

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg relugoliksa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svjetlocrvena filmom obložena tableta oblika badema (11 mm [duljina] × 8 mm [širina]) sa slovom „R” na jednoj strani i brojkom „120” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Orgovyx je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim hormonski osjetljivim rakom prostate.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Orgovyxom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju raka prostate.

Doziranje

Liječenje Orgovyxom potrebno je započeti primjenom udarne doze od 360 mg (tri tablete) prvog dana, nastavljajući s dozom od 120 mg (jedna tableta) jednom dnevno u otprilike isto vrijeme svakog dana.

Budući da relugoliks ne inducira povećanje koncentracije testosterona, nije potrebno dodati antiandrogene kao zaštitu od povećanja prilikom započinjanja terapije.

Prilagođavanje doze za uporabu s inhibitorima P-gp-a

Ne preporučuje se istodobna primjena Orgovyxa s peroralnim inhibitorima P-glikoproteina (P-gp). Ako je istodobna primjena nužna, Orgovyx se mora uzeti prvi i razmak između doziranja treba biti barem 6 sati (vidjeti dio 4.5). Liječenje Orgovyxom može se prekinuti najviše na 2 tjedna ako je potreban kratak ciklus liječenja inhibitorom P-gp-a.

Prilagodba doze za uporabu s lijekovima koji su ujedno induktori P-gp-a i snažni induktori CYP3A

Ne preporučuje se istodobna primjena Orgovyxa s lijekovima koji su ujedno induktori P-gp-a i snažni induktori citokroma P450 (CYP) 3A. Ako je istodobna primjena nužna, potrebno je povećati dozu Orgovyxa na 240 mg jednom dnevno. Nakon prekida primjene lijeka koji je ujedno induktor P-gp-a i snažni induktor CYP3A, potrebno je nastaviti s preporučenom dozom Orgovyxa od 120 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.5).

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu, treba uzeti Orgovyx čim se sjeti. Ako prođe više od 12 sati od trenutka kad je bolesnik trebao uzeti dozu, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu i treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja sljedeći dan.

Ako se liječenje Orgovyxom prekine na više od 7 dana, potrebno je ponovno započeti liječenje Orgovyxom udarnom dozom od 360 mg prvog dana, nastavljajući s dozom od 120 mg jednom dnevno.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Prilagodba doze lijeka kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna. Potreban je oprez kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Prilagodba doze lijeka kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Orgovyx u djece i adolescenata u dobi mlađoj od 18 godina za indikaciju liječenja uznapredovalog hormonski osjetljivog raka prostate.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Orgovyx se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tablete je potrebno uzimati s tekućinom po potrebi i potrebno ih je progutati cijele.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelovanje na produljenje QT/QTc intervala

Terapija za deprivaciju androgena može produljiti QT interval.

Kod bolesnika s čimbenicima rizika za produljenje QT intervala i kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnik mora procijeniti omjer koristi i rizika, uključujući potencijal za *torsades de pointes*, prije započinjanja liječenja Orgovyxom.

Iscrpno ispitivanje QT/QTc intervala pokazalo je da nema intrinzičnog učinka relugoliksa na produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularna bolest

Kardiovaskularna bolest, kao što je moždani udar i infarkt miokarda, zabilježena je u medicinskoj literaturi u bolesnika s terapijom deprivacije androgena. Stoga treba uzeti u obzir sve čimbenike kardiovaskularnog rizika.

Promjene gustoće kostiju

Dugoročna supresija testosterona u muškaraca koji su orhidektomirani ili su bili liječeni agonistom receptora za GnRH ili antagonistom GnRH-a povezana je sa smanjenom gustoćom kostiju. Smanjena gustoća kostiju može kod bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika uzrokovati osteoporozu i povećani rizik od frakture kostiju.

Oštećenje jetrene funkcije

Bolesnici s postojećim poremećajem jetrene funkcije ili sumnjom na takav poremećaj nisu bili uključeni u dugotrajna klinička ispitivanja s relugolixsom. Opažena su blaga, prolazna povišenja vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) koja nisu bila praćena porastom bilirubina ili kliničkim simptomima (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s poznatim ili potencijalnim poremećajem jetrene funkcije preporučuje se tijekom liječenja pratiti funkciju jetre. Farmakokinetika relugoliksa nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Teško oštećenje bubrežne funkcije

Izloženost relugolixsu može se povećati do 2 puta kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Budući da manja doza relugoliksa nije dostupna, potreban je oprez kod primjene doze od 120 mg relugoliksa jednom dnevno kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Količina relugoliksa koja se ukloni hemodijalizom nije poznata.

Praćenje antigena specifičnog za prostatu (engl. *prostate-specific antigen*, PSA)

Učinak Orgovyxa potrebno je pratiti na temelju kliničkih parametara i serumskih razina antigena specifičnog za prostatu (PSA).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal drugih lijekova da utječu na izloženost relugolixsu

Klinička ispitivanja interakcija s inhibitorima P-gp-a (eritromicin i azitromicin) i lijekovima koji su ujedno induktori P-gp-a i snažni induktori CYP3A4 (rifampicin) pokazala su učinak na izloženost relugoliksi u klinički značajnoj mjeri. Učinak istodobne primjene na izloženost relugoliksi i povezane preporuke za doziranje sažeto su prikazani u Tablici 1. Na popisu su također navedeni očekivani učinak i preporuke za druge lijekove koji potencijalno mogu imati interakcije.

Inhibitori P-gp-a

Ne preporučuje se istodobna primjena Orgovyxa i peroralnih inhibitora P-gp-a. Relugoliks je supstrat P-gp-a (vidjeti dio 5.2).

Ako je nužna istodobna primjena peroralnih inhibitora P-gp-a jednom ili dva puta dnevno, potrebno je prvo uzeti Orgovyx, a peroralni inhibitor P-gp-a 6 sati nakon njega te je potrebno češće pratiti bolesnike zbog nuspojava. Kao alternativa, moguće je prekinuti liječenje Orgovyxom najviše 2 tjedna ako je potreban kratak ciklus liječenja inhibitorom P-gp-a (npr. za određene makrolidne antibiotike). Ako se liječenje Orgovyxom prekine na više od 7 dana, potrebno je ponovno započeti liječenje Orgovyxom udarnom dozom od 360 mg prvog dana, nastavljajući s dozom od 120 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi koji su ujedno induktori P-gp-a i snažni induktori CYP3A

Ne preporučuje se istodobna primjena Orgovyxa s lijekovima koji su ujedno induktori P-gp-a i snažni induktori CYP3A.

Ako je istodobna primjena nužna, potrebno je povećati dozu Orgovyxa (vidjeti dio 4.2). Nakon prekida primjene lijeka koji je ujedno induktor P-gp-a i snažni induktor CYP3A, potrebno je nastaviti s preporučenom dozom Orgovyxa jednom dnevno.

