

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orgovyx 120 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține relugolix 120 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat de culoare roșu deschis, în formă de migdală (11 mm [lungime] × 8 mm [lățime]), marcat cu „R” pe o față și cu „120” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Orgovyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Orgovyx trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.

Doze

Tratamentul cu Orgovyx trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 360 mg (trei comprimate) în prima zi, urmată de o doză de 120 mg (un comprimat) administrată o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Deoarece relugolixul nu induce o creștere a concentrațiilor de testosteron, nu este necesar să se adauge un antiandrogen ca protecție împotriva unei creșteri bruște la inițierea terapiei.

Modificarea dozei pentru utilizarea concomitentă cu inhibitori ai P-gp

Nu este recomandată administrarea concomitentă a Orgovyx cu inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) cu utilizare orală. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară, Orgovyx trebuie administrat primul, iar dozele trebuie utilizate separat, la interval de cel puțin 6 ore (vezi pct. 4.5). Tratamentul cu Orgovyx poate fi întrerupt timp de până la 2 săptămâni dacă este necesară o cură de tratament scurtă cu un inhibitor al P-gp. *Modificarea dozei pentru utilizarea concomitentă cu substanțe care sunt în același timp inductori puternici ai CYP3A și ai P-gp*

Nu este recomandată administrarea concomitentă a Orgovyx cu substanțe care sunt în același timp inductori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A și ai P-gp. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară, doza de Orgovyx trebuie majorată la 240 mg o dată pe zi. După întreruperea administrării substanței care este în același timp inductor puternic al CYP3A și al P-gp, trebuie reluată schema terapeutică cu doza recomandată de 120 mg de Orgovyx o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Doze omise

Dacă se omite o doză, Orgovyx trebuie luat imediat ce pacientul își amintește. Dacă doza a fost omisă timp de mai mult de 12 ore, doza omisă nu trebuie luată, iar schema terapeutică regulată trebuie reluată în ziua următoare.

Dacă tratamentul cu Orgovyx este întrerupt timp de mai mult de 7 zile, terapia cu Orgovyx trebuie reîncepută cu o doză de încărcare de 360 mg în prima zi, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Orgovyx nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani în indicația de tratament al cancerului de prostată avansat sensibil la hormoni.

Mod de administrare

Administrare orală.

Orgovyx poate fi luat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie luate cu lichid, după cum este necesar, și trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efectul asupra prelungirii intervalului QT/QTc

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT.

La pacienții cu antecedente sau factori de risc de prelungire a intervalului QT și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii

trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de torsadă a vârfulor, înainte de a iniția terapia cu Orgovyx.

Un studiu QT/QTc amănunțit a indicat că nu există niciun efect intrinsec al relugolixului asupra prelungirii intervalului QTc (vezi pct. 4.8).

Boli cardiovasculare

Boli cardiovasculare, precum infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral, au fost raportate în literatura medicală la pacienți cu terapie de deprivare androgenică. Prin urmare, trebuie luați în considerare toți factorii de risc cardiovascular.

Modificări ale densității osoase

Supresia pe termen lung a testosteronului la bărbații la care s-a efectuat o orhiectomie sau care au fost tratați cu un agonist al receptorilor GnRH sau cu un antagonist al GnRH este asociată cu scăderea densității osoase. Scăderea densității osoase la pacienții cu factori de risc suplimentari poate duce la osteoporoză și la creșterea riscului de fractură osoasă.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu tulburări hepatice cunoscute sau suspectate nu au fost incluși în studii clinice pe termen lung cu relugolix. Au fost observate creșteri ușoare, tranzitorii ale valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) și aspartat-aminotransferazei (AST), dar nu au fost însoțite de o creștere a bilirubinemiei și nici nu au fost asociate cu simptome clinice (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea funcției hepatice la pacienții cu tulburări hepatice cunoscute sau suspectate în timpul tratamentului. Farmacocinetica relugolixului la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost evaluată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală severă

Expunerea la relugolix la pacienții cu insuficiență renală severă poate fi crescută de până la 2 ori (vezi pct. 5.2). Întrucât nu este disponibilă o doză mai mică de relugolix, se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă la administrarea unei doze de 120 mg de relugolix o dată pe zi. Cantitatea de relugolix eliminată prin hemodializă nu este cunoscută.

Monitorizarea antigenului specific prostatic (PSA)

Efectul Orgovyx trebuie monitorizat prin parametrii clinici și valorile antigenului specific prostatic (PSA) seric.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a afecta expunerea la relugolix

Studiile clinice de interacțiune cu inhibitori ai P-gp (eritromicină și azitromicină) și cu medicamente care sunt în același timp inductori ai P-gp și inductori puternici ai CYP3A4 (rifampicină) au demonstrat că expunerea la relugolix este afectată într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic. Efectul administrării concomitente asupra expunerii la relugolix și recomandările asociate privind

dozele sunt rezumate în Tabelul 1. Această listă include, de asemenea, efectul așteptat și recomandări la administrarea cu alte medicamente cu potențial de interacțiune.

Inhibitori ai P-gp

Administrarea concomitentă a Orgovyx și a inhibitorilor P-gp cu utilizare orală nu este recomandată. Relugolixul este un substrat al P-gp (vezi pct. 5.2).

Dacă este necesară administrarea concomitentă cu inhibitori ai P-gp cu utilizare orală o dată sau de două ori pe zi, Orgovyx trebuie administrat primul, inhibitorul P-gp fiind administrat oral după 6 ore, iar pacienții trebuie monitorizați mai frecvent pentru depistarea reacțiilor adverse. Alternativ, tratamentul cu Orgovyx poate fi întrerupt timp de până la 2 săptămâni, pe perioada unei cure de tratament scurte cu un inhibitor al P-gp (de exemplu, pentru anumite antibiotice macrolide). Dacă tratamentul cu Orgovyx este întrerupt timp de mai mult de 7 zile, se reia administrarea de Orgovyx cu o doză de încărcare de 360 mg în prima zi, urmată de administrarea dozei de 120 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Substanțe care sunt în același timp inductori puternici ai CYP3A și ai P-gp

Administrarea Orgovyx concomitent cu substanțe care sunt în același timp inductori puternici ai CYP3A și ai P-gp nu este recomandată.

