

ILISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orgovyx 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg relugoliksi. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helepunane mandlikujuline õhukese polümeerikattega tablett (11 mm × 8 mm), mille ühel küljel on „R“ ja teisel küljel „120“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Orgovyx on näidustatud kauglearenenud hormoontundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Orgovyxiga peavad alustama ja jälgima eesnäärmevähi ravis kogenud eriarstid.

Annustamine

Ravi Orgovyxiga tuleb alustada esimesel päeval küllastusannusega 360 mg (kolm tabletti) ning jätkata annusega 120 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Kuna relugoliks ei kutsu esile testosteroonikontsentratsiooni suurenemist, ei ole ravi alustades vaja lisada antiandrogeeni kaitseks järsu kontsentratsioonitõusu eest.

Annuse muutmine kasutamisel koos P-gp inhibiitoritega

Orgovyxi manustamine koos suukaudsete P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega ei ole soovitatav. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb Orgovyx sisse võtta esimesena ning manustamistevaheline aeg peab olema vähemalt 6 tundi (vt lõik 4.5). Kui on vajalik lühiajaline ravikuur P-gp inhibiitoriga, võib ravi Orgovyxiga kuni 2 nädalaks katkestada.

Annuse muutmine kasutamisel koos P-gp indutseerija ja tugevate CYP3A indutseerijate kombinatsiooniga

Orgovyxi manustamine koos kombineeritud P-gp indutseerija ja tugevate tsütokroom P450 (CYP) 3A indutseerijatega ei ole soovitatav. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb Orgovyxi annust suurendada kuni annuseni 240 mg üks kord ööpäevas. Pärast kombineeritud P-gp indutseerija ja tugeva CYP3A indutseerija manustamise lõpetamist peab ravi Orgovyxiga jätkama soovitatava annusega 120 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Vahelejäänud annused

Kui Orgovyxi annus jääb vahele, peab patsient ravimi sisse võtma niipea, kui see talle meenub. Kui annus jäi võtmata rohkem kui 12 tundi tagasi, tuleb see vahele jätta ja jätkata järgmisel päeval tavapärase raviskeemiga.

Kui ravi Orgovyxiga on katkenud rohkem kui 7 päevaks, peab Orgovyxi võtmist taas alustades võtma esimesel päeval küllastusannuse 360 mg, seejärel jätkama annusega 120 mg üks kord ööpäevas.

Erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Raske neerukahjustusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub Orgovyxi asjakohane kasutus lastel ja noortel vanuses kuni 18 aastat järgneval näidustusel: kaugelearenenud hormoontundliku eesnäärmevähi ravi.

Manustamisviis

Suukaudne.

Orgovyxi võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb võtta koos vajaliku koguse vedelikuga ja tervelt alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime QT/QTc-intervalli pikendamisele

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli.

QT-intervalli pikendamise anamneesi või riskiteguritega patsientidel ning patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimpreparaate, mis võivad QT-intervalli pikendada (vt lõik 4.5), peab arst enne Orgovyxiga ravi alustamist hindama kasu ja riski suhet, sealhulgas potentsiaalset *torsade de pointes*'i teket.

Põhjalik QT/QTc uuring näitas, et QTc-intervalli pikendav toime ei ole relugoliksile omane (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarne haigus

Meditasiinikirjanduses on androgeen-deprivatsioonravi saavatel patsientidel kirjeldatud kardiovaskulaarset haigust, näiteks müokardiinfarkti ja insulti. Seega tuleb arvesse võtta kõiki kardiovaskulaarseid riskitegureid.

Luutiheduse muutused

Orhidektoomia läbinud meestel või meestel, keda on ravitud GnRH retseptori agonisti või GnRH

antagonistiga, on pikaajaline testosteroon supressioon seotud luutiheduse vähenemisega. Lisariskiteguritega patsientidel võib luutiheduse vähenemine põhjustada osteoporoosi ja luumurruriski suurenemist.

Maksakahjustus

Relugoliksi pikaajalistesse kliinilistesse uuringutesse ei ole kaasatud teadaoleva ega kahtlustatava maksahaigusega patsiente. Täheldatud onalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) sisalduse kerget mööduvat suurenemist, aga sellega ei kaasnenud bilirubiinisalduse suurenemist ega kliinilisi sümptomeid (vt lõik 4.8). Teadaoleva või kahtlustatava maksahaigusega patsientidel soovitatakse ravi ajal maksafunktsiooni jälgida. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole relugoliksi farmakokineetikat hinnatud (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel võib relugoliksi ekspositsioon suureneda kuni kaks korda (vt lõik 5.2). Kuna relugoliksi väiksem annus ei ole saadaval, tuleb raske neerukahjustusega patsientide puhul olla ettevaatlik relugoliksi 120 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas. Relugoliksi hemodialüüsiga eemaldatav kogus on teadmata.

Prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) jälgimine

Orgovyxi toimet tuleb jälgida kliiniliste näitajate ja seerumi prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) seerumitasemete järgi.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukeses polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik toime relugoliksi ekspositsioonile

Kliinilised koostoimeuuringud P-gp inhibiitoritega (erütromütsiin ja asitromütsiin) ning kombineeritud P-gp ja tugevate CYP3A4 indutseerijatega (rifampitsiin) on näidanud, et need mõjutavad relugoliksi ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral. Samaaegselt manustatud ravimite mõju relugoliksi ekspositsioonile ja nendega seotud annustamise soovitusel on kokku võetud tabelis 1. See loetelu sisaldab ka eeldatavat toimet ja soovitusi teiste potentsiaalselt koos toimivate ravimitega.

P-gp inhibiitorid

Orgovyxi ja suukaudsete P-gp inhibiitorite koosmanustamist ei ole soovitatav.

Kui samaaegne manustamine üks või kaks korda ööpäevas manustatava suukaudse P-gp inhibiitoriga on vajalik, tuleb esmalt võtta Orgovyx, seejärel võtta suukaudset P-gp inhibiitorit 6 tunni pärast ja patsiente tuleb kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida. Teine võimalus on katkestada ravi Orgovyxiga kuni 2 nädalaks ja teha lühiajaline ravikuur P-gp inhibiitoriga (nt teatud makroliidantibootikumide korral). Kui ravi Orgovyxiga on katkestatud rohkem kui 7 päevaks, tuleb Orgovyx-ravi uuesti alustades manustada esimesel päeval küllastusannus 360 mg ja seejärel jätkata annusega 120 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Kombineeritud P-gp indutseerijad ja tugevad CYP3A indutseerijad

Orgovyxi koosmanustamine kombineeritud P-gp indutseerijate ja tugevate CYP3A indutseerijatega ei ole soovitatav.

Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb Orgovyxi annust suurendada (vt lõik 4.2). Pärast kombineeritud P-gp indutseerija ja tugeva CYP3A indutseerija kasutamise lõpetamist tuleb uuesti hakata manustama Orgovyxi soovitatavas annuses üks kord ööpäevas.

Teised ravimpreparaadid

Relugoliksi koosmanustamisel hapet vähendavate ainetega ei täheldatud relugoliksi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, tuleb hoolikalt hinnata Orgovyxi samaaegset kasutamist koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega või ravimpreparaatidega, mis võivad esile kutsuda *torsade de pointes*'i, nagu IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid), metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne (vt lõik 4.4).

Tabel 1. Koosmanustatud ravimite mõju relugoliksi ekspositsioonile (C_{max} , AUC_{0-inf}) ja soovitused

Annustamisskeem koosmanustamisel	Relugoliksi annustamisskeem	Relugoliksi AUC_{0-inf}	Relugoliksi C_{max} muutus	Soovitused
Ravimid, mis on suukaudsed P-gp inhibiitorid				
erütromütsiin 500 mg QID, mitu annust (P-gp ja mõõdukas CYP3A4 inhibiitor)	120 mg ühekordne annus	3,5 korda ↑	2,9 korda ↑	Orgovyx'i koosmanustamine erütromütsiini, asitromütsiini ja teiste suukaudsete P-gp inhibiitoritega ei ole soovitatav. Kui koosmanustamine üks või kaks korda ööpäevas suukaudsete P-gp inhibiitoritega (nt asitromütsiin) on vajalik, tuleb võtta esmalt Orgovyx ja P-gp inhibiitori annustamine tuleb edasi lükata vähemalt 6 tunni võrra ning jälgida patsiente sagedamini kõrvaltoimete suhtes.
asitromütsiin 500 mg ühekordne annus (P-gp inhibiitor)	120 mg ühekordne annus	*1,5 korda ↑	*1,6 korda ↑	
asitromütsiin 500 mg ühekordne annus 6 tundi pärast relugoliksi manustamist (P-gp inhibiitor)		1,4 korda ↑	1,3 korda ↑	
Muud ravimid, mis on P-gp inhibiitorid, sealhulgas (kuid mitte ainult): <u>Infektsioonivastased asitromütsiin.</u>	Orgovyxi raviannus	Eeldatav: ↑ Vt ka erütromütsiini ja asitromütsiini kliiniliste	Eeldatav: ↑ Vt ka erütromütsiini ja asitromütsiini kliiniliste	

<u>erütromütsiin,</u> <u>klaritromütsiin,</u> <u>gentamütsiin,</u> <u>tetratsükliin.</u> <u>Seenevastased ained</u> <u>ketokonasool,</u> <u>itrakonasool.</u> <u>Antihüpertensiivsed</u> <u>ravimid</u> karvedilool, <u>verapamiil.</u> <u>Antiarütmikumid</u> <u>amiodaroon,</u> <u>dronedaroon,</u> <u>propafenoon,</u> <u>kinidiin.</u> <u>Stenokardiavastased</u> <u>ained</u> <u>ranolasiin</u> <u>Immunosupressiivsed</u> <u>ained</u> <u>tsüklosporiin.</u> <u>HIV või HCV proteaasi</u> <u>inhibiitorid</u> <u>ritonaviir,</u> <u>telapreviir.</u>		uuringute tulemusi (eespool).	uuringute tulemusi (eespool).	
Ravimid, mis on CYP3A4 inhibiitorid				
vorikonasool 200 mg kaks korda ööpäevas, mitu annust (tugev CYP3A4 inhibiitor)	120 mg ühekordne annus	12% ↑	18% ↓	Relugoliksi ja CYP3A4 inhibiitorite, millel puudub P-gp toime, koosmanustamisel ei soovitata annust muuta.
flukonasool 200 mg QD, mitu annust (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor)	40 mg ühekordne annus	19%↑	44% ↑	
atorvastatiin 80 mg QD, mitu annust (nõrk CYP3A4 inhibiitor)	40 mg ühekordne annus	5%↓	22%↓	
Ravimid, mis on kombineeritud P-gp ja tugevad CYP3A4 indutseerijad				
rifampitsiin 600 mg QD, mitu annust	40 mg ühekordne annus	55%↓	23%↓	Orgovyx'i koosmanustamine rifampitsiini ja teiste tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega ei ole soovitav, kuna see võib vähendada relugoliksi AUC ja C _{max} ning võib seega vähendada Orgovyxi ravitoimet. Kui samaaegne manustamine on vajalik, on soovitav annust suurendada (vt lõik 4.2).
Ravimid, mis on kombineeritud P-gp ja	Orgovyxi raviannus	Eeldatav: ↓	Eeldatav: ↓	

tugevad CYP3A4 indutseerijad, sealhulgas (kuid mitte ainult): <i>Androgeeni retseptori inhibiitor</i> apalutamiid. <i>Krambivastased ained</i> karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. <i>Infektsioonivastased ained</i> rifampitsiin, rifabutiin. <i>Ravimtaim</i> naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>). HIV või HCV proteaasi inhibiitorid ritonaviir. <i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i> efavirens.		Vt ka erütromütsiini ja asitromütsiini kliiniliste uuringute tulemusi (eespool).	Vt ka erütromütsiini ja asitromütsiini kliiniliste uuringute tulemusi (eespool).	
Kombinatsioon teiste kaugelearenenud hormoon tundliku eesnäärmevähi ravimitega				
Abirateroon (ei ole CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitor/indutseerija)	Orgovyxi raviannus	Eeldatav: ↔	Eeldatav: ↔	Abirateroon ja dotsetakseel ei ole teadaolevad ensüümide ja transporterite inhibiitorid/indutseerijad, mis aitavad kaasa relugoliksi metabolismile ja transpordile. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata ja Orgovyxi annust ei ole vaja kohandada.
Dotsetakseel (ei ole CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitor/indutseerija)	Orgovyxi raviannus	Eeldatav: ↔	Eeldatav: ↔	
Darolutamiid (nõrk CYP3A4 indutseerija)	Orgovyxi raviannus	Eeldatav: ↔	Eeldatav: ↔	Darolutamiid on CYP3A4 nõrk indutseerija. Siiski eeldatakse, et ekspositsiooni vähenemine ei ole kliiniliselt oluline. Orgovyxi annust ei ole vaja kohandada.
Ensalutamiid (tugev CYP3A4 indutseerija ja P-gp inhibiitor)	Orgovyxi raviannus	Eeldatav: ↔	Eeldatav: ↔	Ensalutamiid võib vähendada (CYP3A4 indutseerimine) ja/või suurendada (P-gp inhibeerimine) relugoliksi ekspositsiooni. Piiratud andmete põhjal (n=20) meestel, kes said 3. faasi uuringus kuni 266 päeva jooksul samaaegselt 120 mg relugoliksi ja 80 kuni

				160 mg enzalutamiidi annust, ei muutunud relugoliksi minimaalne kontsentratsioon plasmas kliiniliselt oluliseks. enzalutamiidi lisamisel relugoliksi monoterapiale. Seetõttu ei soovitata relugoliksi ja enzalutamiidi koosmanustamisel annust muuta
Apalutamiid (P-gp ja tugev CYP3A4 indutseerija)	Orgovyxi raviannus	Eeldatav: ↓	Eeldatav: ↓	Kliinilises uuringus andsid Orgovyx 120 QD (ilma apalutamiidita) ja Orgovyx 240 QD (240 QD apalutamiidiga) sarnased Ctrough väärtused. Kui on vajalik samaaegne manustamine apalutamiidiga, soovatakse Orgovyxi annust suurendada (vt lõik 4.2).