Drugi lijekovi

Kod istodobne primjene relugoliksa s lijekovima koji smanjuju lučenje kiseline nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetičkim svojstvima relugoliksa.

Budući da liječenje deprivacijom androgena može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo procijeniti učinak istodobne primjene Orgovyxa s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval ili s lijekovima koji mogu inducirati torsades de pointes kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i drugi (vidjeti dio 4.4).

Tablica 1. Učinak lijekova koji se istodobno primjenjuju na izloženost relugoliksi (C_{max} , AUC_{0-inf}) i vezane preporuke

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja relugoliksa	Promjena vrijednosti AUC_{0-inf} relugoliksa	Promjena vrijednosti C_{max} relugoliksa	Preporuka
Lijekovi koji su peroralni inhibitori P-gp-a				
eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, više doza (inhibitor P-gp-a i umjereni inhibitor CYP3A4)	120 mg, jedna doza	3,5 puta ↑	2,9 puta ↑	Ne preporučuje se istodobna primjena Orgovyxa s eritromicinom, azitromicinom i drugim peroralnim inhibitorima P-gp-a Ako je nužna istodobna primjena s peroralnim inhibitorima P-gp-a koji se uzimaju jednom ili dva puta dnevno (npr. azitromicin), prvo uzmite Orgovyx, a zatim sačekajte najmanje 6 sati prije nego dozirate inhibitor P-gp-a, te češće pratite bolesnike radi moguće pojave nuspojava.
azitromicin 500 mg, jedna doza (inhibitor P-gp-a)	120 mg, jedna doza	*1,5 puta ↑	*1,6 puta ↑	
azitromicin 500 mg, jedna doza 6 sati nakon primjene relugoliksa (inhibitor P-gp-a)		1,4 puta ↑	1,3 puta ↑	
Drugi lijekovi koji su inhibitori P-gp-a uključuju (između ostalih): <u>Antiinfektivni lijekovi</u> azitromicin, eritromicin, klaritromicin, gentamicin, tetraciklin. <u>Antimikotici</u> ketokonazol, itrakonazol. <u>Antihipertenzivi</u> karvedilol,	Terapijska doza za Orgovyx	Očekivano: ↑ Također vidjeti rezultate kliničkih ispitivanja s eritromicinom i azitromicinom (iznad).	Očekivano: ↑ Također vidjeti rezultate kliničkih ispitivanja s eritromicinom i azitromicinom (iznad).	

<p>verapamil.</p> <p><u>Antiaritmici</u> amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin.</p> <p><u>Antianginici</u> ranolazin.</p> <p><u>Imunosupresivni lijekovi</u> ciklosporin.</p> <p><u>Inhibitori proteaze HIV-a ili HCV-a</u> ritonavir, telaprevir.</p>				
Lijekovi koji su inhibitori CYP3A4				
<p>vorikonazol</p> <p>200 mg dva puta dnevno, više doza</p> <p>(snažni inhibitor CYP3A4)</p>	120 mg, jedna doza	12% ↑	18% ↓	Ne preporučuju se prilagodbe doze kod istodobne primjene relugoliksa i inhibitora CYP3A4 koji istodobno nisu i inhibitori P-gp-a
<p>flukonazol</p> <p>200 mg jednom dnevno, više doza</p> <p>(umjereni inhibitor CYP3A4)</p>	40 mg, jedna doza	19% ↑	44% ↑	
<p>atorvastatin</p> <p>80 mg jednom dnevno, više doza</p> <p>(slabi inhibitor CYP3A4)</p>	40 mg, jedna doza	5% ↓	22% ↓	
Lijekovi koji su ujedno induktori P-gp-a i snažni induktori CYP3A4				
<p>rifampicin</p> <p>600 mg jednom dnevno, više doza</p>	40 mg, jedna doza	55% ↓	23% ↓	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Orgovyx s rifampicinom i

				<p>drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, jer to može smanjiti vrijednosti AUC i C_{max} relugoliksa te na taj način smanjiti terapijske učinke lijeka Orgovyx.</p> <p>Ako je istodobna primjena nužna, preporučuje se povećanje doze (vidjeti dio 4.2).</p>
<p>Lijekovi koji su ujedno induktori P-gp-a i snažni induktori CYP3A4 uključuju (između ostalih):</p> <p><u>Inhibitor androgenih receptora</u> apalutamid.</p> <p><u>Antikonvulzivi</u> karbamazepin, fenitoin, fenobarbital.</p> <p><u>Antiinfektivni lijekovi</u> rifampicin, rifabutin.</p> <p><u>Biljni lijek</u> gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>).</p> <p><u>Inhibitori proteaze HIV-a ili HCV-a</u> ritonavir.</p> <p><u>Nenukleozidni inhibitori reverzne</u></p>	<p>Terapijska doza za Orgovyx</p>	<p>Očekivano: ↓</p> <p>Također vidjeti rezultate kliničkih ispitivanja s eritromicinom i azitromicinom (iznad).</p>	<p>Očekivano: ↓</p> <p>Također vidjeti rezultate kliničkih ispitivanja s eritromicinom i azitromicinom (iznad).</p>	

<i>transkriptaze</i> efavirenz.				
Kombinacija s drugim lijekovima za uznapredovali hormonski osjetljivi rak prostate				
Abirateron (nije inhibitor/induktor CYP3A4 i/ili P-gp-a)	Terapijska doza za Orgovyx	Očekivano: ↔	Očekivano: ↔	Abirateron i docetaksel nisu poznati inhibitori/induktori enzima i transportera koji doprinose metabolizmu i transportu relugoliksa. Ne očekuju se klinički značajne interakcije i nije potrebna prilagodba doze lijeka Orgovyx.
Docetaksel (nije inhibitor/induktor CYP3A4 i/ili P-gp-a)	Terapijska doza za Orgovyx	Očekivano: ↔	Očekivano: ↔	
Darolutamid (slabi induktor CYP3A4)	Terapijska doza za Orgovyx	Očekivano: ↔	Očekivano: ↔	Darolutamid je slabi induktor CYP3A4. Međutim, ne očekuje se da će potencijalno smanjenje izloženosti biti klinički značajno. Nije potrebna prilagodba doze lijeka Orgovyx.
Enzalutamid (snažni induktor CYP3A4 i inhibitor P-gp-a)	Terapijska doza za Orgovyx	Očekivano: ↔	Očekivano: ↔	Enzalutamid može smanjiti (indukcija CYP3A4) i/ili povećati (inhibicija P-gp-a) izloženost relugoliksu. Prema ograničenim podacima (n = 20) u muškaraca koji su istodobno primali