Dacă este necesară administrarea concomitentă, doza de Orgovyx trebuie majorată (vezi pct. 4.2). După întreruperea administrării substanței care este în același timp inductor puternic al CYP3A și al P-gp, trebuie reluată administrarea dozei recomandate de Orgovyx o dată pe zi.

Alte medicamente

Nu au fost observate diferențe clinic semnificative în ceea ce privește farmacocinetica relugolixului la administrarea relugolixului concomitent cu substanțe care reduc aciditatea.

Deoarece tratamentul de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Orgovyx cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT sau cu medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor, cum ar fi medicamente antiaritmice de clasa IA (de exemplu, chinidină, disopiramidă) sau de clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice etc. trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1. Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra expunerii la relugolix (C_{max} , ASC_{0-inf}) și recomandări

Schema de administrare a medicamentului cu care interacționează	Schema de administrare a relugolix	Modificarea ASC_{0-inf} a relugolix	Modificarea C_{max} a relugolix	Recomandare
Medicamente care sunt inhibitori ai P-gp cu utilizare orală				
eritromicină 500 mg de 4 ori pe zi, doze repetate (inhibitor al P-gp și inhibitor moderat al CYP3A4)	120 mg doză unică	de 3,5 ori ↑	de 2,9 ori ↑	Nu este recomandată utilizarea concomitentă a Orgovyx cu eritromicină, azitromicină și alți inhibitori ai P-gp cu utilizare orală Dacă utilizarea concomitentă cu inhibitori ai P-gp administrați oral o dată sau de două ori pe zi este necesară (de exemplu,
azitromicină 500 mg, doză unică (inhibitor al P-gp)	120 mg doză unică	*de 1,5 ori ↑	*de 1,6 ori ↑	
azitromicină 500 mg, doză unică, la 6 ore		de 1,4 ori ↑	de 1,3 ori ↑	

după administrarea relugolix (inhibitor al P-gp)				azitromicină), administrați mai întâi Orgovyx și separați de administrarea inhibitorului P-gp printr-un interval de cel puțin 6 ore și monitorizați mai frecvent pacienții pentru a detecta reacțiile adverse.
Alte medicamente care sunt inhibitori ai P-gp inclus (dar fără a se limita la): <i>Antiinfecțioase</i> azitromicină, eritromicină, claritromicină, gentamicină, tetraciclină. <i>Agente antifungici</i> ketoconazol, itraconazol. <i>Antihipertensive</i> carvedilol, verapamil. <i>Antiaritmice</i> amiodaronă, dronedaronă, propafenonă, chinidină. <i>Medicamente</i> <i>antianginoase</i> ranolazină Agente imunosupresori ciclosporină. <i>Inhibitori de protează</i> <i>HIV sau HCV</i> ritonavir, telaprevir.	Doză terapeutică pentru Orgovyx	Se așteaptă: ↑ A se vedea, de asemenea, rezultatele studiilor clinice cu eritromicină și azitromicină (mai sus).	Se așteaptă: ↑ A se vedea, de asemenea, rezultatele studiilor clinice cu eritromicină și azitromicină (mai sus).	
Medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4				
voriconazol 200 mg, de 2 ori pe zi, doze repetate (inhibitor puternic al CYP3A4)	120 mg doză unică	12% ↑	18% ↓	Nu sunt recomandate modificări ale dozei pentru administrarea concomitentă de relugolix și inhibitori ai CYP3A4 în lipsa inhibării P-gp
fluconazol	40 mg	19% ↑	44% ↑	

200 mg, o dată pe zi, doze repetate (inhibitor moderat al CYP3A4)	doză unică			
atorvastatină 80 mg, o dată pe zi, doze repetate (inhibitor slab al CYP3A4)	40 mg doză unică	5%↓	22%↓	
Medicamente care sunt în același timp inductori ai P-gp și inductori puternici ai CYP3A4				
rifampicină 600 mg o dată pe zi, doze repetate	40 mg doză unică	55%↓	23%↓	Administrarea concomitentă de Orgovyx cu rifampicină și alți inductori puternici ai CYP3A4 și P-gp nu este recomandată, deoarece acest lucru poate duce la reducerea ASC și C _{max} ale relugolix și, prin urmare, poate reduce efectele terapeutice ale Orgovyx. Se recomandă o doză crescută dacă este necesară administrarea concomitentă (vezi pct. 4.2).
Medicamentele care sunt în același timp inductori ai P-gp și inductori puternici ai CYP3A4 includ (dar nu se limitează la): <i>Inhibitor al receptorilor de androgeni</i> apalutamidă. <i>Anticonvulsivante</i> carbamazepină, fenitoină, fenobarbital. <i>Antiinfecțioase</i> rifampicină, rifabutină. <i>Plante medicinale</i>	Doză terapeutică pentru Orgovyx	Se așteaptă: ↓ A se vedea, de asemenea, rezultatele studiilor clinice cu eritromicină și azitromicină (mai sus).	Se așteaptă: ↓ A se vedea, de asemenea, rezultatele studiilor clinice cu eritromicină și azitromicină (mai sus).	

Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>).				
<i>Inhibitori de protează HIV sau HCV</i> Ritonavir.				
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei</i> efavirenz.				
Asociere cu alte medicamente pentru cancerul de prostată avansat sensibil la hormoni				
Abirateronă (nu este un inhibitor/inductor al CYP3A4 și/sau al P-gp)	Doză terapeutică pentru Orgovyx	Se așteaptă: ↔	Se așteaptă: ↔	Abiraterona și docetaxelul nu sunt inhibitori/inductori cunoscuți ai enzimelor și transportatorilor care contribuie la metabolismul și transportul relugolix. Nu este de așteptat nicio interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic și nu este necesară ajustarea dozei de Orgovyx.
Docetaxel (nu este un inhibitor/inductor al CYP3A4 și/sau al P-gp)	Doză terapeutică pentru Orgovyx	Se așteaptă: ↔	Se așteaptă: ↔	
Darolutamidă (inductor slab al CYP3A4)	Doză terapeutică pentru Orgovyx	Se așteaptă: ↔	Se așteaptă: ↔	Darolutamida este un inductor slab al CYP3A4. Cu toate acestea, scăderea potențială a expunerii nu este de așteptat să fie semnificativă din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de Orgovyx.
Enzalutamidă (inductor puternic CYP3A4 și inhibitor P-gp)	Doză terapeutică pentru Orgovyx	Se așteaptă: ↔	Se așteaptă: ↔	Enzalutamida poate scădea (inducerea CYP3A4) și/sau crește (inhibarea P-gp) expunerea la relugolix. Pe baza datelor limitate (n=20) la bărbații care au primit o doză de 120 mg de relugolix și doze de 80 până la 160 mg de enzalutamidă concomitent timp de

				până la 266 de zile în studiul de fază 3, concentrațiile plasmatice minime ale relugolix nu s-au modificat într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic după adăugarea enzalutamidei la monoterapia cu relugolix. Prin urmare, nu sunt recomandate modificări ale dozei pentru administrarea concomitentă de relugolix și enzalutamidă.
Apalutamidă (inductor al P-gp și inductor puternic CYP3A4)	Doză terapeutică pentru Orgovyx	Se așteaptă: ↓	Se așteaptă: ↓	Administrarea concomitentă de Orgovyx și apalutamidă nu este recomandată, deoarece apalutamida este atât un inductor al P-gp, cât și un inductor puternic al CYP3A4. Într-un studiu clinic, Orgovyx 120 administrat o dată pe zi (fără apalutamidă) și Orgovyx 240 administrat o dată pe zi (cu apalutamidă 240 o dată pe zi) a avut ca rezultat valori ale C_{min} similare. Se recomandă o doză crescută de Orgovyx dacă este necesară administrarea concomitentă cu apalutamidă (vezi pct. 4.2).

Abrevieri: HIV: virusul imunodeficienței umane, HCV: virusul hepatitei C.

*: La administrarea concomitentă de azitromicină și relugolix, s-au observat creșteri ale expunerii la relugolix de până la 5 ori în primele 3 ore după administrare în curbele concentrație mediană-timp. După o fereastră de separare a dozelor de 6 ore, creșterea expunerii la relugolix în curbele concentrație mediană-timp a fost de maxim 1,6 ori în primele 3 ore după administrare.

Potențialul relugolixului de a afecta expunerea la alte medicamente

Relugolix este un inductor slab al metabolismului mediat de CYP3A și un inhibitor al PRCM și al P-gp *in vitro*. Efectul administrării concomitente de relugolix asupra expunerii la midazolam, rosuvastatină și dabigatran și recomandările asociate privind dozele sunt rezumate în Tabelul 2. Această listă include, de asemenea, efectul potențial de interacțiune așteptat al relugolixului asupra altor medicamente.

Studii in vitro

Enzimele citocromului P450 (CYP): relugolixul nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 și nici un inductor al CYP1A2 sau CYP2B6, la concentrații plasmatice clinic relevante.

Sisteme de transport: relugolixul nu este un inhibitor al OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K sau BSEP, la concentrații plasmatice clinic relevante.

Tabelul 2. Efectul relugolixului asupra expunerii (C_{max} , ASC_{0-inf}) la medicamentele administrate concomitent și recomandări

Schema de administrare a relugolix	Schema de administrare medicamentului	Modificarea ASC_{0-inf} a medicamentului	Modificarea C_{max} a medicamentului	Recomandare
Medicamente care sunt substraturi ale CYP3A				
120 mg o dată pe zi, doze repetate	Midazolam 5 mg doză unică (substrat sensibil al CYP3A)	22% ↓	14% ↓	Nu este necesară ajustarea dozei de midazolam și de alte substraturi ale CYP3A. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu alte substraturi ale CYP3A decât midazolam. Dacă apare o scădere a efectelor terapeutice, medicamentele (de exemplu, statinele) pot fi titrate pentru a obține efectele terapeutice dorite.
Medicamente care sunt substraturi ale PRCM				
120 mg o dată pe zi, doze repetate	Rosuvastatină 10 mg doză unică (substrat sensibil al PRCM și al OATP1B1)	27% ↓	34% ↓	Scăderea expunerii la rosuvastatină nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic; totuși, rosuvastatina poate fi titrată pentru a obține efectele terapeutice dorite. Efectul relugolix asupra altor substraturi ale PRCM nu a fost evaluat și relevanța pentru alte substraturi ale PRCM este necunoscută.
Medicamente care sunt substraturi ale P-gp				

120 mg doză unică	Dabigatran exetilate 150 mg doză unică (substrat al P-gp)	17% ↑	18% ↑	Creșterea expunerii la dabigatran nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic. Prin urmare, nu sunt de așteptat efecte semnificative din punct de vedere clinic ale unei doze de 120 mg de relugolix asupra altor substraturi ale P-gp. Având în vedere că doza de încărcare de 360 mg de relugolix nu a fost testată, se recomandă separarea dozei de încărcare de relugolix de administrarea altor substraturi ale P-gp.
Asociere cu alte medicamente pentru cancerul de prostată avansat sensibil la hormoni				
Doză terapeutică pentru Orgovyx	Abirateronă (substrat al CYP3A4)	Se așteaptă: ↔	Se așteaptă: ↔	Nu sunt de așteptat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale expunerii și nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru abirateronă, enzalutamidă, apalutamidă, darolutamidă sau docetaxel atunci când sunt administrate concomitent cu relugolix.
Doză terapeutică pentru Orgovyx	Docetaxel (substrat al CYP3A4)	Se așteaptă: ↔	Se așteaptă: ↔	
Doză terapeutică pentru Orgovyx	Darolutamidă (substrat al CYP3A, P-gp și PRCM)	Se așteaptă: ↔	Se așteaptă: ↔	
Doză terapeutică pentru Orgovyx	Enzalutamidă (substrat al CYP2C8 și CYP3A4)	Se așteaptă: ↔	Se așteaptă: ↔	
Doză terapeutică pentru Orgovyx	Apalutamidă (substrat al CYP2C8 și CYP3A4)	Se așteaptă: ↔	Se așteaptă: ↔	

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Acest medicament nu este indicat la femeile cu potențial fertil. Nu trebuie utilizat la femeile care sunt sau care ar putea fi gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.1).