Lühendid: **QD**: üks kord ööpäevas, **BID**: kaks korda ööpäevas, **QID**: neli korda ööpäevas, **HIV**: inimese immuunpuudulikkuse viirus, **HCV**: C-hepatiidi viirus.

*: asitromüsiini ja relugoliksi koosmanustamisel täheldati relugoliksi ekspositsiooni kuni 5-kordset suurenemist esimese 3 tunni jooksul pärast manustamist mediaanse kontsentratsiooni-aja kõveratel. Pärast 6-tunnist annuste eraldamise akent oli relugoliksi ekspositsiooni suurenemine mediaansel kontsentratsiooni-aja kõveratel esimese 3 tunni jooksul pärast manustamist maksimaalselt 1,6-kordne.

Relugoliksi võimalik toime teiste ravimpreparaatide ekspositsioonile

Relugoliks on CYP3A vahendatud metabolismi nõrk indutseerija ning BCRP ja P-gp inhibiitor *in vitro*. Relugoliksi koosmanustamise mõju midasolaami, rosuvastatiini ja dabigatraani ekspositsioonile ning nendega seotud annustamissoovitused on kokku võetud tabelis 2. See loetelu sisaldab ka relugoliksi eeldatavat koostoimet teistele ravimitele.

In vitro uuringud

Tsütokroom P450 (CYP) ensüümid: kliiniliselt olulistes plasmakontsentratsioonides ei ole relugoliks CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4 inhibiitor ega CYP1A2 või CYP2B6 indutseerija.

Transportvalgude süsteemid: kliiniliselt olulistes plasmakontsentratsioonides ei ole relugoliks OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K ega BSEP inhibiitor.

Tabel 2. Relugoliksi mõju samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsioonile (C_{max} , AUC_{0-inf}) ja soovitused

Relugoliksi annustamisskeem	Ravimi annustamisskeem	Ravimi AUC_{0-inf} muutus	Ravimi C_{max} muutus	Soovitus
Ravimid, mis on CYP3A substraadid				
120 mg QD, mitu annust	Midasolaam 5 mg ühekordne annus (tundlik CYP3A substraat)	22% ↓	14% ↓	Midasolaami ja teiste CYP3A substraatide annust ei ole vaja kohandada.

				Kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste CYP3A substraatidega peale midasolaami ei eeldata. Kui ravitoime väheneb, võib ravimeid (nt statiine) soovitud ravitoime saavutamiseks tiitrida
Ravimid, mis on BCRP substraadid				
120 mg QD, mitu annust	Rosuvastatiin 10 mg ühekordne annus (tundlik BCRP ja OATP1B1 substraat)	27% ↓	34% ↓	Rosuvastatiini ekspositsiooni vähenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks; rosuvastatiini võib soovitud ravitoime saavutamiseks siiski tiitrida. Relugoliksi toimet teistele BCRP substraatidele ei ole hinnatud ja olulisus teiste BCRP substraatide puhul ei ole teada.
Ravimid, mis on P-gp substraadid				
120mg üksikannus	Dabigatraaneksetilaat 150 mg ühekordne annus (P-gp substraat)	17% ↑	18% ↑	Dabigatraani ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seetõttu ei eeldata relugoliksi 120 mg annuse kliiniliselt olulist toimet teistele P-gp substraatidele. Arvestades, et relugoliksi 360 mg küllastusannust ei ole testitud, on soovitatav eraldada relugoliksi

				küllastusannus teiste P-gp substraatide manustamisest.
Kombinatsioon teiste kaugelearenenud hormoonterapeutilise eesnäärmevähi ravimitega				
Orgovyxi raviannus	Abirateroon (CYP3A4 substraat)	Eeldatav: ↔	Eeldatav: ↔ ₋	Abiraterooni, enzalutamiidi, apalutamiidi, darolutamiidi või dotsetakseeli koosmanustamisel ei ole oodata kliiniliselt olulisi ekspositsiooni muutusi ja annuse kohandamine ei ole vajalik.
Orgovyxi raviannus	Docetakseel (CYP3A substraat)	Eeldatav: ↔	Eeldatav: ↔ ₋	
Orgovyxi raviannus	Darolutamiid (CYP3A, P-gp ja BCRP substraat)	Eeldatav: ↔	Eeldatav: ↔ ₋	
Orgovyxi raviannus	Enzalutamiid (CYP2C8 ja CYP3A4 substraat)	Eeldatav: ↔	Eeldatav: ↔ ₋	
Orgovyxi raviannus	Apalutamiid (CYP2C8 ja CYP3A4 substraat)	Eeldatav: ↔	Eeldatav: ↔ ₋	

Lühendid: QD: üks kord ööpäevas

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ravimpreparaat ei ole näidustatud rasestumisvõimelistele naistele. Seda ei tohi kasutada naised, kes on või võivad olla rasedad või kes imetavad (vt lõik 4.1).

Kontratseptsioon

Ei ole teada, kas relugoliksi või selle metaboliidid erituvad spermasse. Loomkatsete tulemusi ja toimemehhanismi arvestades peab patsient rasestumisvõimelise naisega sugulises vahekorras olles ravi ajal ja 2 nädalat pärast Orgovyxi viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Relugoliksi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud, et raseduse varases järgus võib kokkupuude relugoliksiga suurendada raseduse varase katkemise riski (vt lõik 5.3). Farmakoloogiliste omaduste põhjal ei saa kahjulikku toimet rasedusele välistada.

