neabsorbēto zāļu apjomu.

Linearitāte/nelinearitāte

Relugoliksam raksturīgs lielāks nekā devai proporcionāls iedarbības pieaugums devu diapazonā līdz aptuveni 80 mg, kas atbilst no devas atkarīgajam zarnu P-gp piesātinājumam un atbilstošajam zarnu P-gp ieplūdes iesaistes samazinājumam attiecībā uz orālo biopieejamību, palielinot devu. Pēc zarnu P-gp piesātināšanās lielākā relugoliksa uzsūkšanās daļa notiek pasīvas difūzijas ceļā, un relugoliksa iedarbība palielinās proporcionāli devai devu diapazonā no 80 līdz 360 mg. Zarnu P-gp piesātinājumu, lietojot lielākas relugoliksa devas, demonstrēja ar no devas atkarīgu relugoliksa iedarbības pieaugums, kas saistīts ar eritromicīnu – spēcīgu P-gp inhibitoru (un vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru) –, kura lietošanas gadījumā iedarbības pieaugums bija mazāks 120 mg devai salīdzinājumā ar mazākām relugoliksa devām (20 vai 40 mg) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Populācijas FK (PopFK) un PopFK/FD analīzes liecina, ka nepastāv klīniski būtiskas relugoliksa iedarbības vai testosterona koncentrācijas atšķirības atkarībā no vecuma, rases vai entiskās piederības, ķermeņa izmēra (ķermeņa masas vai ķermeņa masas indeksa) vai vēža stadijas.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz īpašiem nieru darbības traucējumu pētījumiem ar 40 mg relugoliksa, relugoliksa iedarbības rādītājs AUC_{0-t} palielinājās par 1,5 reizēm pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un līdz 2,0 reizēm pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu nieru funkciju. Pieaugums pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem netiek uzskatīts par klīniski būtisku. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, reizi dienā lietojot 120 mg relugoliksa devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru slimības terminālajā stadijā ar vai bez hemodialīzes ietekme uz relugoliksa farmakokinētiku nav izvērtēta. Ar hemodialīzi izvadītā relugoliksa daudzums nav zināms.

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas relugoliksa 40 mg devas lietošanas pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem kopējā iedarbība uz relugoliksu ($AUC_{0-\infty}$) attiecīgi samazinājās par 31% vai

bija salīdzināms, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu funkciju. Relugoliksa vidējais eliminācijas pusperiods pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un veselām kontroles grupas pētāmajām personām bija salīdzināms.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Orgovyx devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz relugoliksa farmakokinētiku nav izvērtēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot turpmāk aprakstīto.

28 dienas divas reizes dienā lietojot iekšķīgi relugoliksa devu ≥ 3 mg/kg cilvēka GnRH receptora *knock-in* peļu tēviņiem, prostatas un sēklas pūslīšu svars samazinājās. Relugoliksa iedarbība bija atgriezeniska, izņemot sēklinieku svaru, kas 28 dienu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas pilnībā neatjaunojās. Šī iedarbība *knock-in* peļu tēviņiem, visticamāk, ir saistīta ar relugoliksa farmakodinamiku, tomēr šīs atrades nozīme cilvēkiem nav skaidra. 39 nedēļu ilgā atkārtotu devu pētījumā pērtiķiem netika konstatēta būtiska ietekme uz tēviņu reproduktīvās sistēmas orgāniem, lietojot iekšķīgas relugoliksa devas līdz 50 mg/kg/dienā (aptuveni 36 reizes lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo devu 120 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Relugolikss (devas ≥ 1 mg/kg) nomāca LH koncentrāciju kastrētiem cynomolgus pērtiķiem, tomēr relugoliksa nomācošā iedarbība uz LH un dzimumhormoniem 39 nedēļu ilgā toksicitātes pētījumā neskartiem pērtiķiem netika izvērtēta. Tādējādi nav skaidra iedarbības trūkuma uz neskartu pērtiķu tēviņu reproduktīvās sistēmas orgāniem nozīme cilvēkiem.

