

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 0,25 mg ganireliksa (*ganirelix*) 0,5 ml ūdens šķīdumā. Aktīvā viela ganirelikss (SNN) ir sintētisks dekapeptīds, kam ir augsta antagoniska aktivitāte pret dabīgo gonadotropīnus atbrīvojošo hormonu (GnRH). Aminokābes pozīcijās 1, 2, 3, 6, 8 un 10 dabīgajam GnRH dekapeptīdam ir aizvietotas sekojoši: N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH ar molekulāro svaru 1570,4.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viena šo zāļu injekcija satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs un bezkrāsains ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Orgalutran indicēts pacientēm, kurām nozīmēta kontrolēta olnīcu hiperstimulācija (COH – *Controlled ovarian hyperstimulation*) medicīniskajās reprodukcijas programmās (ART – *Assisted reproduction techniques*), lai aizkavētu priekšlaicīgu luteinizētajhormona (LH – *Luteinising hormone*) līknes paaugstināšanos.

Klīniskajos pētījumos Orgalutran lietoja kopā ar rekombinanto cilvēka folikulu stimulējošo hormonu (FSH – *Follicle stimulating hormone*) vai alfa korifoliotropīnu – folikulu stimulantu ar ilgstošu iedarbību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Orgalutran drīkst lietot tikai ārsta uzraudzībā, kam ir pieredze neauglības ārstēšanā.

Devas

Orgalutran lieto, lai aizkavētu priekšlaicīgas LH līknes paaugstināšanos sievietēm, kurām nozīmēta kontrolētā olnīcu hiperstimulācija (COH). Kontrolēto olnīcu hiperstimulāciju ar folikulu stimulējošo hormonu (FSH) vai alfa korifoliotropīnu var sākt menstruāciju 2. vai 3. dienā. Orgalutran (0,25 mg) jāinjicē subkutāni vienu reizi dienā, injekcijas sākot 5. vai 6. FSH lietošanas dienā vai 5. vai 6. dienā pēc alfa korifoliotropīna ievadīšanas. Diena, kad jāsāk Orgalutran lietošana, ir atkarīga no olnīcu atbildreakcijas, t. i., augošo folikulu skaita un izmēra un/vai cirkulējošā estradiola daudzuma. Ja folikuli neaug, Orgalutran lietošanas sākumu var atlikt, tomēr klīniskās pieredzes pamatā ir 5. vai 6. stimulācijas dienā sākta Orgalutran lietošana.

Orgalutran un FSH var ievadīt gandrīz vienlaicīgi. Tomēr zāles nedrīkstētu sajaukt (lietot maisījumā) un jāizvēlas dažādas injekciju vietas.

FSH deva katrai pacientei jāpiemeklē atkarībā no augošo folikulu skaita un izmēra, mazāk nozīmīgs ir

cirkulējošā estradiola daudzums (skatīt 5.1 apakšpunktu). Orgalutran jāturpina injicēt ik dienu līdz attīstījušies pietiekami daudz atbilstoša izmēra folikuli. Pēdējo folikulu nobriešanas fāzi inducē, ievadot cilvēka horiona gonadotropīnu (hCG).

Pēdējās injekcijas laiks

Sakarā ar ganireliksa eliminācijas pusperiodu, laika periods starp divām Orgalutran injekcijām, kā arī starp Orgalutran injekciju un hCG injekciju, nedrīkst pārsniegt 30 stundas, jo var izraisīt priekšlaicīgu LH līmeņa paaugstināšanos. Tādēļ, ja Orgalutran nozīmē no rītiem, injekcijas jāturpina visu gonadotropīna terapijas periodu, ieskaitot ovulācijas izraisīšanas dienu. Ja Orgalutran nozīmē pēcpusdienā, tad pēdējo injekciju izdara iepriekšējā pēcpusdienā pirms ovulācijas izraisīšanas dienas. Orgalutran ir drošs un efektīvs sievietēm, kurām nepieciešami vairāki ārstēšanas cikli.