Contracepția

Nu se știe dacă relugolixul sau metaboliții săi sunt prezenți în materialul seminal. Pe baza rezultatelor obținute la animale și a mecanismului de acțiune, în cazul în care un pacient întreține relații sexuale cu o femeie cu potențial fertil, trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după ultima doză de Orgovyx.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea relugolixului la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat că expunerea la relugolix la începutul sarcinii poate crește riscul de pierdere prematură a sarcinii (vezi pct. 5.3). Pe baza efectelor farmacologice, nu poate fi exclus un efect advers asupra sarcinii.

Alăptarea

Rezultatele studiilor non-clinice indică faptul că relugolixul se excretă în laptele femelelor de șobolan care alăptează (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date privind prezența relugolixului sau a metaboliților săi în laptele uman sau efectul acestuia asupra sugarului alăptat. Nu se poate exclude un efect asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor obținute la animale și a mecanismului de acțiune, Orgovyx poate afecta fertilitatea la bărbații cu potențial reproductiv (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Orgovyx nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Oboseala și amețea sunt reacții adverse foarte frecvente (oboseală) și frecvente (amețea) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu relugolix sunt efectele fiziologice ale supresiei de testosteron, incluzând bufeuri (54 %), dureri musculo-scheletice (30 %) și oboseală (26 %). Alte reacții adverse foarte frecvente sunt diareea și constipația (12 % fiecare).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate în Tabelul 2 sunt clasificate în funcție de frecvență și pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice și în timpul experienței după punerea pe piață

Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	Anemie
Tulburări endocrine	
Frecvente	Ginecomastie
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală
	Cefalee
Tulburări cardiace	
Frecvente	Infarct miocardic
Necunoscute	Interval QT prelungit (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Bufeuri
Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Diaree ^a
	Constipație
Frecvente	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză
	Erupție cutanată
Mai puțin frecvente	Urticarie
	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice ^b
Mai puțin frecvente	Osteoporoză/osteopenie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Scădere a libidoului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Oboseală ^c
Investigații diagnostice	
Frecvente	Creștere în greutate
	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale glucozei ^d
	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor ^d
	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului ^e
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei
	Creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei ^d

^a Include diaree și colită.

^b Include artralgie, dureri de spate, dureri la nivelul extremităților, dureri musculo-scheletice, mialgie, dureri osoase, dureri la nivelul gâtului, artrită, rigiditate musculo-scheletică, dureri toracice non-cardiace, dureri spinale și disconfort musculo-scheletic.

^c Include oboseală și astenie.

^d Creșteri de grad 3/4 identificate prin monitorizare pe baza analizelor clinice de laborator (vezi mai jos)

^e Nu s-au raportat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol > gradul 2.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări ale parametrilor de laborator

Modificările valorilor de laborator observate pe parcursul a până la 1 an de tratament în studiul de fază 3 (N = 622) au fost în același interval pentru Orgovyx și pentru un agonist al GnRH (leuprorelină) utilizat ca produs comparator activ. Ca urmare a terapiei cu Orgovyx, la 1,4 % dintre pacienții cu

valori normale înainte de tratament au fost raportate valori serice ale ALT și/sau AST > 3x limita superioară a valorilor normale (LSVN). A fost observată o creștere până la gradul 3/4 a valorii serice a ALT la 0,3 % dintre pacienți și până la gradul 3/4 a valorii serice a AST la 0 % din pacienții tratați cu Orgovyx. Niciun eveniment nu a fost asociat cu creșterea bilirubinemiei.

Concentrația de hemoglobină a scăzut cu 10 g/l pe parcursul a până la 1 an de tratament. Scăderea pronunțată a valorii hemoglobinei (≤ 105 g/l) a fost observată la 4,8 % dintre pacienți ca urmare a tratamentului cu Orgovyx, cu scăderi până la gradul 3/4 la 0,5 %. Concentrațiile plasmatice ale glucozei au crescut până la gradul 3/4 la 2,9 %, iar concentrațiile plasmatice ale trigliceridele au crescut până la gradul 3/4 la 2,0 % dintre pacienții observați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Orgovyx. În cazul unui supradozaj, tratamentul cu Orgovyx trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri generale de susținere, până când orice toxicitate clinică s-a diminuat sau a dispărut, luând în considerare timpul de înjumătățire plasmatică de 61,5 ore. Nu au fost încă observate reacții adverse în cazul unui supradozaj; se preconizează că astfel de reacții sunt similare reacțiilor adverse enumerate la pct. 4.8. Nu se cunoaște dacă relugolixul este eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, alți antagoniști hormonali și substanțe înrudite, codul ATC: L02BX04

