ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orgovyx, 120 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg relugoliksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnoczerwona tabletka powlekana w kształcie migdała (11 mm [długość] x 8 mm [szerokość]) z oznaczeniem „R” na jednej stronie i „120” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Orgovyx jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Orgovyx powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez wyspecjalizowanego lekarza mającego doświadczenie w terapii medycznej raka gruczołu krokowego.

Dawkowanie

Leczenie produktem leczniczym Orgovyx należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia.

Ponieważ relugoliks nie wywołuje wzrostu stężeń testosteronu, nie jest konieczne dodawanie leku przeciwandrogenowego w celu ochrony przed wyrzutem na początku leczenia.

Modyfikowanie dawki w celu stosowania wraz z inhibitorami P-gp
Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx z doustnymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp). Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie, należy najpierw przyjąć produkt leczniczy Orgovyx i podawać dawki leków w odstępie co najmniej 6 godzin (patrz punkt 4.5). Leczenie produktem leczniczym Orgovyx można przerwać na maksymalnie 2 tygodnie, jeśli wymagany jest krótki cykl leczenia inhibitorem P-gp.

Modyfikowanie dawki w celu stosowania wraz ze środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A
Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx ze środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym cytochrom P450 (CYP) 3A. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie, należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego Orgovyx do 240 mg raz na dobę. Po odstawieniu środka o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A należy powrócić do zalecanej dawki 120 mg produktu leczniczego Orgovyx raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produkt leczniczy Orgovyx należy przyjąć, gdy tylko pacjent przypomni sobie o tym. W przypadku opóźnienia przyjęcia dawki o ponad 12 godzin nie należy przyjmować dawki pominiętej i następnego dnia należy powrócić do standardowego schematu dawkowania.

W przypadku przerwania leczenia produktem leczniczym Orgovyx na dłużej niż 7 dni należy ponownie rozpocząć leczenie od dawki nasycającej 360 mg w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Orgovyx u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe we wskazaniu leczenia zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Orgovyx można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością płynu, jeśli to konieczne. Należy je połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wydłużenie odstępu QT/QTc

Leczenie za pomocą deprywacji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT. U pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, jak również u pacjentów jednocześnie stosujących produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5) lekarze powinni przed wprowadzeniem produktu leczniczego Orgovyx ocenić stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwości rozwoju częstoskurczu typu torsade de pointes.

W dokładnym badaniu QT/QTc wykazano brak swoistego wpływu relugoliksu na wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.8).

Choroba układu sercowo-naczyniowego

W literaturze medycznej zgłaszano chorobę układu sercowo-naczyniowego, taką jak zawał mięśnia sercowego i udar, u pacjentów poddawanych leczeniu za pomocą deprywacji androgenowej. Dlatego należy wziąć pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego.

Zmiany gęstości kości

Długotrwała supresja testosteronu u mężczyzn, którzy przeszli zabieg wycięcia jądra lub byli leczeni agonistą receptora GnRH lub antagonistą GnRH, jest powiązana ze zmniejszoną gęstością kości. U pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zmniejszona gęstość kości może prowadzić do rozwoju osteoporozy i wzrostu ryzyka złamania kości.

Zaburzenia czynności wątroby

Do długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem relugoliksu nie włączano pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzewanymi schorzeniami wątroby. Obserwowano łagodne i przejściowe wzrosty aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), ale nie towarzyszył temu wzrost stężenia bilirubiny ani nie wiązało się to z objawami klinicznymi (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie czynności wątroby podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzewanymi schorzeniami wątroby. Nie oceniano farmakokinetyki relugoliksu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na relugoliks u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być zwiększona nawet 2-krotnie (patrz punkt 5.2). Ponieważ mniejsza dawka relugoliksu nie jest dostępna, należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przy podawaniu dawki 120 mg relugoliksu raz na dobę. Nie jest znana ilość relugoliksu usuwana przez hemodializę.

Monitorowanie antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA)

Wpływ produktu leczniczego Orgovyx należy monitorować poprzez sprawdzanie parametrów klinicznych i oznaczanie poziomów antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA) w surowicy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na ekspozycję na relugoliks

Badania kliniczne interakcji z inhibitorami P-gp (erytromycyna i azytromycyna) oraz produktami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującymi CYP3A4 (ryfampicyna) wykazały istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na relugoliks. Wpływ jednoczesnego podawania na ekspozycję na relugoliks i powiązane zalecenia dotyczące dawkowania zestawiono w Tabeli 1. Wykaz ten obejmuje również oczekiwany efekt i zalecenia dotyczące innych potencjalnie wchodzących w interakcje produktów leczniczych.

Inhibitory P-gp

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx i doustnych inhibitorów P-gp. Relugoliks jest substratem P-gp (patrz punkt 5.2).

Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie tego produktu leczniczego z doustnymi inhibitorami P-gp stosowanymi raz lub dwa razy na dobę, należy najpierw przyjmować produkt leczniczy Orgovyx, a doustny inhibitor P-gp podawać 6 godzin później oraz częściej monitorować występowanie działań niepożądanych u pacjentów. Alternatywnie można przerwać leczenie produktem leczniczym Orgovyx na maksymalnie 2 tygodnie w celu przeprowadzenia krótkiego cyklu leczenia inhibitorem P-gp (np. w przypadku określonych antybiotyków makrolidowych). W przypadku przerwania leczenia produktem leczniczym Orgovyx na dłużej niż 7 dni należy wznawiać podawanie produktu leczniczego Orgovyx od dawki nasycającej 360 mg w pierwszym dniu, a następnie podawać 120 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Środki o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx ze środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A.

Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego Orgovyx (patrz punkt 4.2). Po odstawieniu środka o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A należy wznowić zalecaną dawkę produktu leczniczego Orgovyx podawaną raz na dobę.

Inne produkty lecznicze

Nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetyki relugoliksu jednocześnie podawanego z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu w żołądku

Ponieważ leczenie za pomocą deprywacji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT, należy poddać skrupulatnej ocenie jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Orgovyx z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z produktami leczniczymi, które mogą indukować częstoskurcz typu torsade de pointes, takimi jak przeciwarytmiczne produkty lecznicze klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid), metadon, moksyfloksacyna, leki przeciwpsychotyczne itp. (patrz punkt 4.4).