Nav pētīta nepieciešamība pēc luteālās fāzes atbalsta ciklos, kuros lietots Orgalutran. Klīniskajos pētījumos luteālās fāzes atbalsts tika veikts atbilstoši pētniecības centru pieredzei vai saskaņā ar klīnisko protokolu.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Nav pieredzes par Orgalutran lietošanu pacientēm ar nieru darbības traucējumiem, jo viņas no klīniskajiem pētījumiem tika izslēgtas. Tādējādi Orgalutran lietošana pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav pieredzes par Orgalutran lietošanu pacientēm ar aknu darbības traucējumiem, jo viņas no klīniskajiem pētījumiem tika izslēgtas. Tādējādi Orgalutran lietošana pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Orgalutran nav paredzēts lietošanai pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

Orgalutran injicē zem ādas, vēlams augšstilbā. Lai novērstu taukaidu atrofiju, katrā nākošā subkutānā injekcija izdarāma, nedaudz mainot vietu. Orgalutran subkutānās injekcijas var izdarīt pati paciente vai viņas partneris, ja ārsts viņus iepriekš apmācījis un viņiem pieejams speciālista padoms.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret gonadotropīnus atbrīvojošo hormonu (GnRH) vai jebkuru citu GnRH analogu.
- Vidēji smagi vai smagi nieru vai aknu darbības traucējumi.
- Grūtniecība vai barošanas ar krūti periods.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ja sievietēm ir aktīvu alerģisku stāvokļu pazīmes vai simptomi, viņām jāpievērš īpaša uzmanība. Pēcregistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (gan ģeneralizētām, gan lokālām) jau pēc pirmās Orgalutran devas lietošanas. Šīs reakcijas ietver anafilaksi (tajā skaitā anafilaktisko šoku), angioedēmu un nātreni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakciju, Orgalutran lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Tā kā trūkst klīniskas pieredzes ar Orgalutran terapiju šādām pacientēm, tad nav ieteicama tā lietošana, ja sievietēm ir smagi alerģiski stāvokļi.

Alerģija pret lateksu

Šo zāļu adatas uzmava satur sausu dabīgo gumiju/lateksu, kas nonāk saskarē ar adatu un var izraisīt alerģiskas reakcijas (skatīt 6.5. apakšpunktu).

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Olnīcu stimulācijas laikā vai pēc tās var attīstīties olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS). OHSS uzskata par būtisku gonadotropīnu stimulācijas risku. OHSS ārstē simptomātiski, piemēram, iesakot atpūtu, intravenozu elektrolītu vai koloīdu un heparīna ievadīšanu.

Ārpusdzemdes grūtniecība

Tā kā neauglīgām sievietēm, kuras piedalās medicīniskajās reprodukcijas programmās un īpaši tām, kurām tiek veikta *in vitro* apaugļošana (IVA), biežāk novērojama olvadu patoloģija, var pieaugt ārpusdzemdes grūtniecību skaits. Tādēļ ir svarīgi ar agrīnu ultraskaņas izmeklēšanas palīdzību pārlicināties, ka grūtniecība norisinās intrauterīni.

Iedzimtas pataloģijas

Pēc medicīniskās reprodukcijas programmas (ART) lietošanas iespējams nedaudz augstāks risks iedzimtām patoloģijām nekā pēc spontānas grūtniecības iestāšanās. To izskaidro ar vecāku medicīnisko stāvokli (piemēram, mātes vecumu, spermas kvalitāti) un daudzaugļu grūtniecības risku. Klīniskajos pētījumos, izmeklējot vairāk nekā 1000 jaundzimušos, tika pierādīts, ka iedzimto patoloģiju biežums bērniem, kuri dzimuši pēc tam, kad kontrolētai olnīcu hiperstimulācijai (COH) lietots Orgalutran ir salīdzināms ar to iedzimto patoloģiju biežumu, par kādu ziņots pēc gonadotropīnus atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu lietošanas kontrolētai olnīcu hiperstimulācijai (COH).