				<p>dozu od 120 mg relugoliksa i doze od 80 do 160 mg enzalutamida u trajanju do 266 dana u ispitivanju faze 3, nije došlo do klinički značajne promjene u najnižoj koncentraciji relugoliksa u plazmi nakon dodavanja enzalutamida monoterapiji relugoliksom.</p> <p>Stoga se ne preporučuju prilagodbe doze kod istodobne primjene relugoliksa i enzalutamida.</p>
<p>Apalutamid</p> <p>(induktor P-gp-a i snažni induktor CYP3A4)</p>	<p>Terapijska doza za Orgovyx</p>	<p>Očekivano: ↓</p>	<p>Očekivano: ↓</p>	<p>U kliničkom ispitivanju primjena 120 mg lijeka Orgovyx jednom dnevno (bez apalutamida) i 240 mg lijeka Orgovyx jednom dnevno (sa 240 mg apalutamida jednom dnevno) dovela je do sličnih vrijednosti C_{trough}.</p> <p>Ako je istodobna primjena s apalutamidom nužna, preporučuje se povećanje doze</p>

				lijeka Orgovyx (vidjeti dio 4.2).
--	--	--	--	--------------------------------------

Kratice: **HIV**: virus humane imunodeficijencije, **HCV**: virus hepatitisa C.

*: Nakon istodobne primjene azitromicina i relugoliksa, povećanje izloženosti relugolixsu na krivulji medijana koncentracije u odnosu na vrijeme bilo je do 5 puta tijekom prva 3 sata nakon doziranja. Nakon vremenskog razdvajanja primjene od 6 sati, povećanje izloženosti relugolixsu na krivulji medijana koncentracije u odnosu na vrijeme bilo je maksimalno 1,6 puta tijekom prva 3 sata nakon doziranja.

Potencijal relugoliksa da utječe na izloženost drugim lijekovima

Relugoliks je slabi induktor metabolizma posredovanog enzimom CYP3A te inhibitor BCRP-a i P-gp-a *in vitro*. Učinak istodobne primjene relugoliksa na izloženost midazolamu, rosuvastatinu i dabigatranu te povezane preporuke za doziranje sažeto su prikazani u Tablici 2. Naveden je i očekivani potencijalni učinak interakcije s relugolixsom na druge lijekove.

In vitro ispitivanja

Enzimi citokroma P450 (CYP): Relugoliks nije inhibitor enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 niti induktor enzima CYP1A2 ili CYP2B6 pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi.

Sustavi transportera: Relugoliks nije inhibitor transportera OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, ili BSEP-a pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi.

Tablica 2. Učinak relugoliksa na izloženost (C_{max} , AUC_{0-inf}) lijekovima koji se istodobno primjenjuju i vezane preporuke

Režim doziranja relugoliksa	Režim doziranja drugog lijeka	Promjena vrijednosti AUC_{0-inf} drugog lijeka	Promjena vrijednosti C_{max} drugog lijeka	Preporuka
Lijekovi koji su supstrati CYP3A				
120 mg jednom dnevno, više doza	Midazolam, 5 mg, jedna doza (osjetljivi supstrat CYP3A)	22% ↓	14% ↓	Nije potrebna prilagodba doze midazolama i drugih supstrata CYP3A. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s drugim supstratima CYP3A osim midazolama. Ako dođe do smanjenja terapijskih učinaka, doze lijekova (npr. statina) mogu se titrirati kako bi se postigli željeni terapijski učinci
Lijekovi koji su supstrati BCRP-a				

120 mg jednom dnevno, više doza	Rosuvastatin, 10 mg, jedna doza (osjetljivi supstrat BCRP-a i OATP1B1)	27% ↓	34% ↓	Smanjenje izloženosti rosuvastatinu ne smatra se klinički značajnim; međutim, moguće je titriranje rosuvastatina kako bi se postigli željeni terapijski učinci. Učinak relugoliksa na druge supstrate BCRP-a nije ispitan te značaj za druge supstrate BCRP-a nije poznat.
Lijekovi koji su supstrati P-gp-a				
120 mg, jedna doza	Dabigatraneteksilat, 150 mg, jedna doza (supstrat P-gp-a)	17% ↑	18% ↑	Povećanje izloženosti dabigatranu ne smatra se klinički značajnim. Stoga se ne očekuju klinički značajni učinci relugoliksa u dozi od 120 mg na druge supstrate P-gp-a. S obzirom na to da udarna doza relugoliksa od 360 mg nije ispitana, savjetuje se vremenski odvojiti primjenu udarne doze relugoliksa od primjene drugih supstrata P-gp-a.
Kombinacija s drugim lijekovima za uznapredovali hormonski osjetljivi rak prostate				

Terapijska doza za Orgovyx	Abirateron (supstrat CYP3A4)	Očekivano: ↔	Očekivano: ↔	Ne očekuju se klinički značajni učinci na izloženost i nije potrebna prilagodba doze abiraterona, enzalutamida, apalutamida, darolutamida ili docetaksela kod istodobne primjene s relugoliksom.
Terapijska doza za Orgovyx	Docetaksel (supstrat CYP3A)	Očekivano: ↔	Očekivano: ↔	
Terapijska doza za Orgovyx	Darolutamid (supstrat CYP3A, P-gp-a i BCRP-a)	Očekivano: ↔	Očekivano: ↔	
Terapijska doza za Orgovyx	Enzalutamid (supstrat CYP2C8 i CYP3A4)	Očekivano: ↔	Očekivano: ↔	
Terapijska doza za Orgovyx	Apalutamid (supstrat CYP2C8 i CYP3A4)	Očekivano: ↔	Očekivano: ↔	

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Ovaj lijek nije indiciran za žene reproduktivne dobi. Ne smije se koristiti kod žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne, ili žena koje doje (vidjeti dio 4.1).

Kontracepcija

Nije poznato jesu li relugoliks ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Prema nalazima ispitivanja na životinjama i mehanizmu djelovanja, mora se koristiti učinkovita metoda kontracepcije ako se bolesnik upušta u spolni odnos sa ženom reproduktivne dobi za vrijeme trajanja liječenja i 2 tjedna nakon posljednje doze Orgovyxa.

Trudnoća

Podaci o primjeni relugoliksa kod trudnih žena su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su da izloženost relugoliksu u ranoj trudnoći može povećati rizik ranog gubitka trudnoće (vidjeti dio 5.3). Na temelju farmakoloških učinaka, nije moguće isključiti štetan učinak na trudnoću.