Tabela 1. Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na ekspozycję na relugoliks (C_{max}, AUC_{0-inf}) i zalecenia dotyczące dawkowania

Schemat dawkowania leków wchodzących w interakcje	Schemat dawkowania relugoliksu	Zmiana AUC $_{0\text{-inf-}}$ relugoliksu	Zmiana C_{max} relugoliksu	Zalecenia
Produkty lecznicze będące doustnymi inhibitorami P-gp				
erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, dawki wielokrotne (umiarkowany inhibitor CYP3A4 i P-gp)	pojedyncza dawka 120 mg	3,5-krotny ↑	2,9-krotny ↑	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Orgovyx z erytromycyną, azytromycyną i innymi doustnymi inhibitorami P-gp. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie z doustnymi inhibitorami P-gp (np. azytromycyną) raz lub dwa razy na dobę, należy najpierw przyjąć produkt Orgovyx, a inhibitor P-gp podawać co najmniej 6 godzin później oraz częściej monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych.
azytromycyna pojedyncza dawka 500 mg (inhibitor P-gp)	pojedyncza dawka 120 mg	*1,5-krotny ↑	*1,6-krotny ↑	
azytromycyna Pojedyncza dawka 500 mg, 6 godzin po podaniu relugoliksu		1,4-krotny ↑	1,3-krotny ↑	

Inne produkty lecznicze będące inhibitorami P-gp obejmują m.in.: *<u>Leki przeciwzakaźne</u>* azytromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, gentamycyna, tetracyklina *<u>Leki przeciwgrzybicze</u>* ketokonazol, itrakonazol *<u>Leki przeciwnadciśnieniowe</u>* karwedilol, werapamil *<u>Leki przeciwarytmiczne</u>* amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidyna *<u>Leki przeciwdławicowe</u>* ranolazyna *<u>Leki immunosupresyjne</u>* cyklosporyna *<u>Inhibitory proteazy HIV lub HCV</u>* rytonawir, telaprewir	Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Oczekiwany: ↑ Patrz również wyniki badań klinicznych z erytromycyną i azytromycyną (powyżej).	Oczekiwany: ↑ Patrz również wyniki badań klinicznych z erytromycyną i azytromycyną (powyżej).	
Produkty lecznicze będące inhibitorami CYP3A4				

worykonazol 200 mg dwa razy na dobę, dawki wielokrotne (silny inhibitor CYP3A4)	pojedyncza dawka 120 mg	12% ↑	18% ↓	Nie zaleca się modyfikacji dawki w przypadku jednoczesnego podawania relugolixu i inhibitorów CYP3A4 pozbawionych zdolności hamowania P-gp.
flukonazol 200 mg raz na dobę, dawki wielokrotne (umiarkowany inhibitor CYP3A4)	pojedyncza dawka 40 mg	19%↑	44% ↑	
atorwastatyna 80 mg raz na dobę, dawki wielokrotne (słaby inhibitor CYP3A4)	pojedyncza dawka 40 mg	5%↓	22%↓	
Produkty lecznicze będące silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp				
ryfampicyna 600 mg raz na dobę, dawki wielokrotne	pojedyncza dawka 40 mg	55%↓	23%↓	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Orgovyx z ryfampicyną i innymi silnymi induktorami CYP3A4 i ~~(lub)~~ P-gp., ponieważ może to zmniejszyć AUC i C_{max} relugoliksu i w związku z tym może osłabić działanie terapeutyczne produktu Orgovyx. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie, zaleca się zwiększenie dawki (patrz punkt 4.2).

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp obejmują m.in.: *<u>Inhibitor receptora androgenowego</u>* apalutamid *<u>Leki przeciwdrgawkowe</u>* karbamazepina, fenytoina, fenobarbital *<u>Leki przeciwzakaźne</u>* ryfampicyna, ryfabutyna *<u>Zioła lecznicze</u>* ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) *<u>Inhibitory proteazy HIV lub HCV</u>* rytonawir *<u>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</u>* efawirenz	Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Oczekiwany: ↓ Patrz również wyniki badań klinicznych z erytromycyną i azytromycyną (powyżej).	Oczekiwany: ↓ Patrz również wyniki badań klinicznych z erytromycyną i azytromycyną (powyżej).	
Skojarzenie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka prostaty				
Abirateron (nie jest inhibitorem/induktorem CYP3A4 i/lub P-gp)	Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Oczekiwany: ↔	Oczekiwany: ↔	Abirateron i docetaksel nie są znanymi inhibitorami/induktorami enzymów i

Docetaksel (nie jest inhibitorem/induktorem CYP3A4 i/lub P-gp)	Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Oczekiwany: ↔	Oczekiwany: ↔	transporterów biorących udział w metabolizmie i transporcie relugoliksu. Nie oczekuje się żadnych klinicznie znaczących interakcji i nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Orgovyx.
Darolutamid (słaby induktor CYP3A4)	Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Oczekiwany: ↔	Oczekiwany: ↔	Darolutamid jest słabym induktorem CYP3A4. Nie oczekuje się jednak, że potencjalne zmniejszenie ekspozycji będzie miało znaczenie kliniczne. Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu Orgovyx.
Enzalutamid (silny induktor CYP3A4 i inhibitor P-gp)	Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Oczekiwany: ↔	Oczekiwany: ↔	Enzalutamid może zmniejszać (indukcja CYP3A4) i (lub) zwiększać (hamowanie P-gp) ekspozycję na relugoliks. Na podstawie ograniczonych danych (n=20) dotyczących mężczyzn, którzy otrzymywali jednocześnie relugoliks w dawce 120 mg i enzalutamid w dawce 80 do 160

				mg przez maksymalnie 266 dni w badaniu 3 fazy, minimalne stężenie relugoliksu w osoczu nie zmieniło się w klinicznie istotnym stopniu po dodaniu enzalutamidu do relugoliksu. Dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki w przypadku jednoczesnego podawania relugoliksu i enzalutamidu.
Apalutamid (silny induktor CYP3A4 i P-gp)	Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Oczekiwany: ↓	Oczekiwany: ↓	W badaniu klinicznym Orgovyx 120 raz na dobę (bez apalutamidu) i Orgovyx 240 raz na dobę (z apalutamidem 240 raz na dobę) wykazały podobne wartości C_{min}. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie z apalutamidem, zaleca się zwiększenie dawki produktu Orgovyx (patrz punkt 4.2).

Skróty: **QD**: raz na dobę, **BID**: dwa razy na dobę, **QID**: cztery razy na dobę, **HIV**: ludzki wirus niedoboru odporności, **HCV**: wirus zapalenia wątroby typu C.
*: Po jednoczesnym podaniu azytromycyny i relugoliksu, w ciągu pierwszych 3 godzin po podaniu zaobserwowano nawet 5-krotne zwiększenie ekspozycji na relugoliks na krzywych mediany stężenia w czasie. Po 6-godzinnym oknie rozdzielenia dawki, wzrost ekspozycji na relugoliks na krzywych mediany zależności stężenia od czasu był maksymalnie 1,6-krotny w ciągu pierwszych 3 godzin po podaniu.