Sievietes ar ķermeņa masu zem 50 kg vai virs 90 kg

Nav pierādīta Orgalutran drošums un efektivitāte pacientēm ar ķermeņa masu zem 50 kg vai virs 90 kg (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Nevar izslēgt mijiedarbību ar bieži lietotām zālēm, ieskaitot histamīnu atbrīvojošās zāles.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav klīnisko datu par ganireliksa lietošanu grūtniecības laikā.

Pētījumos ar dzīvniekiem ganirelikss sekmēja metiena saglabāšanos implantācijas laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms šo datu nozīmīgums cilvēkiem.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai ganirelikss izdalās ar mātes pienu.

Orgalutran ir kontrindicēts grūtniecības un barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ganirelikss lieto ārstēšanai sievietēm, kurām tiek veikta kontrolēta olnīcu hiperstimulācija

medicīniskās reprodukcijas programmu ietvaros. Ganireliksu lieto priekšlaicīgas LH līmeņa paaugstināšanās novēršanai, kas citādi varētu rasties šīm sievietēm olnīcu stimulācijas laikā. Informāciju par devām un lietošanas veidu skatīt 4.2. apakšpunktu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Turpmākajā tabulā norādītas visas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas sievietēm, kuras klīnisko pētījumu laikā ārstētas ar Orgalutran, olnīcu stimulācijai izmantojot rekombinantu FSH. Paredzams, ka nevēlamās blakusparādības, ko izraisa Orgalutran, olnīcu stimulācijai izmantojot alfa korifolitropīnu, ir līdzīgas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums

Nevēlamās blakusparādības ir iedalītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu un sastopamības klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Paaugstinātas jutības reakcijas sastopamība (ļoti reti, $< 1/10\ 000$) aprēķināta pēc pēcreģistrācijas novērojumu datiem.

Orgānu sistēma	Sastopamības biežums	Blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Hipersensitivitāte (ieskaitot izsitumus, sejas pietūkumu, aizdusu, anafilaksi (tajā skaitā anafilaktisko šoku), angioedēmu un nātreni). ¹ Esošās ekzēmas pasliktināšanās. ²
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Retāk	Galvassāpes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Retāk	Slikta dūša
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Ļoti bieži	Lokālas ādas reakcijas injekcijas vietā (galvenokārt apsārtums ar tūsku vai bez tās). ³
	Retāk	Savārgums

¹ Ir bijuši ziņojumi jau pēc pirmās devas lietošanas pacientēm, kurām tiek ievadīts Orgalutran

² Ziņojums par vienu pacientu pēc pirmās Orgalutran injekcijas.

³ Klīnisko pētījumu laikā vienā ārstēšanas ciklā vienu stundu pēc injekcijas vismaz vienas vidēji smagas vai smagas ādas reakcijas sastopamība saskaņā ar pacienšu ziņojumiem bija 12% ar Orgalutran ārstētajām pacientēm un 25% pacientēm, kuras ārstēja ar subkutānām GnRH agonista injekcijām. Lokālās reakcijas parasti izzuda 4 stundu laikā pēc ievadīšanas.

Izvēlēto blakusparādību raksturojums

Citas ziņotās nevēlamās blakusparādības saistītas ar kontrolētu olnīcu hiperstimulāciju medicīniskajās reprodukcijas programmās, it īpaši sāpes iegurnī, vēdera uzpūšanās, OHSS (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), ārpusdzemdes grūtniecība un spontāns aborts.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana var izpausties ar ilgstošu darbību. Nav datu par Orgalutran akūto toksicitāti cilvēkam. Nozīmējot Orgalutran kā vienreizēju zemādas injekciju devā līdz 12 mg, klīniskajos pētījumos nenovēroja vispārējas nevēlamas blakusparādības. Akūtas toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem pēc intravenozas ganireliksa ievadīšanas virs 1 un 3 mg/kg ķermeņa masas, novēroja nespecifiskus toksiskus simptomus kā hipotensiju un bradikardiju. Ja Orgalutran ir pārdozēts, tā ievadīšanu (uz laiku) jāpārtrauc.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hipofīzes un hipotalama hormoni un to analogi, anti-gonadotropīnus-atbrīvojošie hormoni, ATĶ kods: H01CC01.