Grūsnām trušu mātītēm, kam organoģenēzes laikā perorāli tika dots relugolikss, spontānais aborts un pilnīga metiena zaudēšana tika novērota pie iedarbības līmeņiem (AUC), kas ir mazāki par to, kas ir sasniegts pie cilvēkiem ieteicamās devas 120 mg/dienā. Ietekme uz embriofetālo attīstību žurkām netika novērota; tomēr relugolikss būtiski nemijiedarbojas ar GnRH receptoriem šai sugai.

Zīdošām žurkām dodot vienreizēju perorālu radioaktīvi iezīmētu relugoliksa 30 mg/kg devu 14. dienā pēc atnešanās, relugolikss un/vai tā metabolīti tika konstatēti pienā koncentrācijās, kas bija līdz 10 reizēm augstākas nekā plazmā 2 stundas pēc devas lietošanas un kassamazinājās līdz nelielai koncentrācijai laika periodā līdz 48 stundām pēc devas lietošanas. Lielākā daļa no radioaktivitātes, kas iegūta no relugoliksa pienā, sastāvēja no neizmainīta relugoliksa.

Vides riska novērtējuma pētījumi liecina, ka relugolikss var apdraudēt ūdens vidi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)

Nātrija cietes glikolāts (E468)

Hidroksipropilceluloze (E463)

Magnija stearāts (E572)

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Karnauba vasks (E903)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Orgovyx apvalkotās tabletes tiek piegādātas pudelēs. Katra augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele satur 30 apvalkotās tabletes un mitruma absorbentu un ir noslēgta ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) vāciņu, izmantojot indukcijas metodi.

Iepakojums pa 30 un 90 (3 kastītes pa 30) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles var radīt risku videi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1642/001

EU/1/22/1642/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 29. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polija

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orgovyx 120 mg apvalkotās tabletes

relugolixum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 120 mg relugoliksa

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

90 (3 kastītes pa 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt mitruma absorbentu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1642/001 30 apvalkotās tabletes

EU/1/22/1642/002 90 apvalkotās tabletes (3 kastītes pa 30)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

orgovyx

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orgovyx 120 mg apvalkotās tabletes

relugolixum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 120 mg relugoliksa

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt mitruma absorbentu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1642/001 30 apvalkotās tabletes

EU/1/22/1642/002 90 apvalkotās tabletes (3 kastītes pa 30)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Orgovyx 120 mg apvalkotās tabletes

relugolixum

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Orgovyx un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Orgovyx lietošanas
3. Kā lietot Orgovyx
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Orgovyx
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Orgovyx un kādam nolūkam to lieto

Orgovyx satur aktīvo vielu relugoliksu. To lieto pieaugušiem pacientiem, lai ārstētu progresējošu prostatas vēzi, kas nereaģē uz hormonu terapiju.

Relugolikss darbojas, bloķējot procesa posmu, kas dod signālu sēkliniekiem ražot testosteronu (vīriešu dzimumhormonu). Tā kā testosterons var stimulēt prostatas vēža augšanu, samazinot to līdz ļoti zemam līmenim, relugolikss novērš prostatas vēža šūnu augšanu un dalīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Orgovyx lietošanas

Nelietojiet Orgovyx šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret relugoliksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Orgovyx lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir šādi traucējumi:

- sirds asinsrites traucējumi, kas ietver, piemēram, sirds ritma traucējumus (aritmiju). Lietojot Orgovyx, var palielināties sirds ritma traucējumu risks. Orgovyx lietošanas laikā ārsts var pārbaudīt sāļu (elektrolītu) daudzumu Jūsu organismā un sirds elektrisko aktivitāti;
- nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums parādās tādi simptomi kā reibonis, ģībšana, sirds dauzīšanās vai skriešanas sajūta (sirdsklauves) vai sāpes krūšu kurvī. Tie var būt nopietnu sirds ritma traucējumu simptomi;
- aknu slimība. Var būt nepieciešams uzraudzīt aknu darbību. Orgovyx lietošana nav pētīta pacientiem ar smagu aknu slimību;
- nieru slimība;
- osteoporoze vai jebkādi traucējumi, kas ietekmē kaulu stiprumu. Testosterona līmeņa samazināšanās var izraisīt kaulu trauslumu;
- Jūsu slimības uzraudzība ar prostatas specifiskā antigēna (PSA) asins analīzi.