Możliwość wpływu relugoliksu na ekspozycję na inne produkty lecznicze

Relugolix jest słabym induktorem metabolizmu, w którym pośredniczy CYP3A oraz inhibitorem BCRP i P-gp *in vitro*. Wpływ jednoczesnego podawania relugoliksu na ekspozycję na midazolam, rozuwastatynę i dabigatran oraz powiązane zalecenia dotyczące dawkowania zestawiono w Tabeli 2. Wykaz ten obejmuje również oczekiwany potencjalny wpływ relugoliksu na inne produkty lecznicze wchodzące w interakcje.

Badania in vitro
Enzymy cytochromu P450 (CYP): relugoliks nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 ani induktorem CYP1A2 i CYP2B6 w stężeniach znaczących klinicznie w osoczu.

Systemy transportera: relugoliks nie jest inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K i BSEP w stężeniach znaczących klinicznie w osoczu.

Tabela 2. Wpływ relugoliksu na ekspozycję na jednocześnie podawane produkty lecznicze (C_{max}, AUC_{0-inf}) i zalecenia dotyczące dawkowania

Schemat dawkowania relugoliksu	Schemat dawkowania leku	Zmiana $AUC_{0\text{-}inf}$ leku	Zmiana C_{max} leku	Zalecenia
Produkty lecznicze będące substratami CYP3A				
120 mg raz na dobę, dawki wielokrotne	Midazolam 5 mg, pojedyncza dawka (czuły substrat CYP3A)	22% ↓	14% ↓	Nie jest konieczne dostosowanie dawki midazolamu i innych substratów CYP3A. Nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji z innymi niż midazolam substratami CYP3A. W przypadku osłabienia działania terapeutycznego, dawki leków (np. statyn) można zwiększać w celu uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.
Produkty lecznicze będące substratami BCRP				

120 mg raz na dobę, dawki wielokrotne	Rozuwastatyna 10 mg, pojedyncza dawka (czuły substrat BCRP i OATP1B1)	27% ↓	34% ↓	Uważa się, że zmniejszenie ekspozycji na rozuwastatynę nie ma znaczenia klinicznego; dawkę rozuwastatyny można jednak zwiększać w celu uzyskania pożądanych efektów terapeutycznych. Nie oceniano wpływu relugoliksu na inne substraty BCRP, a jego znaczenie dla innych substratów BCRP jest nieznane.
Produkty lecznicze będące substratami P-gp				

Pojedyncza dawka 120 mg	Eteksylan dabigatranu 150 mg pojedyncza dawka (substrat P-gp)	17% ↑	18% ↑	Uważa się, że zwiększenie ekspozycji na dabigatran nie ma znaczenia klinicznego. Dlatego nie oczekuje się klinicznie znaczącego wpływu dawki 120 mg relugoliksu na inne substraty P-gp. Biorąc pod uwagę, że dawka nasycająca relugoliksu wynosząca 360 mg nie była badana, zaleca się oddzielenie dawki nasycającej relugoliksu od podawania innych substratów P-gp.
Skojarzenie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka prostaty				

Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Abirateron (substrat CYP3A4)	Oczekiwany: ↔	Oczekiwany:↔	Nie oczekuje się żadnych klinicznie znaczących zmian ekspozycji i nie jest konieczna modyfikacja dawki abirateronu, enzalutamidu, apalutamidu, darolutamidu lub docetakselu podczas jednoczesnego podawania z relugoliksem.
Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Docetaksel (substrat CYP3A)	Oczekiwany: ↔	Oczekiwany:↔	
Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Darolutamid (substrat CYP3A, P-gp i BCRP)	Oczekiwany: ↔	Oczekiwany:↔	
Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Enzalutamid (substrat CYP2C8 i CYP3A4)	Oczekiwany: ↔	Oczekiwany:↔	
Dawka terapeutyczna produktu Orgovyx	Apalutamid (substrat CYP2C8 i CYP3A4)	Oczekiwany: ↔	Oczekiwany:↔	

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym. Nie może być stosowany u kobiet, które są lub mogą być w ciąży lub które karmią lub mogą karmić piersią (patrz punkt 4.1).

Antykoncepcja

Nie wiadomo, czy relugoliks lub jego metabolity są obecne w nasieniu. Na podstawie wyników uzyskanych u zwierząt oraz na podstawie mechanizmu działania konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie terapii oraz przez 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Orgovyx, jeśli pacjent utrzymuje stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania relugoliksu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że ekspozycja na relugoliks we wczesnej ciąży może

zwiększyć ryzyko wczesnej utraty ciąży (patrz punkt 5.3). W oparciu o działanie farmakologiczne nie można wykluczyć szkodliwego wpływu na ciążę.

Karmienie piersią

Relugoliks wykryto w mleku ludzkim w minimalnych ilościach po podaniu pojedynczej dawki 40 mg. Brak dostępnych danych dotyczących wpływu relugoliksu lub jego metabolitów na dzieci karmione piersią. Nie można wykluczyć wpływu na noworodki/dzieci karmione piersią.

Płodność

Na podstawie wyników uzyskanych u zwierząt i na podstawie mechanizmu działania stwierdzono, że produkt leczniczy Orgovyx może upośledzać płodność mężczyzn w wieku rozrodczym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Orgovyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zmęczenie i zawroty głowy są bardzo częstymi (zmęczenie) i częstymi (zawroty głowy) działaniami niepożądanymi, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia relugoliksem są fizjologiczne skutki supresji testosteronu, w tym uderzenia gorąca (54%), bóle mięśniowo-szkieletowe (30%) i zmęczenie (26%). Do innych bardzo częstych działań niepożądanych należą biegunka i zaparcia (po 12%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 3 są sklasyfikowane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania niepożądane działania leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu HERO

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Niedokrwistość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Ginekomastia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenność
	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
	Ból głowy
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego
Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Uderzenia gorąca
Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka[a]
	Zaparcia
Często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierna potliwość
	Wysypka
Niezbyt często	Pokrzywka
	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy[b]
Niezbyt często	Osteoporoza/osteopenia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zmniejszenie popędu płciowego
	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie[c]
Badania diagnostyczne	
Często	Wzrost masy ciała
	Wzrost stężenia glukozy[d]
	Wzrost stężenia triglicerydów[d]
	Wzrost stężenia cholesterolu we krwi[e]
Niezbyt często	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej[d]

[a] obejmuje biegunkę i zapalenie okrężnicy

[b] obejmuje ból stawów, ból pleców, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból kości, ból szyi, zapalenie stawów, zesztywnienie mięśniowo-szkieletowe, ból w klatce

piersiowej pochodzenia innego niż sercowe, ból kręgosłupa i dyskomfort w układzie mięśniowo-szkieletowym
[c] obejmuje zmęczenie i astenię
[d] wzrosty 3./4. stopnia stwierdzone podczas monitorowania wyników klinicznych testów laboratoryjnych (patrz poniżej)
[e] nie zgłoszono żadnych wzrostów stężenia cholesterolu powyżej 2. stopnia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany parametrów laboratoryjnych
Zmiany wartości parametrów laboratoryjnych obserwowane przez okres do 1 roku leczenia w badaniu fazy III (N = 622) mieściły się w tym samym zakresie w przypadku produktu leczniczego Orgovyx i agonisty GnRH (leuproreliny) stosowanego jako czynny produkt porównawczy. Aktywności ALT i/lub AST ponad 3 razy przekraczające górną granicę normy (GGN) zgłaszano po leczeniu produktem leczniczym Orgovyx w przypadku 1,4% pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia wartości były prawidłowe. U 0,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Orgovyx stwierdzono wzrost aktywności ALT do 3./4. stopnia, a u 0% wzrost aktywności AST do 3./4. stopnia. Żadne z tych zdarzeń nie było powiązane ze wzrostem stężenia bilirubiny.