Dojenje

Rezultati nekliničkih ispitivanja ukazuju na to da se relugoliks izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Nema podataka za prisutnost relugoliksa ili njegovih metabolita u

ljudskom mlijeku ili njegov utjecaj na dojenčad koja se doji. Ne može se isključiti utjecaj na dojenu novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Prema nalazima ispitivanja na životinjama i mehanizmu djelovanja, Orgovyx može smanjiti plodnost u muškaraca reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Orgovyx ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor i omaglica su vrlo česte (umor) i česte (omaglica) nuspojave koje bi mogle utjecati na sposobnost vožnje i upravljanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave tijekom liječenja relugoliksom posljedica su fizioloških učinaka supresije testosterona, uključujući navale vrućine (54%), bol u mišićima i kostima (30%) i umor (26%). Druge vrlo česte nuspojave uključuju proljev i zatvor (12% za svaku nuspojavu).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 3 klasificirane su prema učestalosti i organskim sustavima. Unutar svakog grupiranja prema učestalosti, nuspojave lijeka prikazane su od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka na tržište

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	anemija
Endokrini poremećaji	
Često	ginekomastija
Psijatrijski poremećaji	
Često	nesanica
	depresija
Poremećaji živčanog sustava	
Često	omaglica
	glavobolja
Srčani poremećaji	
Manje često	infarkt miokarda
Nepoznato	produljeni QT interval (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	valunzi
Često	hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	proljeva ^a
	zatvor
Često	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	hiperhidroza
	osip
Manje često	urtikarija
	angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	mišićno-koštana bol ^b
Manje često	osteoporoza/osteopenija

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	smanjen libido
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor ^c
Pretrage	
Često	povećana težina
	povišena razina glukoze ^d
	povišena razina triglicerida ^d
	povišena razina kolesterola u krvi ^e
Manje često	povišena razina aspartat aminotransferaze
	povišena razina alanin aminotransferaze ^d

^a Uključuje proljev i kolitis

^b Uključuje artralgijsku bol u leđima, bol u ekstremitetima, mišićno-koštano bol, mialgiju, bol u kostima, bol u vratu, artritis, ukočenost mišića i kosti, nekardijalnu bol u prsištu, bol u kralježnici i mišićno-koštano nelagodu

^c Uključuje umor i asteniju

^d Povećanja stupnja 3/4 prepoznata putem praćenja kliničkih laboratorijskih ispitivanja (vidjeti u nastavku)

^e Nije zabilježeno povećanje razine kolesterola > stupnja 2

Opis odabranih nuspojava

Promjene laboratorijskih parametara

Promjene laboratorijskih vrijednosti ustanovljene tijekom liječenja u ispitivanju faze 3 (N = 622) u trajanju do 1 godine kretale su se u istom rasponu i za Orgovyx i za agonist GnRH-a (leuprorelin) upotrijebljen kao aktivni usporedni lijek. Nakon liječenja Orgovyxom zabilježene su koncentracije ALT-a i/ili AST-a > 3x gornje normalne granice (GGN) kod 1,4% bolesnika s normalnim vrijednostima prije liječenja. Kod bolesnika liječenih Orgovyxom zabilježeno je povećanje ALT-a do stupnja 3/4 kod 0,3% bolesnika, odnosno AST-a do stupnja 3/4 kod 0% bolesnika. Nijedan događaj nije bio povezan s povećanom razinom bilirubina.

Koncentracija hemoglobina smanjila se za 10 g/L za vrijeme liječenja u trajanju do 1 godine. Izraženo smanjenje razine hemoglobina (≤ 105 g/L) zabilježeno je kod 4,8% slučajeva nakon liječenja Orgovyxom, sa smanjenjem do stupnja 3/4 kod 0,5% slučajeva. Razina glukoze povećala se do stupnja 3/4 kod 2,9%, a razina triglicerida povećala se do stupnja 3/4 kod 2,0% promatranih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog specifičnog antidota za predoziranje Orgovyxom. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu Orgovyxa te uvesti opće potporne mjere dok se klinička toksičnost ne smanji ili povuče, uzimajući u obzir poluvijek od 61,5 sati. Još nisu opažene nuspojave u slučaju predoziranja, ali očekuje se da bi bile slične nuspojavama navedenima u dijelu 4.8. Nije poznato uklanja li se relugoliks hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s djelovanjem na endokrini sustav, drugi antagonisti hormona i srodni lijekovi, ATK oznaka: L02BX04

Mehanizam djelovanja

Relugoliks je nepeptidni antagonist receptora GnRH-a koji kompetitivnim vezanjem na receptore za GnRH u prednjem režnju hipofize sprječava vezivanje i signalizaciju nativnog GnRH-a za lučenje luteinizacijskog hormona (LH) i folikulostimulacijskog hormona (FSH). Kao posljedica toga smanjuje se lučenje testosterona iz testisa. Koncentracija FSH i LH u ljudi brzo opada nakon početka liječenja Orgovyxom te dolazi do supresije koncentracije testosterona do razine ispod fiziološke koncentracije. Liječenje nije povezano s početnim povećanjem koncentracije FSH i LH i posljedičnim povećanjem testosterona („potencijalnim razbuktavanjem simptoma”) koje je zabilježeno na početku liječenja analogom GnRH-a. Nakon prekida liječenja, koncentracije hormona hipofize i gonada vrata se na razinu fiziološke koncentracije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost Orgovyxa procijenjene su u ispitivanju HERO, randomiziranom, otvorenom ispitivanju u odraslih muškaraca s uznapredovalim rakom prostate osjetljivim na androgene koji su trebali barem 1 godinu terapije za deprivaciju androgena i koji nisu bili kandidati za kirurški zahvat ili radioterapiju s namjerom izlječenja. Prikladni bolesnici imali su utvrđen ili biokemijski (PSA) ili klinički relaps nakon lokalne primarne intervencije s namjerom izlječenja te nisu bili kandidati za naknadni kirurški zahvat spašavanja, imali su nedavno dijagnosticiranu metastatsku bolest osjetljivu na androgene, ili su imali uznapredovalu lokaliziranu bolest čije liječenje nije bilo izgledno putem primarne intervencije kirurškim zahvatom ili radioterapijom. Prikladni su bolesnici trebali imati funkcionalni status 0 ili 1 prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Bolesnicima s napredovanjem bolesti za vrijeme razdoblja liječenja savjetovano je da nastave sudjelovati u ispitivanju te, ako bude indicirano, prime radioterapiju ako ju propiše ispitivač. U slučaju povećanja razine PSA, bolesnici su mogli primiti enzalutamid nakon potvrde o progresiji PSA ili docetaksel za vrijeme ispitivanja.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa medikamentozne kastracije definirana kao postizanje i održavanje supresije testosterona u serumu na razinama kastrata (< 50 ng/dL) do 29. dana kroz 48 tjedana liječenja, a uz to je procjenjivana neinferiornost relugoliksa u usporedbi s leuprorelinom (vidjeti Tablicu 4). Druge sekundarne ključne mjere ishoda uključivale su stopu kastracije 4. i 15. dana, stope kastracije s testosteronom < 20 ng/dL 15. dana te stopu odgovora na liječenje mjerenu vrijednošću PSA 15. dana (vidjeti Tablicu 5).