Bērni un pusaudži

Orgovyx nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Orgovyx

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā zālēm, kuras var iegādāties bez receptes.

Orgovyx var mijiedarboties ar dažām zālēm, kuras lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai (piem., hinidīnu, prokainamīdu, amiodaronu un sotalolu), vai arī palielināt sirds ritma traucējumu risku, ja to lieto kopā ar dažām citām zālēm (piem., metadonu [izmanto sāpju mazināšanai un narkotiku atkarības detoksikācijas ietvaros], moksifloksacīnu [antibiotika], antipsihotiskiem līdzekļiem, ko izmanto nopietnu psihisku slimību ārstēšanai).

Citas zāles var ietekmēt relugoliksa uzsūkšanos, kā rezultātā tā līmenis asinīs vai nu palielinās, kas var pastiprināt blakusparādības, vai samazinās, kas var samazināt Orgovyx efektivitāti. Zāļu, kas var mijiedarboties ar Orgovyx, piemēri:

- atsevišķas zāles **epilepsijas** ārstēšanai (piem., karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls);
- atsevišķas zāles **bakteriālu infekciju** ārstēšanai (piem., rifampicīns, azitromicīns, eritromicīns, klaritromicīns, gentamicīns, tetraciklīns);
- atsevišķas zāles **sēnīšu infekciju** ārstēšanai (piem., ketokonazols, itrakonazols);
- atsevišķas zāles **prostatas vēža** ārstēšanai (piem., apalutamīds);

- augu valsts preparāti, kas satur **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*);
- atsevišķas zāles **augsta asinsspiediena** ārstēšanai (piem., karvedilols, verapamils);
- atsevišķas zāles **aritmiju** ārstēšanai (piem., amiodarons, dronedarons, propafenons, hinidīns);
- atsevišķas zāles **stenokardijas** ārstēšanai (piem., ranolazīns);
- atsevišķas zāles, ko izmanto kā **imūnsupresantus** (piem., ciklosporīns);
- atsevišķas zāles **HIV infekcijas** ārstēšanai (piem., ritonavīrs [vai ritonavīru saturošas zāļu kombinācijas], efavirenzs);
- atsevišķas zāles **C hepatīta** ārstēšanai (piem., telaprevīrs).

Tādēļ Jūsu ārsts var mainīt Jūsu zāles, mainīt noteiktu zāļu lietošanas laiku, zāļu devu vai palielināt Orgovyx devu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Orgovyx ir paredzēts lietošanai vīriešiem ar prostatas vēzi. Šīs zāles, iespējams, var ietekmēt vīriešu auglību.

Šīs zāles nav indicētas sievietēm, kurām varētu iestāties grūtniecība. To nelieto sievietēm, kurām ir vai var būt iestājusies grūtniecība vai kuras baro bērnu ar krūti.

- Informācija vīriešiem:
  - ja Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanas ar šīm zālēm laikā un 2 nedēļas pēc ārstēšanas beigām Jums jālieto prezervatīvs un Jūsu partnerei jālieto cita efektīva kontracepcijas metode, lai novērstu grūtniecības iestāšanos;
  - ja Jums ir dzimumattiecības ar grūtnieci, izmantojiet prezervatīvu, lai aizsargātu nedzimušo bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nogurums un reibonis ir ļoti biežas (nogurums) un biežas (reibonis) blakusparādības, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs blakusparādības var izraisīt ārstēšana vai arī pamatslimības izpausmes.