Stężenie hemoglobiny spadło o 10 g/L w okresie do 1 roku leczenia. Znaczny spadek stężenia hemoglobiny (≤ 105 g/L) zaobserwowano u 4,8% pacjentów po leczeniu produktem leczniczym Orgovyx, przy czym spadki do 3./4. stopnia odnotowano u 0,5% pacjentów. Stężenie glukozy wzrosło do 3./4. stopnia u 2,9%, a stężenie triglicerydów wzrosło do 3./4. stopnia u 2,0% obserwowanych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste antidotum na wypadek przedawkowania produktu leczniczego Orgovyx. W razie przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego Orgovyx i wprowadzić ogólne środki wspomagające aż do zmniejszenia lub ustąpienia wszelkich klinicznych objawów toksyczności przy uwzględnieniu okresu półtrwania wynoszącego 61,5 godziny. Nie zaobserwowano jeszcze żadnych działań niepożądanych w sytuacji przedawkowania. Oczekuje się, że takie działania będą przypominać działania niepożądane wymienione w punkcie 4.8. Nie wiadomo, czy relugoliks jest usuwany poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i powiązane leki, kod ATC: L02BX04

Mechanizm działania

Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który kompetycyjnie wiąże się z receptorami GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej, zapobiegając wiązaniu hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) przez natywne GnRH i sygnalizowaniu ich wydzielania przez te receptory. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia produkcji testosteronu w jądrach. U ludzi stężenia FSH i LH gwałtownie spadają po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Orgovyx, a stężenia testosteronu ulegają supresji do poziomów niższych niż fizjologiczne. Leczenie nie jest powiązane z początkowymi wzrostami stężeń FSH i LH i następnie testosteronu („potencjalne zaostrzenie objawów"), obserwowanymi po rozpoczęciu leczenia analogiem GnRH. Po odstawieniu leczenia stężenia hormonów przysadkowych i gonadalnych wracają do poziomów fizjologicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Orgovyx oceniano w randomizowanym badaniu otwartym HERO prowadzonym u dorosłych mężczyzn z zaawansowaną postacią androgenozależnego raka gruczołu krokowego, którzy wymagali co najmniej rocznego leczenia za pomocą deprywacji androgenowej i nie byli kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii z zamiarem wyleczenia. Kwalifikujący się pacjenci mieli dowody nawrotu biochemicznego (PSA) lub klinicznego po miejscowej interwencji pierwotnej z zamiarem wyleczenia i nie byli kandydatami do chirurgicznego leczenia ratującego, mieli nowo rozpoznaną przerzutową chorobę androgenozależną lub mieli zaawansowaną chorobę zlokalizowaną z małą szansą wyleczenia poprzez pierwotną interwencję chirurgiczną lub radiacyjną. Kwalifikujący się pacjenci musieli mieć stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Pacjenci z progresją choroby w okresie leczenia byli zachęcani do pozostania w badaniu, a w razie wskazania mogli przejść radioterapię przepisaną przez badacza. W razie wzrostu stężeń PSA pacjenci mogli otrzymywać enzalutamid (po potwierdzeniu progresji PSA) lub docetaksel w trakcie trwania badania.

Pierwszorzędową miarą wyników skuteczności była częstość kastracji medycznej zdefiniowana jako osiągnięcie i utrzymanie supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (< 50 ng/dL) w okresie od 29. dnia do 48. tygodnia trwania leczenia; oceniono też, czy wyniki dla relugoliksu nie były gorsze w porównaniu z leuproreliną (patrz Tabela 4). Inne główne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały częstości kastracji w 4. i 15. dniu,

częstości kastracji ze stężeniem testosteronu < 20 ng/dL w 15. dniu oraz częstość reakcji w zakresie PSA w 15. dniu (patrz Tabela 5).

Randomizacja objęła ogółem 934 pacjentów, którzy zostali losowo przypisani w stosunku 2:1 do grupy stosującej produkt leczniczy Orgovyx lub do grupy stosującej leuprorelinę przez 48 tygodni:

a) Produkt leczniczy Orgovyx w dawce nasycającej 360 mg w pierwszym dniu, a następnie doustne dawki 120 mg na dobę.
b) Podskórne wstrzyknięcie 22,5 mg (lub 11,25 mg w Japonii, Tajwanie i Chinach) leuproreliny co 3 miesiące.

Mediana wieku w populacji (N = 930) w obu grupach terapeutycznych wyniosła 71 lat (zakres: 47-97 lat). Rozkład etniczny/rasowy prezentował się następująco: 68% rasy białej, 21% rasy żółtej, 4,9% rasy czarnej, 5% innych. Rozkład stadiów choroby prezentował się następująco: 32% przerzutowe (M1), 31% miejscowo zaawansowane (T3/4 NX M0 lub dowolne T N1 M0), 28% zlokalizowane (T1 lub T2 N0 M0), 10% niepoddające się klasyfikacji.