Mecanism de acțiune

Relugolixul este un antagonist non-peptidic al receptorilor GnRH, care se leagă competitiv de receptorii GnRH de la nivelul hipofizei anterioare, împiedicând GnRH nativi să se lege de și să semnalizeze secreția hormonului luteinizant (LH) și a hormonului de stimulare foliculară (FSH). În consecință, producerea de testosteron din testicule este redusă. La om, concentrațiile de plasmatice ale FSH și LH scad rapid la inițierea tratamentului cu Orgovyx, iar concentrațiile de testosteron sunt suprimate, până la valori mai mici decât concentrațiile fiziologice. Tratamentul nu este asociat cu creșteri inițiale ale concentrațiilor de FSH și LH și, ulterior, de testosteron („intensificare simptomatică potențială”) observate la inițierea tratamentului cu un analog de GnRH. După întreruperea tratamentului, concentrațiile de hormoni hipofizari și gonadali revin la nivelul concentrațiilor fiziologice.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Orgovyx au fost evaluate în cadrul HERO, un studiu randomizat în regim deschis, efectuat la bărbați adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la androgeni, care au necesitat cel puțin 1 an de terapie de deprivare androgenică și care nu erau candidați pentru terapie chirurgicală sau radioterapie cu intenție curativă. Pacienții eligibili aveau dovezi de recidivă, fie biochimică (PSA), fie clinică, în urma unei intervenții primare locale cu intenție curativă și nu erau candidați pentru o intervenție chirurgicală de salvare, fuseseră diagnosticați recent cu boală metastazată sensibilă la androgeni sau aveau o boală localizată avansată care nu avea șanse de a fi vindecată prin intervenție

primară, fie prin operație chirurgicală, fie prin radioterapie. Scorul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Grupul Estic de Cooperare în Oncologie) al pacienților eligibili trebuia să fie de 0 sau 1. Pacienții cu progresie a bolii în cursul perioadei de tratament au fost încurajați să rămână în cadrul studiului și, dacă au existat indicații în acest sens, a fost posibilă utilizarea radioterapiei, la recomandarea investigatorului. În timpul studiului, în cazul în care valoarea PSA a crescut, pacienților li s-a permis utilizarea de enzalutamidă, după confirmarea progresiei PSA sau terapia cu docetaxel.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost incidența castrării medicale, definită de atingerea și menținerea supresiei testosteronului seric la valori specifice castrării (< 50 ng/dl) până în ziua 29 pe parcursul a 48 săptămâni de tratament, iar în plus a fost evaluată non-inferioritatea relugolixului în comparație cu leuprorelina (vezi Tabelul 4). Alte criterii finale secundare de evaluare cheie au inclus incidențele castrării în zilele 4 și 15, incidențele castrării cu valori ale testosteronului < 20 ng/dl în ziua 15 și rata de răspuns PSA în ziua 15 (vezi Tabelul 5).

În total 934 de pacienți au fost randomizați pentru administrarea de Orgovyx sau leuprorelină, în raport de 2:1, timp de 48 săptămâni:

- a) Administrare pe cale orală de Orgovyx la o doză de încărcare de 360 mg în prima zi, urmată de doze zilnice de 120 mg.
Administrare injectabilă subcutanată de leuprorelină 22,5 mg (sau 11,25 mg în Japonia, Taiwan și China), la interval de 3 luni.

Populația (N = 930) din ambele grupuri de tratament avea o vârstă mediană de 71 ani (interval cuprins între 47 și 97 ani). Distribuția etnică/rasială a fost de 68 % populație albă, 21 % populație asiatică, 4,9 % populație aparținând rasei negre și 5 % alte grupuri. Distribuția după stadiul bolii a fost după cum urmează: 32 % boală metastazată (M1), 31 % boală avansată local (T3/4 NX M0 sau orice T N1 M0), 28 % boală localizată (T1 sau T2 N0 M0) și 10 % boală neclasificabilă.

Rezultatele de eficacitate primară ale Orgovyx față de leuprorelină în ceea ce privește atingerea și menținerea valorilor serice ale testosteronului la nivelurile de castrare (T < 50 ng/dl) sunt prezentate în Tabelul 4 și Figura 1. Valorile serice ale testosteronului de la intrarea în studiu și evoluția în timp a supresiei testosteronului induse de Orgovyx și leuprorelină în cursul perioadei de tratament de 48 săptămâni sunt prezentate în Figura 2.

Tabelul 4. Incidențele castrării medicale (concentrații de testosteron < 50 ng/dl) din săptămâna 5 ziua 1 (ziua 29) până în săptămâna 49 ziua 1 (ziua 337) în cadrul studiului HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelină 22,5 sau 11,25 mg^a
Nr. de pacienți tratați	622 ^b	308 ^b
Rată de respondenți (ÎI 95 %) ^c	96,7 % (94,9 %, 97,9 %)	88,8 % (84,6 %, 91,8 %)
Diferență față de leuprorelină (ÎI 95 %)	7,9 % (4,1 %, 11,8 %) ^d Valoare p < 0,0001	

^a Doză de 22,5 mg administrată în Europa și America de Nord; doză de 11,25 mg administrată în Asia. Incidența castrării în cadrul subgrupului de pacienți tratat cu doza de leuprorelină 22,5 mg (n = 264) a fost de 88,0 % (ÎI 95 %: 83,4 %, 91,4 %).

^b Doi pacienți din fiecare grup nu au primit tratamentul de studiu și nu au fost incluși.

^c Estimări Kaplan-Meier în cadrul grupului.

^d Non-inferioritatea a fost testată cu o marjă de -10 %.

Figura 1: Incidența cumulativă a concentrațiilor de testosteron < 50 ng/dl în cadrul studiului HERO

Probabilitatea cumulativă de supresie a testosteronului până la < 20 ng/dl înainte de administrarea dozei în ziua 15	78,4	1,0	< 0,0001
--	------	-----	----------

Abrevieri: PSA = antigen specific prostatic.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Orgovyx la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului de prostată avansat sensibil la hormoni (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală a unei doze de încărcare unice de 360 mg, valoarea medie ($\pm$ deviația standard [$\pm$ DS]) a ASC_{0-24} și C_{max} pentru relugolix au fost de 985 ($\pm$ 742) ng x oră/ml și, respectiv, 215 ($\pm$ 184) ng/ml. După administrarea unei doze de 120 mg o dată pe zi, valoarea medie ($\pm$ SD), C_{max} , C_{med} (concentrația plasmatică medie în intervalul de administrare a dozelor de 24 ore) și C_{min} pentru relugolix la starea de echilibru au fost de 70 ($\pm$ 65) ng/ml, 17,0 ($\pm$ 7) ng/ml și, respectiv, 10,7 ($\pm$ 4) ng/ml.

Acumularea expunerii la relugolix în cazul administrării o dată pe zi a unei doze de 120 mg de relugolix este de aproximativ 2 ori mai mare. În cazul administrării o dată pe zi a relugolixului, după o doză de încărcare de 360 mg în prima zi de administrare, starea de echilibru este atinsă până în ziua 7.

Absorbție

Absorbția relugolixului după administrarea orală este mediată în principal de P-gp de la nivel intestinal, pentru care relugolixul este un substrat. După administrarea orală, relugolixul este absorbit rapid, atingând o concentrație plasmatică cuantificabilă în decurs de până la 0,5 ore după administrarea dozei, urmată de unul sau mai multe vârfuri de absorbție ulterioare. Timpul median (intervalul) până la C_{max} (t_{max}) pentru relugolix este de 2,25 ore (între 0,5 și 5,0 ore). Biodisponibilitatea absolută a relugolixului este de 11,6 %.

În urma administrării unei doze unice de 120 mg de relugolix după consumul unei mese hipercalorice, bogate în grăsimi (aproximativ 800 până la 1 000 de calorii, cu 500 calorii provenind din grăsimi, 220 calorii provenind din carbohidrați și 124 calorii provenind din proteine), $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} au scăzut cu 19 % și, respectiv, 21 %. Reducerea expunerii la relugolix în cazul administrării împreună cu alimente nu este considerată clinic semnificativă și, prin urmare, Orgovyx poate fi administrat fără a se ține cont de consumul de alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Relugolixul se leagă în proporție de 68 până la 71 % de proteinele plasmatică, în principal de albumină și într-o măsură mai mică de glicoproteina α_1 -acidă. Raportul mediu sânge/plasmă este de 0,78. Pe baza volumului aparent de distribuție (V_z), relugolixul se distribuie pe scară largă în țesuturi. Volumul estimat de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) este de 3 900 l.

Metabolizare

Studiile *in vitro* indică faptul că principalele enzime CYP care contribuie la metabolizarea oxidativă hepatică generală a relugolixului au fost CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) cu metabolizări oxidative, metabolitul A și metabolitul B, formați de CYP3A4/5 și, respectiv, CYP2C8.

Eliminare

Odată absorbit, aproximativ 19 % din relugolix se elimină sub formă de substanță activă nemodificată în urină și aproximativ 80 % se elimină prin mai multe căi de metabolizare, inclusiv prin intermediul CYP3A și CYP2C8 și prin multiple alte căi metabolice minore, cu o contribuție minoră a secreției biliare de medicament nemodificat și/sau metabolizi. Aproximativ 38 % din doza administrată se excretă sub formă de metabolizi (alții decât metabolitul C) în materiile fecale și urină. Metabolitul C, care este format de microflora intestinală, este principalul metabolit din materiile fecale (51 %) și reflectă în continuare medicamentul neabsorbit.

Liniaritate/Non-liniaritate

Relugolixul este asociat cu creșteri ale expunerii mai mari decât cele proporționale cu doza la doze mai mici de aproximativ 80 mg, ceea ce este în concordanță cu saturația dependentă de doză a P-gp de la nivel intestinal și cu contribuția corespunzătoare din ce în ce mai mică a efluxului de P-gp de la nivel intestinal la biodisponibilitatea orală a relugolixului, pe măsură ce doza este majorată. La momentul saturării P-gp de la nivel intestinal, o proporție mai mare din absorbția relugolixului este controlată de difuzia pasivă, iar expunerea la relugolix crește proporțional cu doza în intervalul de doze de 80 până la 360 mg. Saturarea P-gp de la nivel intestinal cu doze mai mari de relugolix este demonstrată de creșterile dependente de doză ale expunerii la relugolix în cazul utilizării concomitente cu eritromicină, un inhibitor puternic al P-gp (și inhibitor moderat al CYP3A), unde creșterile expunerii au fost mai mici pentru o doză de 120 mg, în comparație cu doze mai mici de relugolix (20 sau 40 mg) (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Analizele FC (PopFC) și Pop FC/FD sugerează că nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește expunerea la relugolix sau concentrațiile de testosteron în funcție de vârstă, rasă sau etnie, dimensiuni corporale (greutate corporală sau indice de masă corporală) sau stadiul cancerului.

Insuficiență renală

Pe baza studiilor dedicate privind insuficiența renală efectuate cu relugolix 40 mg, expunerea la relugolix (ASC_{0-t}) a fost crescută de 1,5 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată și de până la 2,0 ori la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Creșterile la pacienții cu insuficiență renală moderată nu sunt considerate clinic semnificative. În ceea ce privește pacienții cu insuficiență renală severă, se recomandă prudență la administrarea o dată pe zi a unei doze de relugolix 120 mg (vezi pct. 4.4).

Nu a fost evaluat efectul bolii renale în stadiu terminal cu sau fără hemodializă asupra farmacocineticii relugolixului. Cantitatea de relugolix eliminată prin hemodializă nu este cunoscută.

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de relugolix 40 mg la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, expunerea totală la relugolix ($ASC_{0-\infty}$) a scăzut cu 31 % sau, respectiv, a fost comparabilă, comparativ cu grupul cu funcție hepatică normală. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al relugolixului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată a fost comparabil cu cel determinat la subiecții sănătoși din grupul de control.

Nu este necesară ajustarea dozei de Orgovyx la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). Efectele insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii relugolixului nu au fost evaluate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, în afara celor discutate mai jos, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea.

La șoareci masculi la care s-au substituit genetic receptori GnRH umani, administrarea orală a relugolixului a scăzut greutatea prostatei și a veziculelor seminale la doze ≥ 3 mg/kg, administrate de două pe zi, timp de 28 de zile. Efectele relugolixului au fost reversibile, cu excepția greutății testiculelor, care nu și-a revenit complet în decurs de 28 de zile după întreruperea medicamentului. Aceste efecte apărute la șoarecii masculi cu substituții genetice sunt probabil asociate cu farmacodinamica relugolixului; cu toate acestea, nu se cunoaște relevanța acestor rezultate la om. Într-un studiu de evaluare a toxicității după doze repetate cu durata de 39 săptămâni, efectuat la maimuțe, nu au existat efecte semnificative asupra organelor de reproducere masculine la doze administrate oral de relugolix de până la 50 mg/kg/zi (aproximativ de 36 ori expunerea la om la doza recomandată de 120 mg zilnic, pe baza ASC). Relugolixul (doze ≥ 1 mg/kg) a suprimat concentrațiile de LH la masculii de maimuță cynomolgus castrați; cu toate acestea, efectul supresiv al relugolixului asupra LH și a hormonilor sexuali nu a fost evaluat în cadrul studiului de evaluare a toxicității cu durata de 39 săptămâni la maimuțele necastrate. Prin urmare, nu se cunoaște relevanța pentru om a lipsei efectului asupra organelor de reproducere la masculii de maimuță necastrați.

La femelele de iepure gestante cărora li s-a administrat oral relugolix în cursul perioadei de organogeneză, avortul spontan și pierderea totală a puilor au fost observate la niveluri de expunere (ASC) mai mici decât cele obținute la doza recomandată la om de 120 mg/zi. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării embriofetale la șobolani; cu toate acestea, relugolixul nu interacționează semnificativ cu receptori GnRH la această specie.

La femelele de șobolan care alăptau, cărora li s-a administrat oral o doză unică de 30 mg/kg de relugolix radiomarcant în ziua 14 post-partum, relugolixul și/sau metaboliții săi au fost prezenți în lapte la concentrații de până la 10 ori mai mari decât în plasmă la 2 ore după administrarea dozei, scăzând până la valori mici la 48 ore după administrarea dozei. Majoritatea radioactivității derivate din relugolix în lapte a constat în relugolix nemodificat.

Studiile de evaluare a riscului de mediu au demonstrat că relugolixul poate prezenta un risc pentru compartimentul acvatic (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Amidonglicolat de sodiu (E468)
Hidroxipropilceluloză (E463)
Stearat de magneziu (E572)
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)
Ceară carnauba (E903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Orgovyx sunt furnizate într-un flacon. Fiecare flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) conține 30 de comprimate filmate și un desicant și este închis cu un capac din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigilat prin inducție. Mărimi de ambalaj de 30 și 90 (3 pachete a câte 30) de comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1642/001

EU/1/22/1642/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia
Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Orgovyx 120 mg comprimate filmate
relugolix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține relugolix 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

30 de comprimate filmate

90 (3 pachete a câte 30) de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1642/001 30 de comprimate filmate
EU/1/22/1642/002 90 de comprimate filmate (3 pachete a câte 30 de comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

orgovyx

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Orgovyx 120 mg comprimate filmate
relugolix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține relugolix 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1642/001 30 de comprimate filmate
EU/1/22/1642/002 90 de comprimate filmate (3 pachete a câte 30 de comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Orgovyx 120 mg comprimate filmate relugolix

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Orgovyx și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orgovyx
3. Cum să luați Orgovyx
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Orgovyx
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Orgovyx și pentru ce se utilizează

Orgovyx conține substanța activă relugolix. Se utilizează pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat care prezintă răspuns la terapie hormonală.

Relugolixul acționează prin blocarea unei etape din procesul care semnalizează testiculelor să producă testosteron (hormonul sexual masculin). Având în vedere că testosteronul poate stimula dezvoltarea cancerului de prostată, prin scăderea acestuia la valori foarte mici, relugolixul previne creșterea și divizarea celulelor cancerului de prostată.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orgovyx

Nu luați Orgovyx

- dacă sunteți alergic la relugolix sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Orgovyx, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă prezentați oricare din următoarele:

- Afecțiuni cardiace circulatorii, cum ar fi probleme ale ritmului bătăilor inimii (aritmie). Riscul de probleme ale ritmului bătăilor inimii poate fi crescut la utilizarea Orgovyx. Medicul dumneavoastră vă poate verifica sărurile din organism (electrolitii) și activitatea electrică a inimii în timpul tratamentului cu Orgovyx.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați semne sau simptome precum amețeală, leșin, senzație de bătăi puternice sau accelerate ale inimii (palpitații) sau dureri în piept. Acestea pot fi simptome ale unor probleme grave ale ritmului bătăilor inimii.
- Boală hepatică. Este posibil să fie necesară monitorizarea funcției hepatice. Utilizarea Orgovyx nu a fost investigată la pacienții cu boală hepatică severă.

- Boală renală (de rinichi).
- Osteoporoză sau orice boală care afectează rezistența oaselor. Valorile reduse de testosteron pot duce la subțierea oaselor.
- Monitorizarea bolii dumneavoastră cu o analiză de sânge pentru antigenul specific prostatic (PSA).

Copii și adolescenți

Orgovyx nu este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Orgovyx împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală.

Orgovyx poate interfera cu unele medicamente utilizate pentru tratarea problemelor ritmului bătăilor inimii (de exemplu, chinidină, procainamidă, amiodaronă și sotalol) sau ar putea crește riscul de probleme ale ritmului bătăilor inimii atunci când este utilizat împreună cu anumite alte medicamente (de exemplu, metadonă [utilizată pentru ameliorarea durerii și ca parte a detoxifierii în cadrul dependenței de droguri], moxifloxacină [un antibiotic], antipsihotice utilizate pentru boli psihice grave).

Alte medicamente pot interfera cu absorbția relugolixului, ducând fie la o creștere a concentrațiilor din sânge care poate amplifica reacțiile adverse, fie la o scădere a concentrațiilor din sânge care poate diminua eficacitatea Orgovyx. Exemple de medicamente care pot interfera cu Orgovyx includ:

- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **epilepsiei** (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **infecțiilor bacteriene** (de exemplu, rifampicină, azitromicină, eritromicină, claritromicină, gentamicină, tetraciclină).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **infecțiilor fungice** (de exemplu, ketoconazol, itraconazol).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **cancerului de prostată** (de exemplu, apalutamidă).
- Remedii naturiste care conțin **sunătoare** (*Hypericum perforatum*).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **tensiunii arteriale mari** (de exemplu, carvedilol, verapamil).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **aritmilor** (de exemplu, amiodaronă, dronedaronă, propafenonă, chinidină).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **anginei pectorale** (de exemplu, ranolazină).
- Anumite medicamente utilizate ca **imunosupresoare** (de exemplu, ciclosporina).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **infecțiilor cu HIV** (de exemplu, ritonavir [sau combinații care conțin ritonavir], efavirenz).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **hepatitei C** (de exemplu, telaprevir).

Prin urmare, medicul dumneavoastră vă poate schimba medicamentele, poate modifica momentul la care luați anumite medicamente, doza de medicament sau vă poate crește doza de Orgovyx.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Orgovyx este destinat utilizării la bărbați cu cancer de prostată. Acest medicament poate avea un efect asupra fertilității masculine.

Acest medicament nu este indicat pentru femeile care ar putea rămâne gravide. Nu se utilizează la femeile care sunt sau pot fi gravide sau care alăptează.

- Informații pentru bărbați:
 - dacă întrețineți relații sexuale cu o femeie care poate rămâne gravidă, folosiți un prezervativ și o altă metodă eficientă de contracepție utilizată de partenera dumneavoastră în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după tratamentul cu acest medicament, pentru a preveni apariția unei sarcini.

- dacă întrețineți relații sexuale cu o femeie gravidă, folosiți un prezervativ pentru a proteja fătul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Oboseala și amețala sunt reacții adverse foarte frecvente (oboseală) și frecvente (amețală) care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Aceste reacții adverse pot fi determinate de tratament sau de efectele bolii subiacente.

Orgovyx conține sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu“.

3. Cum să luați Orgovyx

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este:

- trei comprimate în prima zi de tratament.
- un comprimat o dată pe zi după aceea, luat aproximativ la aceeași oră, în fiecare zi.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza, dacă este necesar.

Înghițiți comprimatul întreg. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente, cu puțin lichid.

Dacă luați mai mult Orgovyx decât trebuie

Nu au fost raportate efecte dăunătoare grave în urma administrării mai multor doze din acest medicament în același timp. Dacă ați luat prea multe comprimate de Orgovyx sau descoperiți că un copil a luat câteva, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil. Aduceți medicamentul pentru a-l arăta medicului.

Dacă uitați să luați Orgovyx

Dacă vă amintiți că ați omis o doză la mai puțin de 12 ore după momentul la care ați fi luat-o în mod normal, luați-o imediat ce vă amintiți și apoi continuați administrarea comprimatelor care urmează în zilele următoare, ca de obicei. Dacă omiteți o doză și au trecut mai mult de 12 ore, nu luați doza respectivă. Pur și simplu luați doza care urmează, în ziua următoare, ca de obicei.

Dacă încetați să luați Orgovyx

Dacă doriți să întrerupeți administrarea acestui medicament, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va explica efectele întreruperii tratamentului și va discuta cu dumneavoastră despre alte posibilități de tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave.

Solicitați asistență medicală de urgență dacă prezentați:

- Umflare rapidă la nivelul feței, gurii, buzelor, limbii, gâtului, abdomenului sau a brațelor și picioarelor (angioedem) (mai puțin frecvent: poate afecta până la 1 din 100 de persoane).

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu Orgovyx și sunt enumerate mai jos în funcție de frecvența de apariție.

Foarte frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- bufeuri
- diaree
- constipație
- dureri musculare și articulare
- oboseală

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie)
- mărire a sânilor la bărbați (ginecomastie)
- insomnie
- depresie
- amețeală
- dureri de cap
- tensiune arterială mare
- deranjament la stomac, inclusiv greață (senzație de rău)
- transpirație abundentă
- erupție pe piele
- scădere a interesului față de sex
- creștere în greutate
- creștere a valorii glicemiei
- creștere a concentrațiilor de grăsimi (trigliceride) din sânge
- creștere a concentrațiilor de colesterol din sânge
- infarct miocardic

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- subțiere a oaselor (osteoporoză)
- creștere a valorilor enzimelor hepatice
- papule (urticarie)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- modificări pe electrocardiogramă (prelungire a intervalului QT)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Orgovyx

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Orgovyx

- Substanța activă este relugolixul.
- Celelalte componente sunt manitol (E421), amidonglicolat de sodiu (E468), hidroxipropilceluloză (E463), stearat de magneziu (E572), hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), ceară carnauba (E903).

Vezi „Orgovyx conține sodiu“ la pct. 2 pentru mai multe informații.

Cum arată Orgovyx și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Orgovyx sunt comprimate filmate de culoare roșu deschis, în formă de migdală (11 mm [lungime] × 8 mm [lățime]), marcate cu „R“ pe o față și cu „120“ pe cealaltă față. Orgovyx este disponibil într-un flacon de plastic de culoare albă, conținând 30 de comprimate filmate, în mărimi de ambalaj de 30 de comprimate filmate și 90 de comprimate filmate (3 flacoane a câte 30 de comprimate filmate). Fiecare flacon conține, de asemenea, un desicant care vă ajută să păstrați medicamentul uscat (îl protejează de umiditate) - nu scoateți desicantul din flacon. Fiecare flacon este prevăzut cu un capac cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigilat prin inducție. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia
Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor Autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru relugolix, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind frecvența infarctului miocardic din cadrul studiilor clinice, PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin relugolix trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru relugolix, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin relugolix este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.