Darbības mehānisms

Orgalutran ir GnRH antagonists, kas modulē hipotalāma-hipofīzes-gonadālās ass darbību, konkurējot saistoties pie GnRH receptoriem hipofīzē. Kā rezultātā strauji un pilnīgi, bet atgriezeniski tiek nomākta endogēno gonadotropīnu sintēze, bez sākuma stimulācijas kā to ierosina GnRH agonisti. Nozīmējot brīvpātīgām pacientēm Orgalutran 0,25 mg daudzkārtīgas devas, seruma LH, FSH un E₂ koncentrāciju izdevās maksimāli samazināt par 74%, 32% un 25% attiecīgi pēc 4, 16 un 16 stundām pēc injekcijas. Seruma hormonu līmeņi sasniedza sākuma vērtības divu dienu laikā pēc pēdējās injekcijas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientēm, kurām veic vadāmo olnīcu stimulāciju vidējais ārstēšanas laiks ar Orgalutran bija 5 dienas. Orgalutran ārstēšanas laikā vidējais LH līmeņa paaugstinājums (>10 SV/l) ar sekojošu progesterona līmeņa paaugstinājumu (>1 ng/ml) bija 0,3 - 1,2% salīdzinot ar 0,8%, kas bija panākts ārstējot ar GnRH agonistiem. Sievietēm ar palielinātu ķermeņa masu (>80 kg), biežāk novēroja paaugstinātu LH un progesterona līmeni, taču tas neietekmēja klīnisko rezultātu. Līdz šim ārstēto pacienšu skaits ir mazs, tomēr nevar izslēgt iespējamo efektu. Spēcīgas olnīcu atbildreakcijas gadījumā, kam par iemeslu var būt vai nu spēcīga gonadotropīnu iedarbība agrīnajā folikulārajā fāzē vai izteikta olnīcu atbildreakcijas spēja, priekšlaicīga LH daudzuma palielināšanās iespējama agrāk kā pēc sešas dienas ilgas stimulācijas. Šādu LH daudzuma palielināšanos, nevēlami neietekmējot klīnisko rezultātu, var nepieļaut 5. dienā sākt ārstēšana ar Orgalutran.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Salīdzinošajos Orgalutran un FSH pētījumos, kur izmantoja garo protokolu ar GnRH agonistu kā atsaucē preparātu, Orgalutran lietošana izraisīja ātrāku folikulu augšanu pirmajās stimulācijas dienās, bet augošo folikulu skaits bija mazliet mazāks un visumā bija zemāks estradiola līmenis. Šī dažādā folikulu augšanas modeļa dēļ FSH devu izvēlas atkarībā no folikulu skaita un izmēra, nevis no cirkulējošā estradiola līmeņa. Līdzīgi salīdzinoši pētījumi ar alfa korifolitropīnu, izmantojot

GnRH antagonistu vai ilgstošas agonista lietošanas protokolu, nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskie parametri pēc vairākām Orgalutran subkutānām injekcijām (vienas injekcijas dienā) bija līdzīgi kā pēc vienas Orgalutran subkutānas devas. Pēc atkārtotas 0,25 mg dienas devas noturīgu, aptuveni 0,6 ng/ml līmeni sasniedz 2 līdz 3 dienu laikā.

Farmakokinētiskā analīze norāda apgrieztu sakarību starp ķermeņa masu un Orgalutran koncentrāciju serumā.