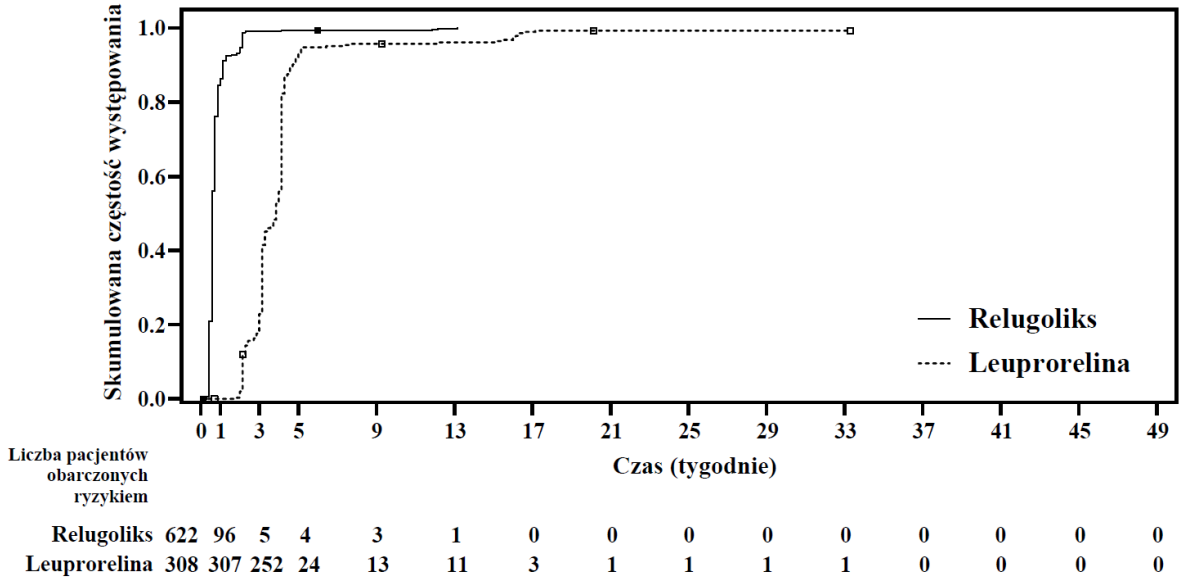
Pierwszorzędowe wyniki skuteczności produktu leczniczego Orgovyx w stosunku do leuproreliny w zakresie osiągnięcia i utrzymania stężeń testosteronu w surowicy na poziomach kastracyjnych (T < 50 ng/dL) przedstawiono w Tabeli 4 i na Rycinie 1. Początkowe poziomy testosteronu i przebieg czasowy supresji testosteronu wskutek zastosowania produktu leczniczego Orgovyx i leuproreliny w trwającym 48 tygodni okresie terapeutycznym przedstawiono na Rycinie 2.

Tabela 4. Częstości kastracji medycznej (stężenia testosteronu < 50 ng/dL) od 1. dnia 5. tygodnia (29. dnia) do 1. dnia 49. tygodnia (337. dnia) w badaniu HERO

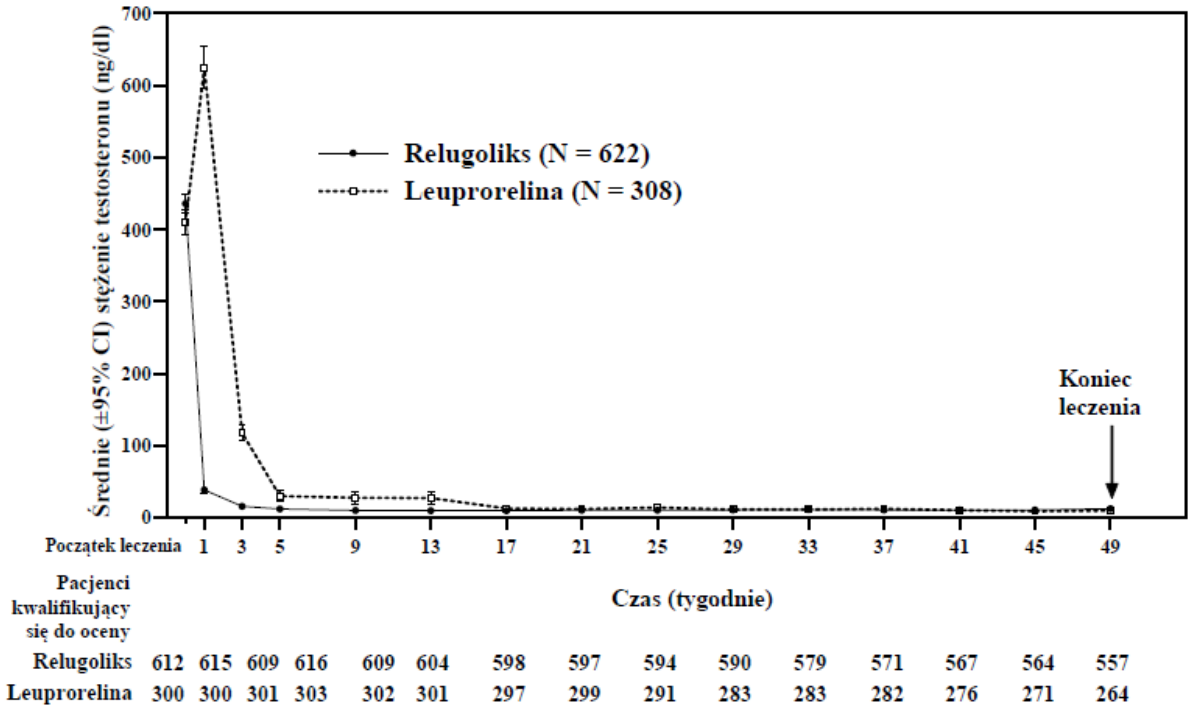
	Orgovyx 360/120 mg	**Leuprorelina 22,5 lub 11,5 mg[a]**
Liczba osób leczonych	622[b]	308[b]
Odsetek osób z odpowiedzią (95% CI)[c]	96,7% (94,9%; 97,9%)	88,8% (84,6%; 91,8%)
Różnica w stosunku do leuproreliny (95% CI)	7,9% (4,1%; 11,8%)[d] Wartość p < 0,0001	

[a] Dawka 22,5 mg podawana w Europie i Ameryce Północnej; dawka 11,25 mg podawana w Azji. Częstość kastracji w podgrupie pacjentów otrzymujących 22,5 mg leuproreliny (n = 264) wyniosła 88,0% (95% CI: 83,4%; 91,4%).
[b] Dwóch pacjentów z każdej grupy nie otrzymało leczenia badanego i nie zostało uwzględnionych.
[c] Estymaty Kaplana-Meiera wewnątrz grupy.
[d] Nie gorsze wartości przetestowano z granicą -10%.

Rycina 1: Skumulowana częstość występowania stężeń testosteronu < 50 ng/dL w HERO



Rycina 2: Stężenia testosteronu od początku badania do 49. tygodnia (średnia i 95% CI) w badaniu HERO



Streszczenie wyników głównych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Streszczenie głównych drugorzędowych punktów końcowych

Drugorzędowy punkt końcowy	**Orgovyx (N = 622)**	**Leuprorelina (N = 308)**	**Wartość p**
Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu < 50 ng/dL przed podaniem dawki w 4. dniu	56,0	0,0	< 0,0001
Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu < 50 ng/dL przed podaniem dawki w 15. dniu	98,7	12,1	< 0,0001
Odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie PSA w 15. dniu i potwierdzeniem tego w 29. dniu	79,4	19,8	< 0,0001
Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu < 20 ng/dL przed podaniem dawki w 15. dniu	78,4	1,0	< 0,0001

Skróty: PSA = antygen swoisty dla gruczołu krokowego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Orgovyx we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki nasycającej 360 mg średnie (± odchylenia standardowe [± SD]) wartości AUC_{0-24} i C_{max} relugoliksu wyniosły odpowiednio 985 (± 742) ng*h/mL i 215 (± 184) ng/mL. Po podaniu dawki 120 mg raz na dobę średnie (± SD), C_{max}, C_{avg} (średnie stężenie w osoczu w ciągu 24-godzinnej przerwy w dawkowaniu) i C_{trough} relugoliksu w stanie stacjonarnym wyniosły odpowiednio 70 (± 65) ng/mL, 17,0 (± 7) ng/mL i 10,7 (± 4) ng/mL.