Imetamine

Mittekliiniliste uuringute tulemused viitavad, et relugoliksi eritub lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3). Andmed relugoliksi/metaboliitide eritumise kohta rinnapiima või selle toime kohta rinnaga toidetavale imikule puuduvad. Toimet vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemusi ja toimetehhanismi arvestades võib Orgovyx halvendada viljakas eas meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Orgovyx ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrvaltoimed väsimus (väga sage) ja pearinglus (sage) võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Relugoliksiga ravimise ajal täheldatud kõige sagedamad kõrvaltoimed on testosterooni pärssimise füsioloogilised mõjud, sealhulgas kuumahood (54%), muskuloskeetaalne valu (30%) ja väsimus (26%). Muud väga sagedad kõrvaltoimed on kõhulahtisus ja kõhukinnisus (kumbagi 12%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 loetletud kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse ja organsüsteemi klasside kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on ravimi kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Aneemia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	Günekomastia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Insomnia
	Depressioon
Närvisüsteemi häired	
Sage	Pearinglus
	Peavalu
Südame häired	
Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt
Teadmata	QT pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Kuumahood

Sage	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	Kõhulahtisus ^a
	Kõhukinnisus
Sage	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Hüperhidroos
	Lööve
Aeg-ajalt	Urtikaaria
	Angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Muskuloskeetaalne valu ^b
Aeg-ajalt	Osteoporoos/osteopeenia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	Vähenenud libiido
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus ^c
Uuringud	
Sage	Kehakaalu suurenemine
	Glükoosisisalduse suurenemine ^d
	Triglütseriidide sisalduse suurenemine ^d
	Vere kolesteroolisisalduse suurenemine ^e
Aeg-ajalt	Aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine
	Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine ^d

^a Sh kõhulahtisus ja koliit

^b Sh aralgia, seljavalu, jäsemevalu, muskuloskeetaalne valu, müalgia, luuvalu, kaelavalu, artriit, muskuloskeetaalne jäikus, mittekardiaalne rindkerevalu, lülisambavalu ja muskuloskeetaalne ebamugavus

^c Sh väsimus ja astenia

^d Kliinilisi laborianalüüse jälgides tuvastati 3. kuni 4. astme suurenemised (vt allpool)

^e Puudusid teated kolesteroolisisalduse suurenemisest üle 2. astme

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Muutused laboratoorsetes näitajates

Kuni 1-aastase ravi ajal III faasi uuringus (N = 622) täheldatud muutused laboratoorsetes väärtustes olid Orgovyxi ja võrdlusravimina kasutatud GnRH agonisti puhul (leuproreliin) samas ulatuses. Pärast ravi Orgovyxiga teatati 1,4%-l patsientidest, kellel enne ravi olid väärtused normaalsed, ALAT ja/või ASAT kontsentratsioonidest, mis olid > 3 x üle normivahemiku ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN). Orgovyxiga ravitud patsientidest täheldati ALAT sisalduse suurenemist 3./4. astmeni 0,3%-l ja ASAT sisalduse suurenemist 3./4. astmeni 0%-l. Ükski juhtudest ei olnud seotud bilirubiinisalduse

suurenemisega.

Kuni 1-aastase ravi ajal vähenes hemoglobiini kontsentratsioon 10 g/l. Pärast ravi Orgovyxiga täheldati märkimisväärselt hemoglobiinisalduse vähenemist (≤ 105 g/l) 4,8%-l patsientidest; vähenemine 3./4. astmeni tekkis 0,5%-l. Glükoosisaldus suurenes 3./4. astmeni 2,9%-l ja triglütseriidide sisaldus suurenes 3./4. astmeni 2,0%-l vaadeldud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Orgovyxi üleannustamise spetsiifilist antidooti ei tunta. Üleannustamise korral tuleb ravi Orgovyxiga katkestada ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid, kuni kliiniline toksilisus on vähenenud või taandunud, arvestades seejuures ravimi poolväärtusajaga, mis on 61,5 tundi. Üleannustamise korral tekkinud kõrvaltoimeid ei ole veel täheldatud; eeldatavasti sarnanevad need reaktsioonid lõigus 4.8 kirjeldatud kõrvaltoimetega. Ei ole teada, kas relugoliks on hemodialüüsi teel eemaldatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, teised hormoonide antagonistid ja sarnased ained, ATC-kood: L02BX04

Toimemehhanism

Relugoliks on mittepeptiidne GnRH retseptori antagonist, mis seondub konkureerivalt GnRH retseptoritele hüpofüüsi eessagars, takistades kehaomast GnRH-d seondumast ning andes signaale luteiniseeriva hormooni (LH) ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) sekretsiooniks. Selle tulemusel väheneb munandites testosterooni tootmine. Inimesel vähenevad pärast ravi alustamist Orgovyxiga FSH ja LH kontsentratsioonid kiiresti ning testosterooni kontsentratsioonid püsivad alla füsioloogiliste väärtuste. Raviga ei kaasne FSH ja LH kontsentratsioonide esialgset suurenemist ja sellele järgnevat testosterooni kontsentratsiooni suurenemist (potentsiaalne sümptomaatiline ägenemine), mida on võimalik täheldada pärast ravi alustamist GnRH analoogiga. Pärast ravi katkestamist taastuvad hüpofüüsi ja suguhormoonide füsioloogilised kontsentratsioonid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Orgovyxi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud avatud uuringus HERO täiskasvanud meestel, kellel oli androgeentundlik kaugelearenenud eesnäärmevähk, mis vajab vähemalt 1-aastast androgeen-deprivatsioonravi, ning kes ei sobinud kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks. Sobivatel patsientidel olid kas biokeemilise retsidiivi tunnused (PSA) või kliiniline retsidiiv pärast lokaalset kuratiivse eesmärgiga esmast sekkumist, nad ei olnud päästva operatsiooni kandidaadid, neil oli äsja diagnoositud androgeentundlik metastaatiline haigus, või kellel oli kaugelearenenud lokaalne haigus, mille väljaravimine primaarse sekkumisega operatsiooni või kiiritusravi abil oli ebatõenäoline. Sobivatel patsientidel pidi üldseisund ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) järgi olema 0 või 1. Patsiente, kelle haigus raviperioodi ajal progresseerus, julgustati uuringusse edasi jääma, ning näidustuse olemasolul võisid nad saada uuringuarsti määratud kiiritusravi. Kui patsientidel PSA sisaldus suurenes, oli pärast PSA progresseerumise kinnitamist lubatud neile uuringu ajal manustada ensalutamiidi või dotsetakseeli.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli meditsiinilise kastratsiooni määr, mis määratleti kui seerumi testosteroonisisalduse supressiooni saavutamine kastraadi tasemenie (< 50 ng/dl) 29. päevaks ja püsimine 48 ravinädala jooksul, lisaks hinnati relugoliksi mittehalvemust võrreldes leuproreliiniga (vt tabel 3). Muud peamised teised tulemusnäitajad olid kastratsiooni määrad 4. ja 15. päeval, kastratsiooni määrad testosteroonisisaldusega < 20 ng/dl 15. päeval ning PSA ravivastuse määr 15. päeval (vt tabel 4).