Uzsūkšanās

Pēc Orgalutran 0,25 mg subkutānas ievadīšanas, seruma ganireliksa koncentrācija strauji paaugstinās un sasniedz maksimālo līmeni (C_{max}) aptuveni 15 ng/ml vienas līdz divu stundu laikā (t_{max}). Orgalutran biopieejamība ir apmēram 91% pēc subkutānas ievadīšanas.

Biotransformācija

Galvenā plazmā cirkulējošā sastāvdaļa ir ganirelikss. Ganirelikss ir arī galvenā urīnā sastopamā sastāvdaļa. Fēces satur vienīgi metabolītus. Metabolīti ir nelieli peptīdu fragmenti, kas veidojušies no ganireliksa enzimatiskās hidrolīzes ceļā noteiktās vietās. Cilvēkiem Orgalutran metabolītu profils ir tāds pats kā atrasts dzīvniekiem.

Eliminācija

Eliminācijas pusperiods aptuveni ir 13 stundas ($t_{1/2}$) un klīrenss apmēram 2,4 l/h. Tiek izvadīts no organisma ar fēcēm (apmēram 75%) un urīnu (apmēram 22%).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reprodukcijas pētījumi, kas veikti ar ganireliksa subkutānu injekciju devās no 0,1 līdz 10 µg/kg/dienā žurkām un devās no 0,1 līdz 50 µg/kg/dienā trušiem, uzrādījuši labāku metiena saglabāšanos grupām, kurām ievadīja lielākas devas. Nav novēroti teratogēni efekti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Etiķskābe

Mannīts

Ūdens injekcijām.

Preparāta pH var būt koriģēts ar nātrija hidroksīdu un etiķskābi.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirces (silikonizēts I tipa klases stikls) satur 0,5 ml sterila, lietošanai gatava ūdens šķīduma, tās noslēgtas ar gumijas virzuli, kas nesatur lateksu. Katrai pilnšļircei ir piestiprināta adata ar sausas **dabīgas gumijas/lateksa uznavu, kas nonāk saskarē ar adatu.** (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katrs iepakojums satur 1 vai 5 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pārbaudiet šļirci pirms lietošanas. Lietojiet tikai šļirces ar dzidru, bez neizšķīdušām daļiņām šķīdumu un no neskartiem iepakojumiem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/130/001, 1 pilnšļirce

EU/1/00/130/002, 5 pilnšļirces

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 17. maijs 2000.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 10. maijs 2010.

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(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Nīderlande.

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**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē 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.>

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. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA TEKSTS: Orgalutran 1/ 5 pilnšļirces

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām
Ganirelix
Ganirelixum

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

1 pilnšļirce satur 0,25 mg ganireliksa 0,5 ml ūdens šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: etiķskābe, mannīts, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds un/vai etiķskābe pH korekcijai.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 1 pilnšļirce satur 0,5 ml
Šķīdums injekcijām, 5 pilnšļirces pa 0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Vienreizējai lietošanai.
Adatas apvalks satur sausu dabīgo gumiju/lateksu, kas nonāk saskarē ar adatu un var izraisīt alerģiskas reakcijas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/130/001 1 pilnšļirce
EU/1/00/130/002 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ PILNŠLIRCES: Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām

Ganirelix

Ganirelixum

Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MSD

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām Ganirelix

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, farmaceitam vai medmāsai.
- 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Orgalutran un kādam nolūkam tās lieto

Orgalutran satur aktīvo vielu ganireliksu un pieder zāļu grupai, ko sauc par „antigonadotropīnu atbrīvojošajiem hormoniem”, kuru iedarbība ir pretēja dabīgā gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) iedarbībai. GnRH regulē gonadotropīnu (luteinizējošā hormona (LH) un folikulus stimulējošā hormona (FSH)) atbrīvošanos.