Akumulacja ekspozycji na relugoliks po podaniu dawki 120 mg relugoliksu raz na dobę jest mniej więcej dwukrotna. Po podawaniu relugoliksu raz na dobę po dawce nasycającej 360 mg w pierwszym dniu podawania stan stacjonarny relugoliksu osiąga się do 7. dnia.

Wchłanianie

We wchłanianiu relugoliksu po podaniu doustnym pośredniczy głównie jelitowa P-gp, dla której relugoliks jest substratem. Po podaniu doustnym relugoliks jest szybko wchłaniany, osiągając stężenie oznaczalne ilościowo w okresie do 0,5 godziny od podania dawki, a następnie występuje co najmniej jedno kolejne maksimum wchłaniania. Mediana (zakres) czasu do osiągnięcia wartości C_{max} (t_{max}) relugoliksu wynosi 2,25 h (0,5 do 5,0 h). Biodostępność bezwzględna relugoliksu wynosi 11,6%.

Po podaniu pojedynczej dawki 120 mg relugoliksu po spożyciu wysokokalorycznego posiłku bogatego w tłuszcze (około 800 do 1 000 kalorii, z czego 500 z tłuszczów, 220 z węglowodanów i 124 z białek) wartość $AUC_{0-\infty}$ spadła o 19%, a C_{max} o 21%. Spadki ekspozycji na relugoliks przy podaniu pokarmu nie są uznawane za klinicznie znaczące, dlatego produkt leczniczy Orgovyx może być podawany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Relugoliks wiąże się w 68 do 71% z białkami osocza, głównie z albuminą, i w mniejszym stopniu z α_1-kwaśną glikoproteiną. Średni stosunek stężenia we krwi pełnej do stężenia w osoczu wynosi 0,78. Wartość pozornej objętości dystrybucji (Vz) wskazuje, że relugoliks ulega szerokiej dystrybucji do tkanek. Szacunkowa objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) wynosi 3 900 L.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że głównymi enzymami CYP uczestniczącymi w ogólnym oksydacyjnym metabolizmie relugoliksu w wątrobie były CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) z metabolitami oksydacyjnymi, metabolitem A i metabolitem B, wytwarzanymi przez odpowiednio CYP3A4/5 i CYP2C8.

Eliminacja

Po wchłonięciu około 19% relugoliksu jest wydalane w postaci niezmienionej substancji czynnej z moczem, a około 80% ulega eliminacji poprzez wiele szlaków metabolicznych, w tym CYP3A i CYP2C8 oraz wiele innych mniej znaczących szlaków metabolicznych, z mniejszym udziałem wydzielania niezmienionego produktu leczniczego i/lub metabolitów z żółcią. Około 38% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów (innych niż metabolit C) z kałem i moczem. Metabolit C, który jest wytwarzany przez mikroflorę jelitową, jest głównym metabolitem w kale (51%) i dodatkowo odzwierciedla niewchłoniętą część leku.

Liniowość lub nieliniowość

Relugoliks jest związany z większymi niż proporcjonalne do dawki wzrostami ekspozycji przy dawkach poniżej ok. 80 mg, co jest zgodne z zależnym od dawki wysyceniem jelitowej P-gp i odpowiednim zmniejszającym się udziałem wypływu jelitowej P-gp w biodostępności relugoliksu po podawaniu doustnym w miarę zwiększania dawki. Po wysyceniu jelitowej P-gp większy odsetek wchłaniania relugoliksu odbywa się na zasadzie biernej dyfuzji, a ekspozycja na relugoliks zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawkowania 80 do 360 mg. Wysycenie jelitowej P-gp za pomocą większych dawek relugoliksu przejawia się przez związane z dawką wzrosty ekspozycji na relugoliks powiązane z erytromycyną – silnym inhibitorem P-gp (i umiarkowanym inhibitorem CYP3A), gdzie wzrost ekspozycji był niższy w przypadku dawki 120 mg w porównaniu z mniejszymi dawkami relugoliksu (20 lub 40 mg) (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Analizy PK (PopPK) i PopPK/PD w populacji sugerują brak klinicznie znaczących różnic w zakresie ekspozycji na relugoliks lub stężeń testosteronu w zależności od wieku, rasy lub pochodzenia etnicznego, wielkości ciała (masy ciała lub współczynnika masy ciała) czy od stadium raka.

Zaburzenia czynności nerek
Na podstawie dedykowanych badań dotyczących zaburzeń czynności nerek z zastosowaniem 40 mg relugoliksu, ekspozycja na relugoliks (AUC_{0-t}) wzrosła 1,5 raza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i do 2,0 raza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Te wzrosty u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie są uznawane za znaczące klinicznie. W odniesieniu do pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność przy podawaniu relugoliksu w dawce 120 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Nie badano wpływu schyłkowej niewydolności nerek z hemodializą lub bez hemodializy na farmakokinetykę relugoliksu. Ilość relugoliksu usuwana za pomocą hemodializy nie jest znana.

Zaburzenia czynności wątroby
Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg relugoliksu pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby całkowita ekspozycja na relugoliks ($AUC_{0-\infty}$) odpowiednio zmniejszyła się o 31% lub była porównywalna w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Średni okres półtrwania eliminacji był porównywalny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u zdrowych osób z grupy kontrolnej.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Orgovyx u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Nie oceniano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę relugoliksu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka poza zagrożeniami omówionymi poniżej.

U samców myszy z wprowadzonym ludzkim genem receptora GnRH (knock-in) doustne podanie relugoliksu powodowało zmniejszenie mas gruczołu krokowego i pęcherzyka nasiennego przy dawkowaniu ≥ 3 mg/kg dwa razy na dobę przez 28 dni. Działania relugoliksu były odwracalne z wyjątkiem masy jądra, która nie wracała w pełni do prawidłowej wartości w ciągu 28 dni od odstawienia leku. Takie działania u samców myszy z wprowadzonym obcym genem (knock-in) są prawdopodobnie powiązane z farmakodynamiką relugoliksu, jednak znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane. W trwającym 39 tygodni badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym nie stwierdzono żadnych istotnych działań na męskie narządy rozrodcze przy podawaniu doustnych dawek relugoliksu do 50 mg/kg/dobę (ok. 36 razy więcej niż wynosi ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce 120 mg na dobę na podstawie AUC). Relugoliks (w dawkach ≥ 1 mg/kg) zmniejszał stężenia LH u samców makaka krabożernego po kastracji; niemniej nie oceniano supresyjnego działania relugoliksu na LH i hormony płciowe w trwającym 39 tygodni badaniu toksyczności u małp niepoddanych żadnej interwencji. Zatem nie jest znane przełożenie na ludzi braku działania na narządy rozrodcze u samców małpy niepoddanych żadnej interwencji.