Kokku 934 patsienti suhtega 2 : 1 randomiseeriti saama 48 nädalat Orgovyxi või leuproreliini:

- a) Orgovyxi küllastusannus 360 mg esimesel päeval, seejärel igapäevane annus 120 mg suu kaudu üks kord ööpäevas;
- b) leuproreliin subkutaanse süstina annuses 22,5 mg (või 11,25 mg Jaapanis, Taiwanis ja Hiinas) iga 3 kuu tagant.

Uuringus osalejate (N = 930) mõlema rühma vanuse mediaan oli 71 aastat (vahemik 47 kuni 97 aastat). Etniline/rassiline jaotus oli: 68% valgenahalised, 21% Aasia päritolu, 4,9% mustanahalised ja 5% muud rühmad. Haigusstaadiumid jagunesid järgmiselt: 32% metastaatiline (M1), 31% lokaalselt levinud (T3/4 NX M0 või mis tahes T N1 M0), 28% lokaalne (T1 või T2 N0 M0) ja 10% klassifitseerimatu.

Orgovyxi esmased efektiivsuse tulemused seerumi testosteroonisisalduse kastraadi taseme (T < 50 ng/dl) saavutamisel ja püsimisel võrreldes leuproreliiniga on esitatud tabelis 3 ja joonisel 1. Raveelsed testosteroonisisaldused ja testosterooni supressiooni kulg ajas 48-nädalase raviperioodi jooksul Orgovyxi ja leuproreliini toimetel on näidatud joonisel 2.

Tabel 4. Meditsiinilise kastratsiooni määrad (testosterooni kontsentratsioonid < 50 ng/dl) alates 5. nädala 1. päevast (29. päev) kuni 49. nädala 1. päevani (337. päev) uuringus HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuproreliin 22,5 või 11,25 mg^a
Ravitute arv	622 ^b	308 ^b
Ravivastusega osalejate määr (95% CI) ^c	96,7% (94,9%, 97,9%)	88,8% (84,6%, 91,8%)
Erinevus leuproreliinist (95% CI)	7,9% (4,1%, 11,8%) ^d p-väärtus < 0,0001	

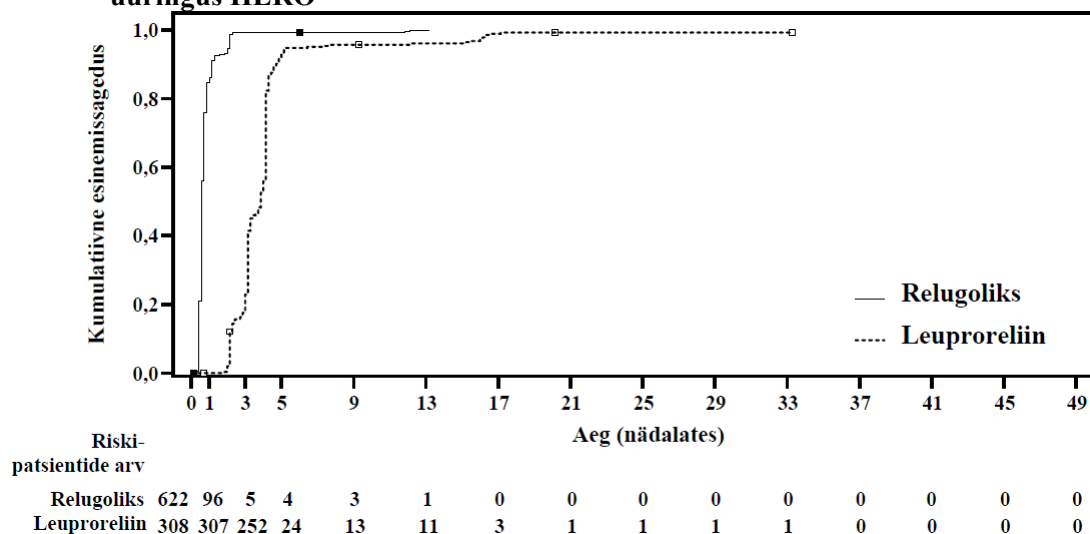
^a 22,5 mg annus Euroopas ja Põhja-Ameerikas; 11,25 mg annus Aasias. 22,5 mg leuproreliini saavate patsientide alarühma (n = 264) kastratsiooni määr oli 88,0% (95% CI: 83,4%, 91,4%).

^b Kummaski rühmas ei saanud kaks patsienti uuringuravimit ja jäeti välja.

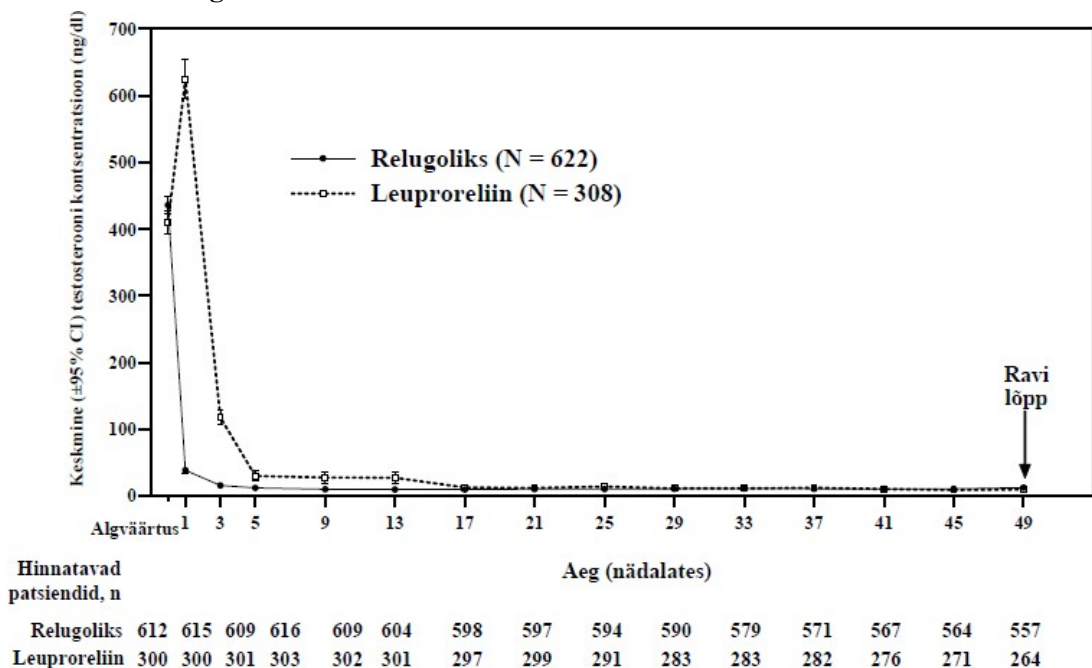
^c Kaplani-Meieri hinnang rühmas.