Gonadotropīniem ir svarīga nozīme cilvēka auglības un reproduktīvo spēju nodrošināšanā. Sievietēm FSH ir nepieciešams, lai olnīcās augtu un attīstītos folikuli. Folikuli ir mazi, apaļi maisiņi, kuri satur olšūnas. LH ir nepieciešams, lai no folikuliem un olnīcām izdalītos nobriedušās olšūnas (t.i. ovulācija). Orgalutran nomāc GnRH darbību, kā rezultātā samazinās īpaši LH izdāle.

Orgalutran lieto šādos gadījumos

Sievietēm, kuras iesaista medicīniskajās reprodukcijas programmās, ieskaitot *in vitro* apaugļošanu (IVA) un citas metodes, dažkārt ovulācija var notikt pāragri, kas nozīmīgi samazina grūtniecības iestāšanās iespēju. Orgalutran lieto, lai novērstu priekšlaicīgu palielinātu LH daudzuma izdalīšanos, kas var būt par olšūnu pāragras izdalīšanās cēloni.

Klīniskajos pētījumos Orgalutran lietoja kopā ar rekombinanto folikulus stimulējošo hormonu (FSH) vai alfa korifoliotropīnu – folikulu stimulantu ar ilgstošu iedarbību.

2. Kas Jums jāzina pirms Orgalutran lietošanas

Nelietojiet Orgalutran šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ganireliksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret gonadotropīnus atbrīvojošo hormonu (GnRH) vai GnRH analogu;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir grūtniecība vai Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Orgalutran lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

Alerģiskas reakcijas

Informējiet ārstu, ja jums ir akūts alerģisks stāvoklis. Ārsts, atkarībā no alerģijas rakstura, izlems vai Jums nepieciešama papildus uzraudzība ārstēšanas laikā. Ir ziņots par alerģisku reakciju gadījumiem jau pēc pirmās devas lietošanas.

Ziņots par alerģiskām reakcijām, gan vispārējām, gan vietējām, tajā skaitā nātreni, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu un/vai rīšanu (angioedēma un/vai anafilakse) (skatīt arī 4. punktu). Ja Jums ir alerģiska reakcija, pārtrauciet lietot Orgalutran un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Alerģija pret lateksu

Adatas apvalks satur sausu dabīgo gumiju/lateksu, kas nonāk saskarē ar adatu un var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Hormonālās stimulācijas laikā vai tās rezultātā var rasties olnīcu hiperstimulācijas sindroms; tas ir saistīts ar olnīcu stimulācijas procedūru, kuru veic ar gonadotropīniem; informāciju lūdz meklējiet gonadotropīnus saturošo zāļu lietošanas instrukcijā, kuru ārsts Jums izrakstījis.

Vairākaugļu grūtniecība vai dzemdību patoloģijas

Iedzimtu kroplību biežums pēc medicīniskajām reprodukcijas programmām var būt nedaudz augstāks, nekā pēc spontānas apaugļošanās. Domājams, ka šis nedaudz palielinātais biežums ir atkarīgs no pacientu, kuri ārstē neauglību, veselības stāvokļa (piemēram, sievietes vecums, spermas kvalitāte) un lielāka daudzaugļu grūtniecības biežuma pēc medicīniskajām reprodukcijas programmām. Iedzimto kroplību biežums pēc medicīniskajām reprodukcijas programmām, lietojot Orgalutran, neatšķiras no to biežuma medicīniskajās reprodukcijas programmās, lietojot citus GnRH analogus.

Grūtniecības sarežģījumi

Sievietēm, kurām bojāti olvadi, ir nedaudz paaugstināts ārpusdzemdes grūtniecības (ektopiskas grūtniecības) risks.

Sievietes ar ķermeņa masu zem 50 kg vai virs 90 kg

Orgalutran efektivitāte un drošums nav pētīts sievietēm ar ķermeņa masu zem 50 kg un virs 90 kg. Papildus informāciju iegūstiet no sava ārsta.

Bērni un pusaudži

Orgalutran nav piemērots lietošanai bērniem vai pusaudžiem.

Citas zāles un Orgalutran

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Orgalutran lieto vadāmajai olnīcu hiperstimulācijai medicīniskajās reprodukcijas programmās (ART). To nedrīkst lietot grūtniecības un zīdīšanas laikā.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Orgalutran satur nātriju

Orgalutran satur nātriju mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija vienā injekcijā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Orgalutran

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

Orgalutran lieto medicīniskajās reprodukcijas programmās (ART), arī IVA (*in vitro* apaugļošanas procedūrā) kā terapijas sastāvdaļu.

Olnīcu stimulāciju ar folikulstimulējošo hormonu (FSH) vai korifolotropīnu var sākt Jūsu mēnešreižu 2. vai 3. dienā. Orgalutran (0,25 mg) vienu reizi dienā jāinjicē tieši zem ādas, injekcijas sākot 5. vai 6. stimulācijas dienā. Ievērojot Jūsu olnīcu atbildreakciju, Jūs ārsts var pieņemt lēmumu injekcijas sākt citā dienā.

FSH un Orgalutran ievada apmēram vienā un tai pašā laikā. Tomēr zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) un tiem jāizvēlas dažādas injekciju vietas.

Orgalutran injicē līdz dienai, kad attīstījušies pietiekami daudz atbilstoša izmēra folikuli. Olšūnu nobriešanas pēdējo fāzi ierosina ievadot cilvēka horiona gonadotropīnu (hHG). Laiks starp divām Orgalutran injekcijām, kā arī Orgalutran un hCG injekciju nedrīkst pārsniegt 30 stundas, jo citādi var rasties priekšlaicīga ovulācija (t.i. olšūnu izdalīšanās). Tādēļ, ja Orgalutran injicē no rīta, tas jāturpina visu gonadotropīna terapijas laiku, ieskaitot ovulācijas izraisīšanas dienu. Ja Orgalutran injicē pēcpusdienā, tad pēdējo injekciju izdara iepriekšējā pēcpusdienā pirms ovulācijas izraisīšanas dienas.

Norādījumi par lietošanu

Injekcijas vieta

Orgalutran pieejams pilnšļircēs un to lēni jāinjicē zem ādas, vēlams augšstilbā. Pārbaudiet šķīdumu pirms lietošanas. Nelietojiet šķīdumu, ja tas nav dzidrs vai satur daļiņas. Ja Jūs izdarāt injekcijas pati vai Jūsu partneris, rūpīgi ievērojiet tālāk sniegtās instrukcijas. Orgalutranu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Injekcijas vietas sagatavošana

Pirms injekcijas jānomazgā rokas ar ūdeni un ziepēm. Injekcijas vieta jānorīvē ar dezinficējošu šķīdumu (piemēram, alkoholu), lai iznīcinātu uz ādas virsmas esošās baktērijas. Nomazgājiet apmēram 5 centimetrus plašu ādas laukumu ap paredzamo injekcijas vietu un ļaujiet šķīdumam pirms injekcijas vismaz vienu minūti nožūt.

Kā iedurt adatu

Noņemiet adatas uznavu. Sakniebiet lielu ādas daļu starp pirkstu un īkšķi. Ieduriet ādas krokā adatu 45° leņķī pret tās virsmu. Katrā nākamajā reizē mainiet injekcijas vietu.

Kā pārbaudīt, vai adata iedurta pareizi

Lai pārbaudītu vai adata ievadīta pareizi, viegli pavelciet šļirces virzuli atpakaļ. Ja, velkot virzuli, šļircē parādās asinis, adata ir pārdūrusi asinsvadu. Šādā gadījumā Orgalutran nevajag injicēt, bet jāizvelk adata un injekcijas vietai jāuzspiež dezinficējošā šķīdumā samērcēts tampons; asiņošana izbeigsies vienas vai divu minūšu laikā. Nelietojiet vairs šo šļirci. Tā ir atbilstoši jāiznīcina. Atkārtoti procedūru sāciet ar jaunu šļirci.