Ukupno su 934 bolesnika randomizirana za primanje Orgovyxa ili leuprorelina u omjeru 2:1 tijekom 48 tjedana:

- a) Udarna doza Orgovyxa od 360 mg prvog dana, nastavljajući s dnevnom dozom od 120 mg oralno.
- b) Supkutana injekcija leuprorelina od 22,5 mg (ili 11,25 mg u Japanu, Tajvanu i Kini) svaka 3 mjeseca.

Medijan starosti populacije (N = 930) u obje skupine bolesnika iznosio je 71 godinu (raspon od 47 do 97 godina). Etnička/rasna distribucija bila je 68% bijelci, 21% Azijati, 4,9% crnci i 5% ostalo. Stanje bolesti bilo je distribuirano na sljedeći način: 32% metastatska (M1), 31% lokalna uznapredovala (T3/4 NX M0 ili bilo koja T N1 M0), 28% lokalizirana (T1 ili T2 N0 M0) te 10% nije bilo moguće klasificirati.

Rezultati za primarnu djelotvornost Orgovyxa u odnosu na leuprorelin za postizanje i održavanje serumske razine testosterona na razini kastrata (T < 50 ng/dL) prikazani su u Tablici 4 i na Slici 1. Početne razine testosterona i razvoj supresije testosterona Orgovyxom i leuprorelinom za vrijeme liječenja u trajanju od 48 tjedana prikazani su na Slici 2.

Tablica 4: Stope medikamentozne kastracije (koncentracija testosterona < 50 ng/dL) od 1. dana 5. tjedna (29. dan) do 1. dana 49. tjedna (337. dan) u ispitivanju HERO

	Orgovyx 360/120 mg	leuprorelin 22,5 ili 11,25 mg^a
Br. liječenih bolesnika	622 ^b	308 ^b
Stopa odgovora (95% CI) ^c	96,7% (94,9%; 97,9%)	88,8% (84,6%; 91,8%)
Razlika u odnosu na leuprorelin (95% CI)	7,9% (4,1%; 11,8%) ^d p-vrijednost < 0,0001	

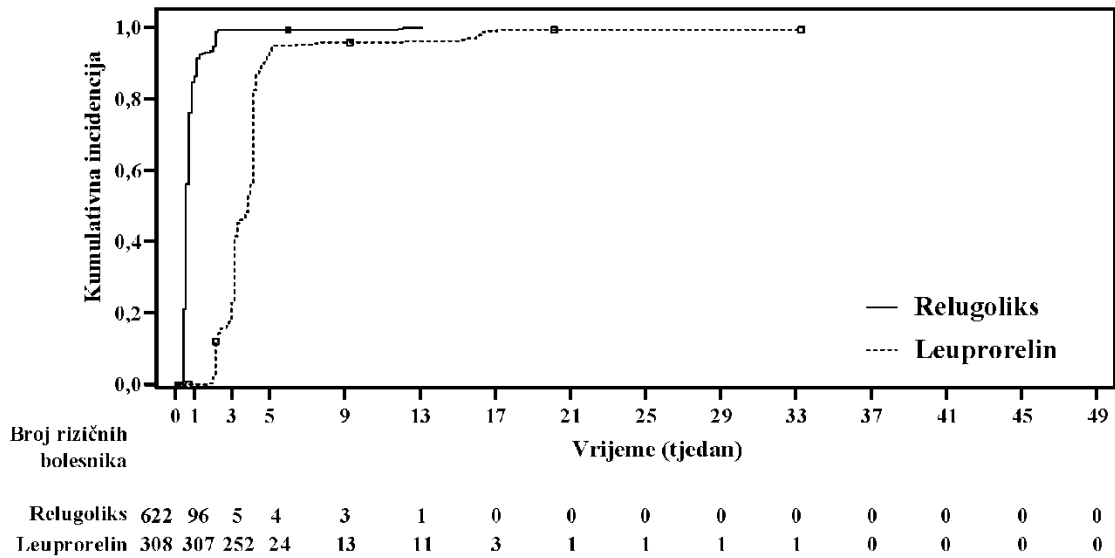
^a doza od 22,5 mg u Europi i Sjevernoj Americi; doza od 11,25 mg u Aziji. Stopa kastracije podskupine bolesnika koji su primili 22,5 mg leuprorelina (n = 264) iznosila je 88,0% (95% CI: 83,4%; 91,4%).

^b Po dva bolesnika u obje skupine nisu primila ispitivani lijek i nisu bila uključena.

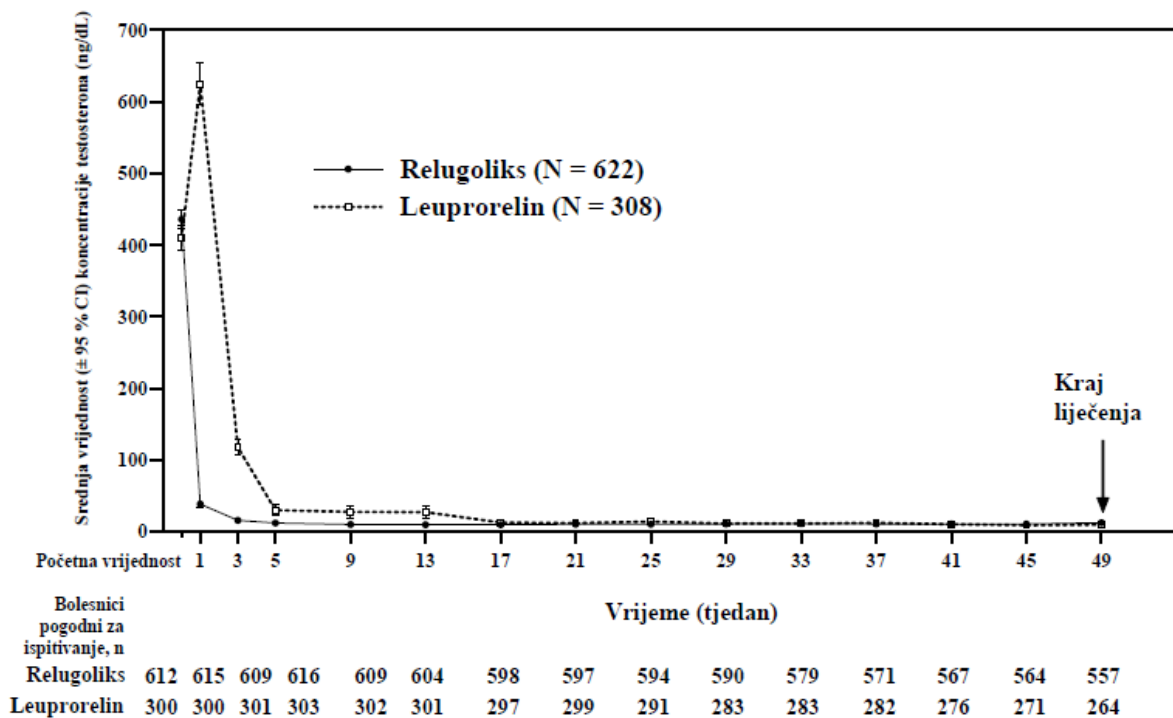
^c Kaplan-Meierova procjena unutar skupine.

^d Neinferiornost je ispitana s marginom od -10%.

Slika 1: Kumulativna incidencija koncentracije testosterona < 50 ng/dL u ispitivanju HERO



Slika 2: Koncentracije testosterona od početne razine do 49. tjedna (srednja vrijednost i 95% CI) u ispitivanju HERO



Sažetak rezultata ključnih mjera sekundarnih ishoda prikazan je u Tablici 5.

Tablica 5: Sažetak ključnih sekundarnih mjera ishoda

Sekundarna mjera ishoda	Orgovyx (N = 622)	Leuprorelin (N = 308)	p-vrijednost
-------------------------	-------------------	-----------------------	--------------

Kumulativna vjerojatnost supresije testosterona do razine < 50 ng/dL prije uzimanja doze 4. dana	56,0	0,0	< 0,0001
Kumulativna vjerojatnost supresije testosterona do razine < 50 ng/dL prije uzimanja doze 15. dana	98,7	12,1	< 0,0001
Udio bolesnika za koje je zabilježen PSA odgovor 15. dana nakon kojeg je uslijedila potvrda 29. dana	79,4	19,8	< 0,0001
Kumulativna vjerojatnost supresije testosterona do razine < 20 ng/dL prije uzimanja doze 15. dana	78,4	1,0	< 0,0001

Kratice: PSA = antigen specifičan za prostatu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Orgovyx u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju uznapredovalog hormonski osjetljivog raka prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene udarne doze od 360 mg, srednja vrijednost (\pm standardna devijacija [\pm SD]) površine ispod krivulje AUC_{0-24} i C_{max} relugoliksa iznosila je 985 (\pm 742) ng.hr/mL, odnosno 215 (\pm 184) ng/mL. Nakon primjene doze od 120 mg jednom dnevno, srednja vrijednost (\pm SD), C_{max} , C_{avg} (prosječna koncentracija u plazmi za vrijeme 24-satnog intervala primjene) i C_{trough} relugoliksa u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 70 (\pm 65) ng/mL, 17,0 (\pm 7) ng/mL, odnosno, 10,7 (\pm 4) ng/mL.

Akumulacija izloženosti relugoliksu nakon primjene doze od 120 mg relugoliksa jednom dnevno približno je dvostruka. Nakon primjene relugoliksa jednom dnevno nakon udarne doze od 360 mg prvog dana primjene, stanje dinamičke ravnoteže relugoliksa postiže se do 7. dana.

Apsorpcija

Apsorpcija relugoliksa nakon peroralne primjene primarno je posredovana crijevnim P-glikoproteinom, čiji je supstrat relugoliks. Nakon peroralne primjene, relugoliks se ubrzano apsorbira i doseže mjerljive koncentracije unutar 0,5 sati nakon primjene doze, nakon čega slijedi jedan ili više naknadnih vrhunaca apsorpcije. Medijan (raspon) vremena do C_{max} (t_{max}) relugoliksa iznosi 2,25 sati (0,5 do 5,0 sati). Apsolutna bioraspodivnost relugoliksa je 11,6%.

Nakon primjene jedne doze od 120 mg relugoliksa nakon visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masti (otprilike 800 do 1000 kalorija, od čega 500 kalorija masti, 220 ugljikohidrata, i 124 bjelančevina), vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} smanjene su za 19%, odnosno za 21%. Smanjenje izloženosti relugoliksu uz hranu ne smatra se klinički značajnim te se stoga Orgovyx može primjenjivati bez obzira na hranu (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

68 do 71% relugoliksa vezuje se za proteine u plazmi i to prvenstveno za albumin i u manjoj mjeri za α_1 -kiselu glikoprotein. Srednja vrijednost omjera koncentracija lijeka u krvi i plazmi iznosi 0,78. Na temelju prividnog volumena distribucije (V_z), relugoliks se znatno distribuira u tkiva. Procijenjeni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi 3900 L.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja ukazuju na to da su primarni CYP enzimi koji doprinose sveukupnom jetrenom oksidativnom metabolizmu relugoliksa bili CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) pri čemu su oksidativne metabolite, metabolit-A i metabolit-B, tvorili CYP3A4/5, odnosno CYP2C8.

Eliminacija

Nakon apsorpcije, približno 19% relugoliksa eliminira se kao nepromijenjena djelatna tvar u urinu, a približno se 80% eliminira putem višestrukih puteva biotransformacije, uključujući CYP3A i CYP2C8 i brojne druge manje metaboličke puteve, uz manji doprinos lučenja nepromijenjenog lijeka i/ili metabolita putem žuči. Otprilike 38% primijenjene doze luči se kao metaboliti (osim kao metabolit-C) u fecesu i urinu. Metabolit-C, kojeg tvori crijevna mikroflora, primarni je metabolit u fecesu (51%) i odražava neapsorbirani lijek.

Linearnost/nelinearnost

Pri dozama ispod približno 80 mg, relugoliks je povezan s većom stopom povećanja izloženosti od one koja bi bila proporcionalna dozi, što je u skladu sa zasićenjem crijevnog P-glikoproteina ovisnim o dozi i odgovarajućim smanjenim doprinosom efluksa crijevnog P-glikoproteina oralnoj bioraspoloživosti relugoliksa s povećanjem doze. Po zasićenju crijevnog P-glikoproteina, većim dijelom apsorpcije relugoliksa upravlja pasivna difuzija a izloženost relugoliksu povećava se proporcionalno dozi u rasponu doze od 80 do 360 mg. Zasićenje crijevnog P-glikoproteina višim dozama relugoliksa iskazuje se povećanjem izloženosti relugoliksu povezanim s dozom koje se povezuje s eritromicinom, snažnim inhibitorom P-glikoproteina (i umjerenim inhibitorom CYP3A), pri čemu je povećanje izloženosti bilo manje za dozu od 120 mg u usporedbi s manjim dozama relugoliksa (20 ili 40 mg) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Analize populacijske farmakokinetike (PopPK) i populacijske farmakokinetike i farmakodinamike (PopPK/PD) ukazuju na to da ne postoje klinički značajne razlike u izloženosti relugoliksu ili koncentracijama testosterona po dobi, rasi, etničkoj pripadnosti, veličini tijela (tjelesnoj težini ili indeksu tjelesne mase) ili stadiju raka.

Oštećenje bubrežne funkcije

Na temelju posebnih ispitivanja oštećenja bubrežne funkcije kod primjene doze od 40 mg relugoliksa, izloženost (AUC_{0-t}) relugoliksu povećala se 1,5 puta kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i do 2 puta kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom. Povećanje u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije ne smatra se klinički značajnim. Po pitanju bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, potreban je oprez kod primjene doze od 120 mg relugoliksa jednom dnevno (vidjeti dio 4.4).

Nije ispitan učinak završnog stadija bubrežne bolesti sa ili bez hemodijalize na farmakokinetička svojstva relugoliksa. Količina relugoliksa koja se ukloni hemodijalizom nije poznata.

Oštećenje jetrene funkcije

Nakon primjene jedne doze od 40 mg relugoliksa kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, vrijednost ukupne izloženosti relugoliksu ($AUC_{0-\infty}$) bila je manja za 31%, odnosno usporediva s vrijednošću u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Srednje vrijednosti poluvijeka eliminacije relugoliksa kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini bile su usporedive.

Prilagodba doze Orgovyxa kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna (vidjeti dio 4.2). Učinci teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetička svojstva relugoliksa nisu ispitivani.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti odnosno kancerogenog potencijala nisu otkrili poseban rizik za ljude osim onih navedenih u nastavku.

U muških miševa genetski modificiranih za ekspresiju (engl. *knock-in*) ljudskog receptora za GnRH, oralna primjena relugoliksa smanjila je težinu prostate i sjemenih mjehurića pri dozama ≥ 3 mg/kg dva puta dnevno u trajanju od 28 dana. Učinci relugoliksa bili su reverzibilni, osim za težinu testisa, koja se nije u potpunosti vratila na prvotnu razinu unutar 28 dana od prekida primjene lijeka. Izgledno je kako su ovi učinci kod muških „knock-in” miševa povezani s farmakodinamikom relugoliksa, no značaj ovih nalaza za ljude nije poznat. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na majmunima u trajanju od 39 tjedana, nisu utvrđeni značajni učinci oralne primjene relugoliksa na muške reproduktivne organe pri dozama do 50 mg/kg dnevno (otprilike 36 puta veće od ljudske izloženosti pri preporučenoj dozi od 120 mg dnevno na temelju vrijednosti AUC). Relugoliks (doze ≥ 1 mg/kg) je doveo do supresije koncentracije LH u kastriranih muških makakija, no učinak supresije relugoliksa na LH i spolne hormone nije procijenjen unutar 39-tjednog ispitivanja toksičnosti u nekastriranih majmuna. Stoga nije poznat značaj nepostojanja učinka na reproduktivne organe u nekastriranih muških majmuna za ljude.

Kod skotnih ženki kunića koje su oralno primile dozu relugoliksa za vrijeme organogeneze zabilježeni su slučajevi spontanog pobačaja i potpunog gubitka legla pri razinama izloženosti (AUC) manjima od onih koje se postižu pri preporučenoj ljudskoj dozi od 120 mg dnevno. Nisu zabilježeni nikakvi učinci na embriofetalni razvoj kod štakora; međutim, relugoliks nema značajnu interakciju s receptorima na GnRH kod te vrste.

Kod štakorica u razdoblju laktacije kod kojih je primijenjena jedna oralna doza od 30 mg/kg radiooznačenog relugoliksa 14. dan nakon okota, relugoliks i/ili njegovi metaboliti bili su prisutni u mlijeku u koncentracijama do 10 puta većima nego u plazmi 2 sata nakon primjene doze uz smanjivanje na niske razine u razdoblju od 48 sati nakon primjene doze. Većina radioaktivnosti dobivene iz relugoliksa u mlijeku sastojala se od nepromijenjenog relugoliksa.

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da relugoliks može predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
natrijev škroboglikolat (E468)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E572)
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
crveni željezov oksid (E172)
karnauba vosak (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Orgovyx filmom obložene tablete dostupne su u bočici. Svaka bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sadrži 30, 33, 90 ili 95 filmom obloženih tableta i sredstvo za sušenje te ima indukcijski zatvoreni polipropilenski (PP) zatvarač siguran za djecu.

Veličina pakiranja: 30, 33, 90 (3 pakiranja po 30 ili 1 pakiranje od 90) i 95 filmom obloženih tableta.

Orgovyx filmom obložene tablete dostupne su i u Al/Al blisterima koji sadrže 30 i 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Poljska
Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – PAKIRANJE S BOČICOM

1. NAZIV LIJEKA

Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete
relugoliks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg relugoliksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta

33 filmom obložene tablete

95 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE
POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1642/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/22/1642/002 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta
EU/1/22/1642/005 90 filmom obloženih tableta
EU/1/22/1642/006 33 filmom obložene tablete
EU/1/22/1642/007 95 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

orgovyx

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete
relugoliks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg relugoliksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
33 filmom obložene tablete
95 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE
POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1642/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/22/1642/002 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta
EU/1/22/1642/005 90 filmom obloženih tableta
EU/1/22/1642/006 33 filmom obložene tablete
EU/1/22/1642/007 95 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA - BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete
relugoliks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg relugoliksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obložene tablete.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

orgovyx

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete
relugoliks

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete relugoliks

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Orgovyx i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orgovyx
3. Kako uzimati Orgovyx
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Orgovyx
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Orgovyx i za što se koristi

Orgovyx sadrži djelatnu tvar relugoliks. Koristi se za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom prostate koji reagiraju na hormonsku terapiju.

Relugoliks djeluje blokiranjem koraka u procesu kojim se šalje signal testisima da proizvede testosteron (muški spolni hormon). Budući da testosteron može stimulirati rast raka prostate, njegovim smanjivanjem na izrazito niske razine relugoliks sprječava rast i diobu stanica raka prostate.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orgovyx

Nemojte uzimati Orgovyx

- ako ste alergični na relugoliks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Orgovyx ako imate nešto od sljedećeg:

- Stanja srčanog krvotoka poput tegoba sa srčanim ritmom (aritmija). Rizik od tegoba sa srčanim ritmom može se povećati primjenom Orgovyxa. Vaš će liječnik možda provjeriti razinu soli (elektrolita) u Vašem tijelu i električnu aktivnost Vašeg srca za vrijeme primjene Orgovyxa.

- Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo kakve znakove ili simptome poput omaglice, nesvjestice, osjećaja da Vam srce udara ili ubrzano lupa (palpitacije) ili boli u prsnoj koži. To mogu biti simptomi ozbiljnih tegoba sa srčanim ritmom.
- Bolest jetre. Potrebno je pratiti funkciju jetre. Uporaba Orgovyxa nije istražena kod bolesnika s teškom bolesti jetre.
- Bolest bubrega.
- Osteoporozu ili stanje koje utječe na čvrstoću Vaših kostiju. Smanjena razina testosterona može prouzročiti smanjivanje gustoće kostiju.
- Praćenje Vaše bolesti putem krvnog testa za antigen specifičan za prostatu (PSA).

Djeca i adolescenti

Orgovyx se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Orgovyx

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta.

Orgovyx može ometati djelovanje nekih lijekova za liječenje tegoba sa srčanim ritmom (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron i sotalol) ili povećati rizik tegoba sa srčanim ritmom kod primjene s drugim lijekovima (npr. metadon [koristi se za ublažavanje bolova te kao dio detoksikacije, tj. čišćenja organizma kod ovisnosti o drogama], moksifloksacin [antibiotik], antipsihotici za ozbiljne psihičke bolesti).

Drugi lijekovi mogu utjecati na apsorpciju relugoliksa, što dovodi ili do povećanja razine u krvi, što može povećati nuspojave, ili smanjenja razine u krvi, što može umanjiti učinkovitost Orgovyxa. Primjeri lijekova koji mogu utjecati na djelovanje Orgovyxa uključuju:

- Određene lijekove za liječenje **epilepsije** (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital).
- Određene lijekove za liječenje **bakterijskih infekcija** (npr. rifampicin, azitromicin, eritromicin, klaritromicin, gentamicin, tetraciklin).
- Određene lijekove za liječenje **gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol, itrakonazol).
- Određene lijekove za liječenje **raka prostate** (npr. apalutamid).
- Biljne pripravke koji sadrže **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*).
- Određene lijekove za liječenje **visokog krvnog tlaka** (npr. karvedilol, verapamil).
- Određene lijekove za liječenje **aritmijske** (npr. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin).
- Određene lijekove za liječenje **angine** (npr. ranolazin).
- Određene lijekove koji se koriste kao **imunosupresivi** (npr. ciklosporin).
- Određene lijekove koji se koriste za liječenje **infekcije HIV-om** (npr. ritonavir [ili kombinacije koje sadrže ritonavir], efavirenz).
- Određene lijekove koje se koriste za liječenje **hepatitisa C** (npr. telaprevir).

Vaš liječnik može promijeniti Vaš lijek, promijeniti vrijeme kad uzimate određene lijekove, dozu lijekova, ili povećati dozu Orgovyxa.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Orgovyx je namijenjen za muškarce s rakom prostate. Ovaj lijek može utjecati na plodnost muškaraca.

Ovaj lijek nije indiciran kod žena reproduktivne dobi. Ne smiju ga koristiti žene koje su trudne ili misle da bi mogle biti trudne ili doje.

- Informacije za muškarce:

- Ako imate spolne odnose sa ženom koja može zatrudnjeti, trebate koristiti kondom te Vaša partnerica treba koristiti drugu učinkovitu metodu kontracepcije za vrijeme uzimanja ovog lijeka i 2 tjedna nakon uzimanja ovog lijeka, kako biste spriječili trudnoću.
- Ako imate spolni odnos s trudnom ženom, koristite kondom kako biste zaštitili nerođeno dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Umor i omaglica su vrlo česta (umor) i česta (omaglica) nuspojava koje mogu narušiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Te nuspojave mogu biti posljedica liječenja ili učinaka koji su posljedica osnovne bolesti.

Orgovyx sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Orgovyx

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

- tri tablete prvog dana liječenja.
- jedna tableta dnevno nakon toga, u otprilike isto vrijeme svaki dan.

Vaš liječnik može promijeniti dozu ako to bude potrebno.

Progutati cijelu tabletu. Tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane, s tekućinom po potrebi.

Ako uzmete više Orgovyxa nego što ste trebali

Nisu prijavljeni ozbiljni štetni učinci prilikom uzimanja više doza ovog lijeka istovremeno. Ako ste uzeli previše tableta Orgovyx ili ste saznali da je Vaše dijete uzelo jednu ili više tableta, obratite se svom liječniku čim prije. Donesite lijek i pokažite ga liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Orgovyx

Ako se sjetite da ste propustili uzeti dozu manje od 12 sati nakon uobičajenog vremena kad biste ju uzeli, uzmite je čim se sjetite i potom nastavite uzimati sljedeću tabletu idućeg dana kao i obično. Ako ste zaboravili uzeti lijek i prošlo je više od 12 sati, nemojte uzeti dozu. Samo uzmite sljedeću dozu idućeg dana prema uobičajenom rasporedu.

Ako prestanete uzimati Orgovyx

Ako želite prestati uzimati ovaj lijek, prvo razgovarajte sa svojim liječnikom. Vaš će Vam liječnik objasniti učinke prestanka liječenja i razgovarati s Vama o drugim mogućnostima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Zatražite hitnu medicinsku pomoć ako se jave sljedeće nuspojave:

- brzo oticanje lica, ustiju, usana, jezika, grla, trbuha ili ruku i nogu (angioedem) (manje česta nuspojava koja se može javiti u do 1 na 100 osoba).

Sljedeće su nuspojave zabilježene s lijekom Orgovyx te su navedene prema učestalosti njihovog javljanja.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- valunzi
- proljev
- zatvor
- bol u mišićima i zglobovima
- umor

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- povećanje grudi kod muškaraca (ginekomastija)
- nesanica
- depresija
- omaglica
- glavobolja
- visok krvni tlak
- nadražaj želuca uključujući mučninu
- pojačano znojenje
- osip
- smanjeno zanimanje za spolni odnos
- povećana težina
- povećane vrijednosti šećera u krvi
- povećane vrijednosti masnoća u krvi (triglicerida)
- povećane vrijednosti kolesterola u krvi

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- smanjena gustoća kostiju (osteoporoza)
- povišene razine jetrenih enzima
- koprivnjača (urtikarija)
- srčani udar

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- promjene elektrokardiograma (produljenje QT intervala)

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Orgovyx

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Orgovyx sadrži

- Djelatna tvar je relugoliks.
- Drugi sastojci su manitol (E421), natrijev škroboglikolat (E468), hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E572), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), karnauba vosak (E903).

Pogledajte „Orgovyx sadrži natrij” u dijelu 2. za više informacija.

Kako Orgovyx izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete Orgovyx svjetlocrvene su boje i oblika badema (11 mm [duljina] × 8 mm [širina]) sa slovom „R” na jednoj strani i brojkom „120” na drugoj strani. Orgovyx je dostupan u bijeloj plastičnoj bočici koja sadrži 30, 33, 90 ili 95 filmom obloženih tableta, u pakiranjima od 30, 33, 95 filmom obloženih tableta i 90 filmom obloženih tableta (3 bočice s po 30 filmom obloženih tableta ili 1 bočica s 90 filmom obloženih tableta). Svaka bočica također sadrži sredstvo za sušenje kako bi Vaš lijek ostao suh (zaštićen od vlage), nemojte uklanjati sredstvo za sušenje iz bočice. Svaka je bočica zatvorena indukcijski zatvorenim zatvaračem sigurnim za djecu. Orgovyx filmom obložene tablete dostupne su i u Al/Al blisterima koji sadrže 30 i 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Poljska
Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.