^d Mittehalvemust testiti piiriga –10%.

Joonis 1. Testosterooni kontsentratsioonide < 50 ng/dl kumulatiivne esinemissagedus uuringus HERO



Joonis 2. Testosterooni kontsentratsioonid ravieelsest kuni 49. nädalani (keskmine ja 95% CI) uuringus HERO



Peamiste teiseste tulemusnäitajate tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 4.

Tabel 5. Peamiste teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte

Teisene tulemusnäitaja	Orgovyx (N = 622)	Leuproreliin (N = 308)	p-väärtus
Testosterooni supressiooni < 50 ng/dl kumulatiivne tõenäosus enne 4. päeva annust	56,0	0,0	< 0,0001
Testosterooni supressiooni < 50 ng/dl kumulatiivne tõenäosus enne 15. päeva annust	98,7	12,1	< 0,0001
PSA-ravivastusega patsientide osakaal 15. päeval, millele järgnes kinnitav analüüs 29. päeval	79,4	19,8	< 0,0001

Testosterooni supressiooni < 20 ng/dl kumulatiivne tõenäosus enne 15. päeva annust	78,4	1,0	< 0,0001
--	------	-----	----------

Lühendid: PSA = prostata spetsiifiline antigeen.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Orgovyxi läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kaugelearenenud hormoon tundliku eesnäärmevähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ühekordse 360 mg küllastusannuse suukaudset manustamist olid relugoliksi keskmine ($\pm$ standardhälve [$\pm$ SD]) AUC₀₋₂₄ ja C_{max} vastavalt 985 ($\pm$ 742) ng.h/ml ja 215 ($\pm$ 184) ng/ml. Pärast 120 mg annuse manustamist üks kord ööpäevas olid relugoliksi tasakaaluseisundi C_{max}-i, C_{avg}-i (keskmine plasmakontsentratsioon 24-tunnise annustamisintervalli jooksul) ja C_{trough} keskmised ($\pm$ SD) vastavalt 70 ($\pm$ 65) ng.h/ml, 17,0 ($\pm$ 7) ng/ml ja 10,7 ($\pm$ 4) ng/ml.

Üks kord ööpäevas manustamisel on 120 mg relugoliksi ekspositsioon ligikaudu kahekordne. Pärast relugoliksi esimese päeva 360 mg küllastusannust ja sellele järgnevat üks kord ööpäevas manustamist saavutatakse relugoliksi tasakaaluseisund 7. päevaks.

Imendumine

Relugoliksi imendumine pärast suukaudset manustamist toimub peamiselt soole P-gp vahendusel, mille substraat relugoliks on. Pärast suukaudset manustamist imendub relugoliks kiiresti, mõõdetav kontsentratsioon saabub 0,5 tunniga pärast manustamist, millele järgneb kas üks imendumisnäitaja tippväärtus või rohkem. Mediaanaeg (vahemik) relugoliksi C_{max}-i (t_{max}) saavutamiseni on 2,25 tundi (0,5 kuni 5,0 tundi). Relugoliksi absoluutne biosaadavus on 11,6%.

Relugoliksi ühekordse 120 mg annuse manustamisel pärast kaloririkast, suure rasvasisaldusega einet (ligikaudu 800 kuni 1000 kcal, sh rasvast, süsivesikutest ja valgust vastavalt 500, 220 ja 124 kcal), vähenesid AUC_{0-∞} ja C_{max} vastavalt 19% ja 21%. Relugoliksi ekspositsiooni vähenemisel koos toiduga manustamisel ei arvata olevat kliinilist tähendust, seega võib Orgovyxi manustada nii koos toiduga kui ka ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Relugoliks seondub 68...71% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga, ning vähemal määral α_1 -happe glükoproteiiniga. Keskmine vere/plasma suhe on 0,78. Näilise jaotusruumala (V_z) põhjal jaotub relugoliks laialdaselt kudedesse. Hinnanguline jaotusruumala tasakaaluseisundis (V_{ss}) on 3900 l.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud viitavad, et peamised CYP-ensüümid, mis aitavad maksas kaasa relugoliksi üldisele oksüdatiivsele metabolismile, olid CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%), ning moodustused oksüdatiivsed metaboliidid, metaboliit A ja metaboliit B, vastavalt CYP3A4/5 ja CYP2C8 toimel.

Eritumine

Pärast imendumist eritub ligikaudu 19% relugoliksist muutumatul kujul toimeainena uriiniga ja ligikaudu 80% eritub mitme biotransformatsiooni raja kaudu, sealhulgas CYP3A ja CYP2C8 ning mitme teise väiksema ainevahetusraja kaudu; muutumatul kujul ravimpreparaadi ja/või metaboliitide

eritumisele aitab vähesel määral kaasa sapisekretsioon. Ligikaudu 38% manustatud annusest eritub metaboliitidena (teised peale metaboliit C) rooja ja uriiniga. Metaboliit C, mis moodustub soole mikrofloora toimetel, on roojas leiduv peamine metaboliit (51%) ja peegeldab mitteimendunud toimeaine sisaldust.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ligikaudu alla 80 mg annuste korral suureneb relugoliksi ekspositsioon annusega proportsionaalsest rohkem, mis on kooskõlas annusest sõltuva soole P-gp küllastumisega ja soolestiku P-gp väljavoolu vastava väheneva panusega relugoliksi suukaudsele biosaadavusele annuse suurenedes. Soole P-gp küllastatuse saabudes toimub suurem osa relugoliksi imendumisest passiivse difusiooni teel ning annusevahemikus 80...360 mg suureneb relugoliksi ekspositsioon annusega proportsionaalselt. Soole P-gp küllastatust relugoliksi suuremate annuste korral tõestavad relugoliksi annusest sõltuvad ekspositsiooni suurenemised seoses erütromütsiiniga (tugev P-gp inhibiitor ja mõõdukas CYP3A inhibiitor), mil relugoliksi 120 mg annusega suurenes ekspositsioon vähem kui relugoliksi väiksemate annustega (20 või 40 mg) (vt lõik 4.5).

Eirirühmad

Populatsiooni farmakokineetika ja populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsid viitavad, et relugoliksi ekspositsioonis ega testosterooni kontsentratsioonides ei ole vanusest, rassist või rahvusest, kehasuurusest (kehakaal või KMI) või vähi staadiumist tulenevaid kliiniliselt olulisi erinevusi.