U ciężarnych samic królika, którym drogą doustną podawano relugoliks w okresie organogenezy, samoistne poronienia i utratę całego miotu obserwowano przy poziomach ekspozycji (AUC) mniejszych niż osiągane w przypadku zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 120 mg/dobę. U szczurów nie zaobserwowano wpływu na rozwój zarodka i płodu; niemniej jednak relugoliks nie wchodzi w istotne interakcje z receptorami GnRH u tego gatunku.

U szczurów w okresie laktacji, którym w 14. dniu po porodzie podano pojedynczą doustną dawkę 30 mg/kg relugoliksu znakowanego radioizotopem, relugoliks i/lub jego metabolity

występowały w mleku w stężeniach do 10 razy większych niż stężenia w osoczu 2 godziny po podaniu dawki, po czym stężenia te zmniejszały się do niskich poziomów w ciągu 48 godzin po podaniu dawki. Większość radioaktywności związanej z relugoliksem w mleku pochodziła z niezmienionego relugoliksu.

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że relugolix może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Magnezu stearynian (E572)
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Wosk carnauba (E903)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Orgovyx są dostarczane w butelce. Każda butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zawiera 30, 33, 90 lub 95 tabletek powlekanych i środek osuszający oraz jest zamykana indukcyjnie uszczelnioną zakrętką polipropylenową (PP) zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

Opakowania: 30 tabletek powlekanych, 33 tabletki powlekane, 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 tabletak powlekanych lub 1 opakowanie po 90 tabletek powlekanych) oraz 95 tabletek powlekanych.

Tabletki powlekane produktu leczniczego Orgovyx dostarczane są również w blistrach Alu/Alu w opakowaniach zawierających 30 tabletek powlekanych oraz 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polska

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za
zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – BUTELKA HDPE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orgovyx, 120 mg, tabletki powlekane
relugoliks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg relugoliksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
90 (3 x 30) tabletek powlekanych
33 tabletki powlekane
95 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1642/001 – 30 tabletek powlekanych
EU/1/22/1642/002 – 90 (3 x 30) tabletek powlekanych
EU/1/22/1642/005 – 90 tabletek powlekanych
EU/1/22/1642/006 – 33 tabletki powlekane
EU/1/22/1642/007 – 95 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

orgovyx

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orgovyx, 120 mg, tabletki powlekane
relugoliks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg relugoliksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
33 tabletki powlekane
95 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1642/001 – 30 tabletek powlekanych
EU/1/22/1642/002 - 90 (3 x 30) tabletek powlekanych
EU/1/22/1642/005 – 90 tabletek powlekanych
EU/1/22/1642/006 – 33 tabletki powlekane
EU/1/22/1642/007 – 95 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – BLISTER Alu/Alu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orgovyx, 120 mg, tabletki powlekane
relugoliks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg relugoliksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

orgovyx

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orgovyx, 12 mg, tabletki powlekane
relugoliks

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Podanie doustne

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Orgovyx, 120 mg, tabletki powlekane
relugoliks

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Orgovyx i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orgovyx
3. Jak przyjmować lek Orgovyx
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Orgovyx
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Orgovyx i w jakim celu się go stosuje

Lek Orgovyx zawiera substancję czynną relugoliks. Jest on stosowany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego (prostaty), którzy reagują na leczenie hormonalne.

Relugoliks działa poprzez blokowanie jednego z etapów procesu, który ma na celu sygnalizowanie jądrom, aby wytwarzaniały testosteron (męski hormon płciowy). Ponieważ testosteron może stymulować wzrost raka gruczołu krokowego, relugoliks zmniejsza jego poziom do bardzo niskiego i w ten sposób zapobiega wzrostowi i podziałowi komórek raka gruczołu krokowego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orgovyx

Kiedy nie przyjmować leku Orgovyx

- jeśli pacjent ma uczulenie na relugoliks lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Orgovyx należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta występują dowolne z następujących stanów:

- Zaburzenia układu krążenia, takie jak zaburzenia rytmu serca (arytmia). Po zastosowaniu leku Orgovyx ryzyko zaburzenia rytmu serca może być większe. Podczas leczenia lekiem Orgovyx lekarz może sprawdzać zawartość soli (elektrolitów) w organizmie pacjenta oraz elektryczną aktywność serca.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza w razie jakichkolwiek oznak lub objawów, takich jak zawroty głowy, omdlenia, uczucie kołatania lub szybkiego bicia serca (kołatanie serca) lub ból w klatce piersiowej. Mogą to być objawy poważnych zaburzeń rytmu serca.
- Choroba wątroby. Może być konieczne monitorowanie czynności wątroby. Nie badano stosowania leku Orgovyx u pacjentów z ciężką chorobą wątroby.
- Choroba nerek.
- Osteoporoza lub jakikolwiek stan wpływający na wytrzymałość kości. Zmniejszenie aktywności testosteronu może prowadzić do ścieńczania kości.
- Monitorowanie choroby za pomocą badania krwi w kierunku antygenu swoistego dla prostaty (PSA).

Dzieci i młodzież

Lek Orgovyx nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Orgovyx a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków sprzedawanych bez recepty.

Lek Orgovyx może zaburzać działanie niektórych leków stosowanych do leczenia zaburzeń rytmu serca (np. chinidyny, prokainamidu, amiodaronu i sotalolu) lub może zwiększać ryzyko takich zaburzeń po zastosowaniu wraz z niektórymi innymi lekami (np. metadonem stosowanym w celu łagodzenia bólu i jako część detoksykacji po uzależnieniu od narkotyków, antybiotykiem moksyfloksacyną, lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi do leczenia poważnych schorzeń psychicznych).

Inne leki mogą zaburzać wchłanianie relugoliksu, powodując albo zwiększenie jego stężenia we krwi, co może nasilać działania niepożądane, albo zmniejszenie jego stężenia we krwi, co może zmniejszać skuteczność leku Orgovyx. Do przykładów leków, które mogą zakłócać działanie leku Orgovyx, należą:

- niektóre leki stosowane w leczeniu **padaczki** (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital);

- niektóre leki stosowane w leczeniu **zakażeń bakteryjnych** (np. ryfampicyna, azytromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, gentamycyna, tetracyklina);
- niektóre leki stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych** (np. ketokonazol, itrakonazol);
- niektóre leki stosowane w leczeniu **raka gruczołu krokowego** (np. apalutamid);
- leki ziołowe zawierające **ziele dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum*);
- niektóre leki stosowane w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi** (np. karwedilol, werapamil);
- niektóre leki stosowane w leczeniu **arytmii** (np. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidyna);
- niektóre leki stosowane w leczeniu **dławicy piersiowej** (np. ranolazyna);
- niektóre leki stosowane jako **środki immunosupresyjne** (np. cyklosporyna);
- niektóre leki stosowane w leczeniu **zakażeń wirusem HIV** (np. rytonawir [lub skojarzenia zawierające rytonawir], efawirenz);
- niektóre leki stosowane w leczeniu **zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C** (np. telaprewir).