Šķīduma ievadīšana

Kad adata ir pareizi ievadīta, šļirces virzulis jāiespiež lēni un vienmērīgi, tad šķīdums tiks ievadīts pareizi un ādas audi netiks bojāti.

Adatas izvilšana

Adata jāizvelk ātri, un injekcijas vietai jāuzspiež ar dezinficējošu šķīdumu piesātināts tampons. Pilnšļirci drīkst lietot tikai vienu reizi.

Ja esat lietojis Orgalutran vairāk nekā noteikts

Jāinformē par to ārsts.

Ja esat aizmirsis lietot Orgalutran

Ja atceraties, ka deva ir izlaista, injicējiet to pēc iespējas ātrāk.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs esat nokavējusi injekciju vairāk par 6 stundām (ir pagājušas vairāk kā 30 stundas no iepriekšējās injekcijas), ievadiet devu pēc iespējas ātrāk **un** konsultējieties ar savu ārstu par turpmāko rīcību.

Ja pārtraucat lietot Orgalutran

Ja vien to nav ieteicis ārsts, Orgalutran lietošanu nepārtrauciet, jo tas var ietekmēt Jūsu ārstēšanas rezultātu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Blakusparādību iespējamība ir aprakstīta, izmantojot šādu iedalījumu:

Ļoti bieži: var skart vairāk kā 1 no 10 sievietēm

- Lokālas ādas reakcijas injekcijas vietā (pārsvarā apsārtums ar vai bez pietūkuma). Lokālās reakcijas izzūd parasti 4 stundu laikā pēc injekcijas.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 sievietēm

- Galvassāpes
- Slikta dūša
- Savārgums

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10000 sievietēm

- Novērotas alerģiska rakstura reakcijas jau pēc pirmās devas lietošanas.
 - Izsitumi
 - Sejas pietūkums
 - Elpošanas grūtības (aizdusa)
 - Sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu un/vai rīšanu (angioedēma un/vai anafilakse)
 - Nātrene
- Vienai pacientei ir novērota esošo izsītumu (ekzēmas) pasliktināšanās pēc pirmās Orgalutran injekcijas.

Pie tam, nevēlamās blakusparādības par kurām tika ziņots, ir saistītas ar kontrolētu olnīcu hiperstimulāciju (piemēram, sāpes vēderā, olnīcu hiperstimulācijas sindromu (OHSS), ārpusdzemdes grūtniecību (embrijs attīstās ārpus dzemdes) un spontāno abortu (papildus informāciju Jūs varat atrast FSH saturošo zāļu lietošanas instrukcijā, kuru ārsts Jums izrakstījis).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz

iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. 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 Orgalutran

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc ‘Der. līdz’ un ‘EXP’. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Pārbaudiet šļirci pirms lietošanas. Lietojiet tikai šļirci ar dzidru, bez neizšķīdušām daļiņām šķīdumu un no neskartiem iepakojumiem.

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 Orgalutran satur

- Aktīvā viela ir ganirelikss (0,25 mg 0,5 ml šķīduma).
- Citas sastāvdaļas ir etiķskābe, mannīts, ūdens injekcijām. Preparāta pH (skābuma mērvienība) var būt koriģēts ar nātrija hidroksīdu un etiķskābi.

Orgalutran ārējais izskats un iepakojums

Orgalutran ir dzidrs un bezkrāsains ūdens šķīdums injekcijām. Šķīdums ir gatavs lietošanai un paredzēts zemādas injekcijām. **Adatas apvalks satur sausu dabīgo gumiju/lateksu, kas nonāk saskarē ar šo adatu.**

Orgalutran ir pieejams iepakojumos pa 1 vai 5 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6,
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Nīderlande

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 -5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214 465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
(+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 570 04 88
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

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