Neerukahjustus

Tuginedes spetsiaalsetele neerukahjustuse uuringutele 40 mg relugoliksiga, suurenes relugoliksi ekspositsioon (AUC_{0-t}) mõõduka neerukahjustusega patsientidel 1,5 korda ja raske neerukahjustusega patsientidel normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes kuni 2,0 korda. Sellist suurenemist mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei peeta kliiniliselt oluliseks. Raske neerukahjustusega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik relugoliksi 120 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lõppstaadiumis neeruhaiguse koos hemodialüüsiga või ilma toimet relugoliksi farmakokineetikale ei ole hinnatud. Hemodialüüsiga eemaldatav relugoliksi kogus ei ole teada.

Maksakahjustus

Pärast relugoliksi ühekordse 40 mg annuse manustamist kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele vähenes relugoliksi koguekspositsioon (AUC_{0-∞}) vastavalt 31% või oli võrreldav normaalse maksafunktsiooniga patsientide omaga. Relugoliksi keskmine eritumise poolväärtusaeg oli kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja tervetel kontrollisikutel võrreldav.

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Orgovxy annust kohandada (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustuse mõju relugoliksi farmakokineetikale ei ole hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele muus osas, kui allpool kirjeldatud.

Inimese GnRH retseptori geeni *knock-in*'iga isashiirtel vähendas 28 päeva suu kaudu manustatud relugoliks annuses ≥ 3 mg/kg kaks korda ööpäevas eesnäärme ja seemnepõiekeste massi. Relugoliksi toimed olid pöörduvad, välja arvatud munandite massi osas, mis 28 päeva jooksul pärast ravimi ärajätmist täielikult ei taastunud. Need *knock-in*'iga isashiirtel avalduvad toimed on tõenäoliselt seotud relugoliksi farmakodünaamikaga; kuid nende leidude tähendus inimesele on teadmata. Ahvidega tehtud 39-nädalases korduvtoksilisuse uuringus relugoliksi suukaudsete annustega kuni 50 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal ligikaudu 36 korda suurem kui ekspositsioon inimesel soovitatava annusega 120 mg) ei ilmnenud olulisi toimeid isassuguorganitele. Relugoliks (annused ≥ 1 mg/kg) pärssis kastreeritud isastel

makaakidel LH kontsentratsiooni; kuid 39-nädalases intaktsete ahvidega tehtud uuringus relugoliksi LH-d ja suguhormoone pärssivat toimet ei hinnatud. Seega on teadmata intaktsete isasahvide sigimisorganitele toime puudumise tähendus inimesel.

Relugoliksi suukaudsel manustamisel tiinetele küülikutele organogeneesi perioodil täheldati spontaanaborte ja kogu pesakonna hukkumist ekspositsioonide (AUC) juures, mis olid väiksemad kui inimesele soovitatava annusega 120 mg ööpäevas saavutatavad. Rottidel ei täheldatud embrüofetaalsele arengule mingeid toimeid; kuid sellel liigil ei ole relugoliksi olulist toimet GnRH retseptoritesse.

Lakteerivatel rottidel, kellele manustati 14. poegimisjärgsel päeval radiomärgistatud relugoliksi ühekordne suukaudne annus 30 mg/kg, oli 2 tundi pärast manustamist relugoliksi ja/või selle metaboliitide kontsentratsioon piimas kuni 10 korda suurem kui plasmas, vähenedes 48. tunniks pärast manustamist väikestele väärtustele. Suurem osa piimas leiduvast relugoliksist tingitud radioaktiivsusest tulenes muutumatust relugoliksist.

Keskkonnariskide hindamise uuringud on näidanud, et relugoliks võib kujutada ohtu veekeskkonnale (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Naatriumtärklisglükolaat (E468)
Hüdroksüpropüültselluloos (E463)
Magneesiumstearaat (E572)
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Karnaubavaha (E903)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel. Üks suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel sisaldab 30, 33, 90 või 95 õhukese polümeerikattega tabletti ja kuivatusainet ning on suletud lastekindla, hermeetilise kattekihiga polüpropüleenist (PP) korgiga.

Pakend sisaldab 30, 33, 90 (3 x 30 või 1 x 90) ja 95 õhukese polümeerikattega tabletti.

Orgovyxi õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka Alu/Alu blisterpakendites, mis sisaldavad 30 ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravim võib kujutada endast ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3). Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada kohalike nõuete järgi.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1642/001
EU/1/22/1642/002
EU/1/22/1642/003
EU/1/22/1642/004
EU/1/22/1642/005
EU/1/22/1642/006
EU/1/22/1642/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poola
Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud retseptiravim (vt I lisa: Toote omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusuande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orgovyx 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
relugoliks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg relugoliksi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
90 (3 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti
33 õhukese polümeerikattega tabletti
95 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuivatusainet mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1642/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1642/002 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit x 30)
EU/1/22/1642/005 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1642/006 33 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1642/007 95 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

orgovyx

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orgovyx 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
relugoliks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg relugoliksi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
33 õhukese polümeerikattega tabletti
95 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuivatusainet mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1642/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1642/002 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 x 30)
EU/1/22/1642/005 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1642/006 33 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1642/007 95 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orgovyx 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
relugoliks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg relugoliksi

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURU**

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1642/003
EU/1/22/1642/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

orgovyx

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orgovyx 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
relugoliks

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Orgovyx 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid relugoliks

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Orgovyx ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Orgovyxi võtmist
3. Kuidas Orgovyxi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Orgovyxi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Orgovyx ja milleks seda kasutatakse

Orgovyx sisaldab toimeainet relugoliks. Seda kasutatakse kaugelearenenud eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel, kes reageerivad hormoonravile.

Relugoliks toimib, blokeerides protsessi etapi, mis annab munanditele signaali testosterooni (meessuguhormooni) tootmiseks. Kuna testosteroon võib stimuleerida eesnäärmevähi kasvu, takistab relugoliks selle sisaldust, vähendades eesnäärmevähi rakkude kasvamist ja jagunemist.

2. Mida on vaja teada enne Orgovyxi võtmist

Orgovyxi ei tohi võtta

- kui olete relugoliksi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Orgovyxi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on mõni järgmistest seisunditest.

- Ükskõik milline südame vereringe haigus, nagu südamerütmihäired (arütmia). Orgovyxi kasutamise ajal võib südamerütmihäirete risk olla suurenenud. Ravi ajal Orgovyxiga võib arst kontrollida teie organismi soolade (elektrolüütide) sisaldust ja südame elektrilist aktiivsust.
- Kui teil tekivad mistahes nähud või sümptomid nagu pearinglus, minestamine, südamekloppimise tunne (südamepekslemine) või rindkerevalu, rääkige sellest kohe arstile. Need võivad olla tõsiste südamerütmihäirete sümptomid.
- Maksahaigus. Vajalik võib olla maksatalitluse jälgimine. Raske maksahaigusega patsientidel ei ole Orgovyxi kasutamist uuritud.
- Neeruhaigus.
- Osteoporoos või mistahes haigus, mis vähendab luude tugevust. Testosterooni vähesus

võib põhjustada luuhõrenemist.