Dlatego lekarz może zmienić leki, zmienić czas przyjmowania niektórych leków, zmienić dawkę leków lub zwiększyć dawkę leku Orgovyx.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Orgovyx jest przeznaczony do stosowania u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego. Ten lek może mieć wpływ na płodność mężczyzn.
Ten lek nie jest wskazany u kobiet, które mogą zajść w ciążę. Nie stosuje się go u kobiet w ciąży, kobiet, które mogą być w ciąży, lub karmiących piersią.

- Informacje przeznaczone dla mężczyzn:
    - Jeśli pacjent uprawia seks z kobietą, która może zajść w ciążę, należy stosować prezerwatywę i inną skuteczną metodę zapobiegania ciąży stosowaną przez partnerkę, w trakcie leczenia tym lekiem i przez 2 tygodnie po jego zakończeniu, w celu zapobiegania ciąży.
    - Jeśli pacjent uprawia seks z kobietą będącą w ciąży, powinien stosować prezerwatywę w celu ochrony nienarodzonego dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Zmęczenie stanowi bardzo często występujące działania niepożądane, a zawroty głowy stanowią często występujące działania niepożądane, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Te działania niepożądane mogą wynikać z leczenia lub wpływu choroby podstawowej.

Lek Orgovyx zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce powlekanej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Orgovyx

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka:
- trzy tabletki w pierwszym dniu leczenia.
- następnie jedna tabletka raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia.

Lekarz może w razie potrzeby zmienić dawkowanie.

Tabletkę należy połknąć w całości. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku, popijając niewielką ilością płynu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Orgovyx
Nie zgłaszano przypadków poważnego szkodliwego działania po jednorazowym przyjęciu kilku dawek tego leku. W przypadku przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Orgovyx lub stwierdzenia, że tabletki zostały przyjęte przez dziecko, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem. Należy zabrać ze sobą lek i pokazać go lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Orgovyx
Jeśli pacjent przypomni sobie o pominięciu dawki mniej niż 12 godzin po ustalonej porze jej przyjmowania, należy przyjąć ją jak najszybciej, a następnie przyjmować kolejne tabletki leku w ustalony sposób w kolejnych dniach. W przypadku pominięcia dawki o więcej niż 12 godzin, nie należy jej przyjmować. Następnego dnia należy przyjąć w ustalony sposób kolejną dawkę.

Przerwanie przyjmowania leku Orgovyx
W razie zamiaru przerwania przyjmowania tego leku najpierw należy skonsultować się z lekarzem. Lekarz wyjaśni konsekwencje przerwania leczenia i omówi inne dostępne opcje.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne.
Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi:
- Szybki obrzęk twarzy, ust, warg, języka, gardła, brzucha lub rąk i nóg (obrzęk naczynioruchowy) (niezbyt często: może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób).

Następujące działania niepożądane były zgłaszane podczas stosowania leku Orgovyx i są wymienione poniżej zgodnie z częstością ich występowania.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- uderzenia gorąca,
- biegunka,
- zaparcia,
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):
- niewielka liczba krwinek czerwonych (anemia),
- powiększenie piersi u mężczyzn (ginekomastia),
- bezsenność,
- depresja,
- zawroty głowy,
- ból głowy,
- wysokie ciśnienie krwi,
- niestrawność w tym nudności,
- nasilone pocenie się,
- wysypka,
- zmniejszone zainteresowanie seksem,
- niemożność uzyskania lub utrzymania erekcji (zaburzenia erekcji),
- wzrost masy ciała,
- wzrost poziomów cukru we krwi,
- wzrost poziomów tłuszczu (triglicerydów) we krwi,
- wzrost poziomu cholesterolu we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):
- ścieńczenie kości (osteoporoza),
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych,
- pokrzywka.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób):
- atak serca.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- zmiany w elektrokardiogramie (wydłużenie odstępu QT).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Orgovyx

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku zewnętrznym i etykiecie butelki po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Orgovyx
- Substancją czynną leku jest relugoliks.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), karboksymetyloskrobia sodowa, hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E572), hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), wosk carnauba (E903).

Aby uzyskać więcej informacji, patrz „Orgovyx zawiera sód” w punkcie 2.

Jak wygląda lek Orgovyx i co zawiera opakowanie
Orgovyx, tabletki powlekane, to jasnoczerwone tabletki powlekane w kształcie migdała (11 mm [długość] x 8 mm [szerokość]) z oznaczeniem „R” na jednej stronie i „120” na drugiej stronie. Lek Orgovyx jest dostępny w białej butelce z tworzywa sztucznego zawierającej 30, 33, 90 lub 95 tabletek powlekanych w opakowaniach zawierajacych 30 tabletek powlekanych, 33 tabletki powlekane, 95 tabletek powlekanych oraz 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek powlekanych lub 1 butelka po 90 tabletek powlekanych). Każda butelka zawiera też środek osuszający pomagający zachować suchość leku (ochronić go przed wilgocią). Nie należy wyjmować środka osuszającego z butelki. Każda butelka jest zamknięta indukcyjnie uszczelnioną zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Lek Orgovyx dostępny jest również w blistrach Alu/Alu w opakowaniach zawierających 30 tabletek powlekanych oraz 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

Wytwórca
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polska

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holandia

W celu uzyskania informacji na temat tego leku należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Aneks IV

Wnioski naukowe oraz podstawy zmiany warunków dopuszczenia do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących relugoliksu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących karmienia piersią pochodzących z badań klinicznych i piśmiennictwa PRAC uważa, że wydzielanie relugoliksu do mleka ludzkiego zostało obecnie potwierdzone. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających relugoliks należy odpowiednio zmienić.

W świetle dostępnych danych dotyczących zaburzeń erekcji pochodzących z badań klinicznych, piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, obejmujących w niektórych przypadkach ścisły związek czasowy, dodatni skutek odstawienia i (lub) ponownego podania leku oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, PRAC uważa, że związek przyczynowy między relugoliksem a zaburzeniami erekcji jest co najmniej uzasadnioną możliwością. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających relugoliks należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących relugoliksu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego jako substancję czynną relugoliks pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.