Orgovyx satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Orgovyx

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir:

- trīs tabletes pirmajā ārstēšanas dienā;
- viena tablete dienā katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Ja nepieciešams, ārsts vai mainīt devu.

Norijiet veselu. Tabletes var lietot ēdienreizes laikā vai tukšā dūšā, uzdzerot nedaudz šķidruma.

Ja esat lietojis Orgovyx vairāk nekā noteikts

Pēc vairāku šo zāļu devu vienlaicīgas lietošanas nav saņemti ziņojumi par nopietnu kaitīgu ietekmi. Ja esat lietojis pārāk daudz Orgovyx tablešu vai arī Jūs atklājat, ka bērns ir lietojis dažas tabletes, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu. Paņemiet līdzi zāles, lai parādītu tās ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Orgovyx

Ja atceraties, ka esat izlaidis devu mazāk nekā 12 stundas pēc parastā lietošanas laika, ieņemiet to, tiklīdz Jūs to atceraties, un tad turpiniet tabletes lietošanu nākamajā dienā, kā parasti. Ja Jūs aizmirstat lietot devu vairāk nekā 12 stundas, nelietojiet to. Vienkārši lietojiet nākamo devu nākamajā dienā, kā parasti.

Ja pārtraucat lietot Orgovyx

Ja vēlaties pārtraukt šo zāļu lietošanu, vispirms konsultējieties ar ārstu. Ārsts Jums izskaidros ārstēšanas pārtraukšanas sekas un apspriedīs ar Jums citas iespējas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Meklējiet steidzamu medicīnisko palīdzību, ja rodas:

- Straujšs sejas, mutes, lūpu, mēles, rīkles, vēdera vai roku un kāju pietūkums (angioneirotiskā tūska) (retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Orgovyx lietošanas laikā ir ziņots par turpmāk minētajām blakusparādībām, un tās ir uzskaitītas zemāk atbilstoši to sastopamības biežumam.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- karstuma viļņi;
- caureja;
- aizcietējums;

- muskuļu un locītavu sāpes;
- nogurums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- krūšu palielināšanās vīriešiem (ginekomastija);
- miegainība;
- depresija;
- reibonis;
- galvassāpes;
- augsts asinsspiediens;
- kuņģa darbības traucējumi, tai skaitā slikta dūša (nelabums);
- pastiprināta svīšana;
- izsitumi;
- samazināta interese par dzimumattiecībām;
- palielināta ķermeņa masa;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- paaugstināts asins tauku (triglicerīdu) līmenis;
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- kaulu trauslums (osteoporoze);
- aknu enzīmu līmeņa palielināšanās;
- nātrene.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- sirdslēkme.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- izmaiņas elektrokardiogrammā (QT intervāla pagarināšanās).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Orgovyx

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un pudeles marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Orgovyx satur

- Aktīvā viela ir relugolikss.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), nātrija cietes glikolāts (E468), hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E572), hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), Karnauba vasks (E903).

Papildinformāciju skatiet 2. punktā „Orgovyx satur nātriju”.

Orgovyx ārējais izskats un iepakojums

Orgovyx apvalkotās tabletes ir sārtas, mandeļveida formas apvalkotās tabletes (11 mm [garums] × 8 mm [platums]) ar „R” iespiedumu vienā pusē un „120” – otrā pusē. Orgovyx ir pieejams baltā plastmasas pudelē, kas satur 30 apvalkotās tabletes un iepakojumos pa 30 apvalkotajām tabletēm un 90 apvalkotajām tabletēm (3 pudeles pa 30 apvalkotām tabletēm). Katra pudele satur arī mitruma absorbentu, lai nodrošinātu zāļu uzglabāšanu sausumā (pasargātu no mitruma), neizņemiet mitruma absorbentu no pudeles. Katra pudele ir noslēgta ar bērniem neatveramu vāciņu, izmantojot indukcijas noslēgšanas metodi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polija

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu