

АНЕКС I
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ПРОИЗВОД



1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Урорек 4 mg и 8mg капсули, цврсти

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја капсула, цврста содржи 4 mg или 8 mg силодосин.

За целата листа на ексципиенси, види во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсули, цврсти.

Урорек 4 mg: Жолти, нетранспарентни цврсти желатински капсули, големина 3.

Урорек 8 mg: Бели, нетранспарентни цврсти желатински капсули, големина 0.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на знаци и симптоми на бенигна хиперплазија на простата (BPH).

4.2 Дозирање и начин на администрација

Препорачана доза е една капсула Урорек 8 mg дневно. За посебна популација на пациенти се препорачува една капсула Урорек 4 mg дневно (види подолу).

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти (види во делот 5.2).

Бубрежно оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со слабо бубрежно оштетување ($CL_{CR} \geq 50$ до ≤ 80 ml/мин).

Се препорачува почетна доза од 4 mg еднаш дневно кај пациенти со умерено бубрежно оштетување ($CL_{CR} \geq 30$ до < 50 ml/мин), кое може да се покачи до 8 mg еднаш дневно после една недела на третманот, зависно од индивидуалниот одговор на пациентот. Употребата кај пациенти со тешко бубрежно оштетување ($CL_{CR} < 30$ ml/мин) не се препорачува (види во деловите 4.4 и 5.2).

Оштетување на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со слабо до умерено оштетување на црниот дроб.

Бидејќи не се достапни податоци, употребата кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб е се препорачува (види во деловите 4.4 и 5.2).

Деца и адолесценти

Нема релевантна индикација за употреба на Урорек кај деца и адолесценти.

Метод на администрација

Капсулата треба да се земе со храна, по можност во исто време секој ден. Капсулата не треба да се крши или цвака, туку да се голтне цела, пожелно со чаша вода.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција или некој од ексципиенсите.



4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

Интраоперативен Floppy Iris Syndrome (IFIS)

IFIS (варијанта на синдром на мала зеница) бил забележан за време на операција на катаракта кај некои пациенти на α_1 -блокери или предходно третирани со α_1 -блокери. Ова може да доведе до зголемени процедурални компликации за време на операцијата.

Започнување на терапија со Урорек не се препорачува кај пациенти кај кои е закажана операција на катаракта. Се препорачува прекин на третманот со α_1 -блер, 1-2 недели пред операцијата на катаракта, но бенефитот и времетраењето на прекилот со терапијата пред операцијата на катарактата се уште не е утврден.

За време на пре-оперативната евалуација, очните хирурзи и офталмолошкиот тим треба да проценат дали пациентите закажани за операција на катаракта се или биле третирани со Урорек, заради обезбедување на соодветни мерки за третман на IFIS за време на операцијата.

Ортостатски ефекти

Инцидентата на ортостатски ефекти со Урорек е многу ретка. Како и да е, може да се појави пад на крвниот притисок кај одредени пациенти, што води до ретки случаи на синкопа. При појава на први знаци на ортостатска хипотензија (како што е постурална вртоглавица), пациентот треба да седне или легне додека не исчезнат симптомите. Кај пациенти со ортостатска хипотензија, третманот со Урорек не се препорачува.

Бубрежно оштетување

Употребата на Урорек кај пациенти со тешко бубрежно оштетување ($CL_{CR} < 30$ ml/мин) не се препорачува (види во деловите 4.2 и 5.2).

Оштетување на црниот дроб

Бидејќи не се достапни податоци кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб, употребата на Урорек кај овие пациенти не се препорачува (види во деловите 4.2 и 5.2).

Карцином на простата

Бидејќи BPH и карциномот на простата може да дадат исти симптоми и да се присутни во исто време, пациентите за кои се смета дека имаат BPH треба да се испитаат пред да се започне терапијата со Урорек, заради исклучување на присуство на карцином на простата. Треба да се изведе дигитална ректална проверка и кога е потребно одредување на специфичниот антиген на простата (PSA), пред третманот и во регуларни интервали потоа.

Третманот со Урорек доведува до намалување на количината на семена течност за време на оргазам, што може привремено да има влијание на машкиот фертилитет. Овој ефект исчезнува по прекин на терапијата со Урорек (види во делот 4.8).

4.5 Интеракција со останати медицински производи и други форми на интеракција

Силодосин екстензивно се метаболизира, главно преку CYP3A4, алкохол дехидрогеназа и UGT2B7. Силодосин е исто така субстрат за П-гликопротеин. Субстанции кои ги инхибираат или индуцираат овие ензими и транспортерите, може да влијаат врз плазма концентрациите на силодосин и неговите активни метаболити.

Алфа блокери

Постојат недоволни информации за безбедната примена на силодосин поврзано со останати α -адренорецепторни антагонисти. Последователно, истовремената употреба со останати α -адренорецепторни антагонисти не се препорачува.

CYP3A4 инхибитори

Во студија за интеракција, биле забележани 3.7-пати зголемување на максималните силодосин плазма концентрации и 3.1-пати зголемување на експозицијата на силодосин (т.е. AUC₀₋₂₄) во време на истовремена администрација на потентен CYP3A4 инхибитор (кетоназол 400 mg). Истовремена употреба со потентни CYP3A4 инхибитори (како што се кетоназол, итраконазол или ритонавир) не се препорачува.



Кога силодосин се ко-администрира со СYP3A4 инхибитор со умерена потентност како што е дилтиазем, било забележано зголемување на AUC на силодосин од приближно 30 %, но C_{max} и полу-животот не биле засегнати. Оваа примена клинички не е релевантна и не е потребно прилагодување на дозата.

PDE-5 инхибитори

Биле забележани минимални фармакодинамски интеракции помеѓу силодосин и максимални дози на силденафил и тадалафил. Во плацебо контролирана студија кај 24 субјекти од 45-78 годишна возраст кои примале Урорек, ко-администрацијата на силденафил 100 mg или тадалафил 20 mg индуцирале клинички незначајно средно намалување на систолниот или дијастолниот крвен притисок, проценето со ортостатски тестови (стоене споредено со лежечка положба). Кај субјекти над 65 годишна возраст, главните намалувања при различни временски точки биле помеѓу 5 и 15 mmHg (систолен) и 0 и 10 mmHg (дијастолен) притисок. Позитивните ортостатски тестови биле само незначително повообичаени за време на ко-администрација; како и да е, не се појавила симптоматска ортостаза или вртоглавица. Пациенти кои земале PDE-5 инхибитори истовремено со Урорек треба да се мониторираат за можни несакани реакции.

Антихипертензиви

Во клинички студиски програм, многу пациенти биле на истовремена антихипертензивна терапија (воглавно агенси кои делуваат на ренин-ангиотензин системот, бета-блокатори, калциум антагонисти и диуретици) без случаи на зголемување на инциденцата на ортостатска хипотензија. Но секако потребна е претпазливост кога се започнува истовремена употреба со антихипертензиви при што пациентите треба да се мониторираат заради можни несакани реакции.

Дигоксин

Постојаните нивоа на дигоксин, субстратот на П-гликопротеин, не биле сигнификантно засегнати од ко-администрацијата со силодосин 8 mg еднаш дневно. Не е потребно дозно прилагодување.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост и лактација

Не е применливо бидејќи Урорек е индициран само за машки пациенти.

Фертилитет

Во клинички студии, за време на третманот со Урорек била забележана појавата на ејакулат со редуцирана семена течност или случаи кога истата изостанува (види во делот 4.8), заради фармакодинамските особини на силодосин. Пред почеток на третманот, пациентот треба да биде информиран дека може да дојде до овој ефект, кој привремено влијае врз машкиот фертилитет.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Не биле изведени студии за ефектите врз способноста за возење и управување со машини. Како и да е, пациентите треба да се информираат заради возможна појава на симптоми поврзани со постурална хипотензија (како што е вртоглавица) и треба да се предупредат за возење и управување со машини додека не осознаат како на нив делува Урорек.

4.8 Несакани ефекти

Безбедноста на Урорек била евалуирана во четири двојно слепи контролирани студии со 991 пациент, кои примале силодосин 8 mg еднаш дневно и 733 пациенти кои примале плацебо, и во две долготрајни отворени студии со продолжени фази. Вкупно 1,581 пациент примал силодосин во доза од 8 mg еднаш дневно, вклучувајќи 961 пациент изложени на малку 6 месеци и 384 пациенти изложени во време од 1 година.



Најчесто пријавувани несакани реакции со силодосин во плацебо контролираните клинички студии и за време на долготрајната употреба биле ејакулаторните пореметувања како што се ретроградна ејакулација и анејакулација (редуциран или одсутен ејакулаторен волумен), со фреквенција од 23 %. Ова може привремено да влијае врз машкиот фертилитет. Сосотојбата е реверзибилна во време од неколку дена по прекин на третманот (види во делот 4.4).

Во табелата подолу, пријавените несакани реакции во сите клинички студии и за кои постои разумна причинска поврзаност, се наведени преку MedDRA системот, орган класа и фреквенција: многу чести ($\geq 1/10$); вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$), непознати (фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци). Во секоја групација на фреквенцијата, забележаните несакани реакции се презентирани по опаѓачки редослед во однос на сериозноста.

	<i>Многу чести</i>	<i>Вообичаени</i>	<i>Невообичаени</i>	<i>Непознати</i>
<i>Психијатриски пореметувања</i>			Намалено либидо	
<i>Пореметувања на нервниот систем</i>		Вртоглавица		Синкопа
<i>Васкуларни пореметувања</i>		Ортостатска хипотензија		
<i>Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања</i>		Назална конгестија		
<i>Гастроинтестинални пореметувања</i>		Дијареа	Наузеа Сувоот на устата	
<i>Пореметувања на репродуктивниот систем и дојките</i>	Ретроградна ејакулација Анејакулација		Еректилна дисфункција	
<i>Повреди, труења и процедурални компликации</i>				Интраоперативен Floppy Iris Syndrome

Ортостатска хипотензија: инциденцата на ортостатска хипотензија во плацебо контролирани клинички студии била 1.2 % со силодосин и 1.0 % со плацебо. Ортостатската хипотензија може повремено да доведе до синкопа (види во делот 4.4).

Интраоперативен Floppy Iris Syndrome (IFIS): IFIS бил пријавен за време на операција на катаракта (види во делот 4.4).

4.9 Предозирање

Силодосин бил евалуиран при дози до 48 mg/ден кај здрави машки субјекти. Дозно лимитирачка несакана реакција била постурална хипотензија. Ако ингестијата настанала пред кратко време, може да се земе во обзир индукција на повраќање или желудечна лаважа. Доколку предозирањето со Урорек довело до хипотензија, треба да се овозможи кардиоваскуларна поддршка. Дијализата не се очекува да биде од значителен бенедит. Билејќи силодосин се врзува за протеините во висок процент (96.6 %).



5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: уролошки препарат, антагонисти на алфа-адренорецептори, АТЦ код: G04CA04.

Механизам на делување

Силодосин е високо селективен за α_{1A} -адренорецептори кои се примарно лоцирани во човечката простата, дното на мочниот меур, вратот на мочниот меур, капсулата и уретрата на простатата. Блокирањето на овие α_{1A} -адренорецептори предизвикува релаксација на мазните мускули на овие ткива, со што се намалува отпорот на испразнување на мочниот меур, без да се влијае на контрактилноста на сфинктерот на мазниот мускул. Ова предизвикува подобрување на симптомите и на складирањето (иритабилни) и на празнењето (обструктивни) (симптоми на долен уринарен тракт, LUTS) поврзани со бенигна хиперплазија на простата.

Силодосин има значителен низок афинитет кон α_{1B} -адренорецептори, примарно лоцирани во кардиоваскуларниот систем. *In vitro* било демонстрирано дека $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ врзувачкиот размер на силодосин (162:1) е екстремно висок.

Клинички студии

Во фаза II дозно-одредувачка, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија со силодосин 4 или 8 mg еднаш дневно, било забележано поголемо подобрување на индексниот показател на симптомот на Американската Уролошка Асоцијација (AUA), со силодосин 8 mg (-6.8 ± 5.8 , $n=90$; $p=0.0018$) и силодосин 4 mg (-5.7 ± 5.5 , $n=88$; $p=0.0355$) во споредба со плацебо (-4.0 ± 5.5 , $n=83$).

Повеќе од 800 пациенти со умерени до тешки симптоми на BPH (Резултат на интернационален простата симптом, IPSS, основна вредност ≥ 13) примале силодосин 8 mg еднаш дневно, во две фаза III плацебо контролирани клинички студии, изведени во САД и една плацебо- и активно-контролирана клиничка студија изведена во Европа. Во сите студии, пациентите кои не реагирале на плацебо за време од 4 недели плацебо-фаза, биле рандомизирани да примаат студиски третман. Во сите студии, пациентите третирани со силодосин имале поголемо намалување и на симптомите и на складирањето (иритабилни) и на празнењето (обструктивни) симптоми на BPH, споредено со плацебо, во одредувањето после 12 недели од третманот. Податоците забележани кај популацијата одредена за третман, во секоја студија, се покажани подолу :

Студија	Огранок на третман	Број на пациенти	IPSS Вкупен резултат			IPSS Иритабилни симптоми		IPSS Обструктивни симптоми	
			Основна вредност ($\pm$ SD)	Промена од основата	Разлика (95 % CI) vs плацебо	Промена од основата	Разлика (95 % CI) vs плацебо	Промена од основата	Разлика (95 % CI) vs плацебо
САД-1	Силодосин	233	22 ± 5	-6.5	-2.8* (-3.9, -1.7)	-2.3	-0.9* (-1.4, -0.4)	-4.2	-1.9* (-2.6, -1.2)
	Плацебо	228	21 ± 5	-3.6		-1.4		-2.2	
САД-2	Силодосин	233	21 ± 5	-6.3	-2.9* (-4.0, -1.8)	-2.4	-1.0* (-1.5, -0.6)	-3.9	-1.8* (-2.5, -1.1)
	Плацебо	229	21 ± 5	-3.4		-1.3		-2.1	
Европа	Силодосин	371	19 ± 4	-7.0	-2.3* (-3.2, -1.4)	-2.5	-0.7° (-1.1, -0.2)	-4.5	-1.7* (-2.2, -1.1)
	Тамсулосин	376	19 ± 4	-6.7	-2.0* (-2.9, -1.1)	-2.4	-0.6° (-1.1, -0.2)	-4.2	-1.4* (-2.0, -0.8)
	Плацебо	185	19 ± 4	-4.7		-1.8		-2.8	

* $p < 0.001$ во споредба со Плацебо; ° $p = 0.002$ во споредба со Плацебо



Во активно-контролирана клиничка студија, изведена во Европа, силодосин 8 mg еднаш дневно, се покажал неинфериорен кон тамсулосин 0.4 mg еднаш дневно: прилагодената главна разлика (95 % CI) во IPSS вкупниот резултат помеѓу третманите во популацијата “per-protocol” бил 0.4 (-0.4 до 1.1). Размерот на одговор (т.е. подобрувањето на IPSS вкупниот резултат од најмалку 25 %) бил значително повисок во групата на силодосин (68 %) и групата на тамсулосин (65 %), во споредба со плацебо (53 %).

Во долготрајна, отворена, продолжена фаза од овие контролирани студии, во кои пациентите примале силодосин во време од 1 година, подобрувањето на симптомите индуцирано од силодосин на 12 недела од третманот било задржано во време од 1 година.

Во сите клинички студии изведени со силодосин не била забележана сигнификантна редукција на крвниот притисок во лежечка положба.

Силодосин 8 mg и 24 mg дневно немале статистички сигнификантен ефект на ЕЦГ интервалите или кардијалната реполаризација, споредено со плацебо.

Педијатриска популација

Европската Агенција за Лекови се откажува од обврската за поднесување резултати од студии со Урорек кај сите подгрупи од педијатриската популација кај ВРН (види во деловите 4.2 за информации за педијатриска популација).

5.2 Фармакокинетски особини

Фармакокинетиката на силодосин и неговите главни метаболити била евалуирана кај возрасни машки субјекти со и без ВРН, по единечна и повеќекратна администрација со дози во опсег од 0.1 mg до 48 mg дневно. Фармакокинетиката на силодосин е линеарна во овој дозен опсег. Изложеноста на главните метаболити во плазма, силодосин глюкоронид (KMD-3213G), во рамнотежна состојба е приближно 3-пати повеќе отколку почетната (родител) супстанција. Силодосин и неговиот глюкоронид постигнуваат рамнотежна состојба по 3 дена и 5 дена од третманот, соодветно.

Абсорпција

Силодосин администриран орално, добро се абсорбира и абсорпцијата е пропорционална на дозата. Апсолутната биорасположивост е приближно 32 %.

Една *in vitro* студија со “Caco-2” клетки, покажала дека силодосин е субстрат за П-гликопротеин.

Храната го намалува C_{max} за приближно 30 %, го зголемува t_{max} за приближно 1 час и има мало влијание на AUC.

Кај здрави машки субјекти од целната возрасна група (n=16, средна возраст 55±8 години) по орална администрација на силодосин од 8 mg еднаш дневно, веднаш по доручек во време од 7 дена, биле добиени следниве фармакокинетски параметри: C_{max} 87±51 ng/ml (sd), t_{max} 2.5 часа (опсег 1.0-3.0), AUC 433±286 ng • h/ml.

Дистрибуција

Силодосин има волумен на дистрибуција од 0.81 l/kg и е 96.6 % врзан за плазма протеини. Не се дистрибуира во крвните клетки.

Процентот на врзување за протеини на силодосин глюкоронид е 91 %.

Биотрансформација

Силодосин подлежи на екстензивен метаболизам преку глюкуронидација (UGT2B7), алкохол и алдехид дехидрогеназа и по оксидативен пат, воглавно CYP3A4. Главниот метаболит во плазма, глюкоронидниот конјугат на силодосин (KMD-3213G), кој се покажал како активен *in vitro*, има продолжен полуживот (приближно 24 часа) и постигнува плазма концентрации приближно четири пати повисоки од оние на силодосин. *In vitro* податоците индиректно дека силодосин нема потенцијал за инхибиција или за индукција на цитохром P450 ензимските системи.



Елиминација

По орална администрација на ^{14}C -означен силодосин, обновувањето на радиоактивноста по 7 дена било приближно 33.5 % во урината и 54.9 % во фецесот. Одстранувањето на силодосинот од организмот било приближно 0.28 l/h/kg. Силодосин се излачува воглавно како метаболити, многу мали количини на непроменет лек се обновуваат во урината. Терминалниот полуживот на појдовната супстанција и неговиот глукуронид е приближно 11 часа и 18 часа соодветно.

Посебна популација

Геријатриски пациенти

Изложеноста на силодосин и неговите главни метаболити не се менува значително со возраста, дури и кај субјекти преку 75 години стари.

Педијатриска популација

Силодосин не бил евалуиран кај пациенти помлади од 18 години.

Оштетување на црниот дроб

Во студија со поединечни дози, фармакокинетиката на силодосин не била променета кај девет пациенти со умерено хепатално нарушување (Child-Pugh резултат 7 до 9), споредено со девет здрави субјекти. Резултатите од оваа студија бараат претпазлива интерпретација, бидејќи вклучените пациенти имале нормални биохемиски вредности, индицирајќи нормална метаболна функција и биле класифицирани како пациенти кои имаат умерено црнодробно оштетување базирано на асцити и хепатална енцефалопатија.

Фармакокинетиката на силодосин кај пациенти со тешко хепатално оштетување не била проучувана.

Ренално оштетување

Во студија со поединечни дози, изложеноста на силодосин (неврзан) кај субјекти со благо ($n=8$) и умерено ренално оштетување ($n=8$), резултирало во просек со зголемување на $C_{\max}$ (1.6-пати) и AUC (1.7-пати) споредено со субјекти со нормална ренална функција ($n=8$). Кај субјекти со тешко ренално оштетување ($n=5$) зголемувањето на изложеноста било 2.2-пати за $C_{\max}$ и 3.7-пати за AUC. Изложеноста на главните метаболити, силодосин глукуронид и KMD3293, била исто покачена.

Мониторирањето на плазма нивоата во Клиничка студија од фаза III, покажало дека нивоата на вкупниот силодосин по 4 недели третман не се променил кај пациенти со благо оштетување ($n=70$), споредено со пациенти со нормална ренална функција ($n=155$), додека нивоата биле удвоени во просек кај пациенти со умерено оштетување ($n=7$).

Прегледот на безбедносните податоци кај пациенти вклучени во сите клинички студии, не индицирал дека благо ренално оштетување ($n=487$) претставува додатен безбедносен ризик за време на терапијата со силодосин (како што е зголемување на вртоглавица или ортостатска хипотензија) споредено со пациенти со нормална ренална функција ($n=955$). Соодветно, не е потребно дозно прилагодување кај пациенти со благо ренално оштетување. Бидејќи кај пациенти со умерено ренално оштетување постои само ограничено искуство ($n=35$), се препорачува пониска почетна доза од 4 mg. Кај пациенти со тешко ренално оштетување, администрацијата на Урорек не се препорачува.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Неклиничките податоци не покажале посебен hazard за луѓето базирано на конвенционални студии за безбедносната фармакологија, карциногенетскиот, мутагениот и тератогениот потенцијал. Влијанието врз животни (влијанието на тироидната жлезда кај глодари) било забележано само при изложеност која ја преминува максималната изложеност кај луѓе, индицирајќи мала релевантност кон клиничката употреба.

Кај машки стаорци, намален фертилитет бил забележан од изложеност која е приближно два пати повеќе од максималната препорачана доза кај луѓе. Забележаниот ефект бил реверзибилен.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1 Листа на ексципиенси

Урорек 4mg

Содржина на капсулата

Скроб, прежелатинизиран (пченкарен)

Манитол (E421)

Магнезиум стеарат

Натриум лаурил сулфат

Обвивка на капсулата

Желатин

Титаниум диоксид (E171)

Жолт железо оксид (E172)

Урорек 8mg

Содржина на капсулата

Скроб, прежелатинизиран (пченкарен)

Манитол (E421)

Магнезиум стеарат

Натриум лаурил сулфат

Обвивка на капсулата

Желатин

Титаниум диоксид (E171)

6.2 Инкомпатибилија

Не е применливо.

6.3 Shelf life

2 години.

6.4 Посебни услови за чување

Да не се чува на температура над 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување заради заштита од светлина и влага.

6.5 Природа и состав на надворешното пакување

Капсулите се наоѓаат во PVC/PVDC/алуминиумски блистери, спакувани во картонски кутии.

Пакување од 30 капсули.

6.6 Посебни мерки за одстранување

Нема посебни барања.

7. СОПСТВЕНИК НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ФармаСвис дооел

Ул. Лондонска 19/3/6

1000, Скопје

Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Урорек капсули 30 x 4mg

Урорек капсули 30 x 8mg

9. ДАТУМ НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Детални информации за овој медицински производ се достапни на страната на Европската Медицинска Агенција (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