- Teie haigust jälgitakse eesnäärme spetsiifilise antigeeni (PSA) vereanalüüsiga.

Lapsed ja noorukid

Orgovyx ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Orgovyx

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ravimeid.

Orgovyx võib segada mõnede südamerütmihäirete raviks kasutatavate ravimite toimet (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon ja sotalool) või suurendada südamerütmihäirete riski, kui seda kasutatakse koos teatud ravimitega (nt metadoon [kasutatakse valuvaigistina ja uimastisõltuvusest võõrutamisel], moksifloksatsiin [antibiootikum], antipsühhootilised ravimid (kasutatakse tõsiste psüühikahäirete raviks)).

Teised ravimid võivad muuta relugoliksi imendumist, mille tulemusel relugoliksi sisaldus veres kas suureneb (see võib suurendada kõrvaltoimete riski) või väheneb (see võib vähendada Orgovyxi efektiivsust). Orgovyxi toimet võivad muuta näiteks järgmised ravimid.

- Teatud ravimid, mida kasutatakse **epilepsia** raviks (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **bakteriaalsete nakkuste** raviks (nt rifampitsiin, asitromütsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin, gentamütsiin, tetratsükliin).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **seennakkuste** raviks (nt ketokonasool, itrakonasool).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **eesnäärmevähi** raviks (nt apalutamiid).
- Taimsed ravimid, mis sisaldavad **liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **kõrge vererõhu** raviks (nt karvedilool, verapamiil).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **südamerütmihäirete** raviks (nt amiodaroon, dronedaroon, propafenoon, kinidiin).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **stenokardia** raviks (nt ranolasiin).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **immunosuppressantidena** (nt tsüklosporiin).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks (nt ritonaviir või ritonaviiri sisaldavad kombinatsioonid, efavirens).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **C-hepatiidi** raviks (nt telapreviir).

Teie arst võib seetõttu muuta teie ravimeid, muuta teatud ravimite võtmise aega, ravimite annust või suurendada Orgovyxi annust.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Orgovyx on ette nähtud kasutamiseks eesnäärmevähiga meestel. Sellel ravimil võib olla mõju meeste viljakusele.

See ravim ei ole näidustatud rasestumisvõimelistele naistele. Seda ei kasutata naistel, kes on või võivad olla rasedad või imetavad.

- Teave meestele
 - Kui olete sugulises vahekorras rasestumisvõimelise naisega, kasutage raseduse ennetamiseks ravi ajal ja 2 nädala jooksul pärast selle ravimi kasutamise lõpetamist kondoomi ja veel ühte efektiivset rasestumisvastast meetodit, mida kasutab teie partner.
 - Kui olete sugulises vahekorras raseda naisega, kasutage loote kaitsmiseks kondoomi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kõrvaltoimed väsimus (väga sage) ja pearinglus (sage) võivad halvendada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Need kõrvaltoimed võivad olla seotud raviga või tekkida seoses põhihaigusega.

Orgovyx sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Orgovyxi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Soovitatav annus: esimesel ravipäeval kolm tabletti,
 - pärast seda üks tablett üks kord ööpäevas umbes samal kellaajal.
- Vajaduse korral võib arst annust muuta.

Tablett tuleb tervelt alla neelata. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma, koos vedelikuga.

Kui te võtate Orgovyxi rohkem, kui ette nähtud

Selle ravimi mitme annuse korraga võtmise korral ei ole teatatud rasketest kahjulikest toimetest. Kui olete võtnud liiga palju Orgovyxi tablette või kui avastate, et neid on võtnud laps, pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole. Võtke ravim arstile näitamiseks kaasa.

Kui te unustate Orgovyxi võtta

Kui teil meenub, et jätsite annuse vahele vähem kui 12 tundi pärast tavapärase võtmise aega, võtke see sisse niipea, kui see teile meenub, ja jätkake järgmiste tablettide võtmist järgmisel päeval nagu tavaliselt. Kui annus on võtmata jäänud rohkem kui 12 tundi tagasi, jätke see annus vahele. Võtke järgmine annus järgmisel päeval nagu tavaliselt.

Kui te lõpetate Orgovyxi võtmise

Kui soovite selle ravimi võtmise lõpetada, pidage kõigepealt nõu oma arstiga. Teie arst selgitab, mis saab siis, kui ravi lõpetada, ja arutab teiega teisi võimalusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekivad:

- Näo, suu, huulte, keele, kõri, kõhu või käte ja jalgade kiire turse (angioödeem) (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).

Orgovyxiga seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis on loetletud allpool tekkesageduste kaupa.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st):

- kuumahood
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- lihase- ja liigesevalu
- väsimus

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st):

- punaliblede (erütrotsüütide) vähesus (aneemia)
- rindade suurenemine meestel (günekomastia)
- unetus
- depressioon
- pearinglus
- peavalu

- kõrge vererõhk
- seedehäired, sh iiveldus
- suurenenud higistamine
- lööve
- vähenenud seksuaalhuvi
- kehakaalu suurenemine
- vere glükoosisisaldusesuurenemine
- vere rasvasisalduse (triglütseriidid) suurenemine
- vere kolesteroolisisalduse suurenemine

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100st):

- luuhõrenemine (osteoporoos)
- maksaensüümide sisalduse suurenemine
- nõgestõbi (urtikaaria)
- südameinfarkt

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- muutused elektrokardiogrammil (QT-intervalli pikenemine)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Orgovyxi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Orgovyx sisaldab

- Toimeaine on relugoliiks.
- Teised koostisained on mannitool (E421), naatriumtärklisglükolaat (E468), hüdroksüpropüültselluloos (E463), magneesiumstearaat (E572), hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), karnaubavaha (E903).

Lisateabe saamiseks vt lõik 2 „Orgovyx sisaldab naatriumi”.

Kuidas Orgovyx välja näeb ja pakendi sisu

Orgovyxi õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, mandlikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid (11 mm × 8 mm), mille ühel küljel on „R“ ja teisel küljel „120“. Orgovyx on müügil valges plastpudelis, ühes pudelis on 30, 33, 90 või 95 õhukese polümeerikattega tabletti. Ühes pakendis on 30, 33, 95 õhukese polümeerikattega tabletti ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, millest igaüks sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti, või 1 pudel 90 õhukese polümeerikattega tabletiga). Igas pudelis on ka kuivatusaine, mis aitab ravimit kuivana hoida (niiskuse eest kaitsta). Ärge võtke kuivatusainet pudelist välja. Pudeli on suletud lastekindla, hermeetilise kattekihi korgiga.

Orgovyxi õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka Alu/Alu blisterpakendites, mis sisaldavad 30 ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO
/ PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.