

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Orgovyx 120 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg relugolixu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetločervená filmom obalená tableta mandľového tvaru (11 mm [dĺžka] × 8 mm [šírka]) s „R“ na jednej strane a „120“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Orgovyx je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Orgovyx majú iniciovať a sledovať špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty.

Dávkovanie

Liečba liekom Orgovyx sa má začať začiatkovou 360 mg dávkou (tri tablety) v prvý deň, po ktorej nasleduje 120 mg dávka (jedna tableta) jedenkrát denne približne v rovnakom čase každý deň.

Keďže relugolix neindukuje zvýšenie koncentrácií testosterónu, nie je potrebné na začiatku liečby ako ochranu pred zvýšením pridávať antiandrogén.

Úprava dávky na použitie s inhibítormi P-gp

Súbežné podávanie lieku Orgovyx s perorálnymi inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp) sa neodporúča. Ak je súbežné podávanie nutné, najskôr sa má užiť Orgovyx a medzi jednotlivými dávkami má byť aspoň 6 hodín (pozri časť 4.5). Ak je potrebná krátkodobá liečba inhibítorom P-gp, liečba liekom Orgovyx sa môže prerušiť až na 2 týždne.

Úprava dávky na použitie s kombinovaným induktorom P-gp a silným induktorom CYP3A
Súbežné podávanie lieku Orgovyx s kombinovaným induktorom P-gp a silným induktorom cytochrómu P450 (CYP) 3A sa neodporúča. Ak je súbežné podávanie nutné, dávka lieku Orgovyx sa musí zvýšiť na 240 mg raz za deň. Po vysadení kombinovaného induktora P-gp a silného induktora CYP3A sa musí obnoviť odporúčaná dávka 120 mg lieku Orgovyx jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Vynechané dávky

Ak sa vynechá dávka, Orgovyx sa musí užiť hneď, ako si pacient spomenie. Ak od vynechania dávky uplynulo viac ako 12 hodín, vynechaná dávka sa nesmie užiť a nasledujúci deň sa má pokračovať v pravidelnom dávkovaní.

Ak sa liečba liekom Orgovyx preruší na viac ako 7 dní, Orgovyx sa musí znovu začať podávať začiatočnou 360 mg dávkou v prvý deň, po ktorej nasleduje 120 mg dávka jedenkrát denne.

Osobitné populácie

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné byť opatrný (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie lieku Orgovyx u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pri indikácii liečby pokročilého hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Orgovyx možno užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa v prípade potreby zapíjajú trochu tekutiny a majú sa prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinok na predĺženie QT/QTc intervalu

Androgén-deprivačná liečba môže predĺžiť QT interval.

U pacientov s anamnézou alebo rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu a u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári pred začatím liečby liekom Orgovyx posúdiť pomer prínosu a rizika vrátane potenciálu pre Torsade de pointes.

Podrobná štúdia QT/QTc ukázala, že neexistuje žiadny inherentný účinok relugolixu na predĺženie QTc intervalu (pozri časť 4.8).

Srdcovo-cievne ochorenie

Srdcovo-cievne ochorenie, ako je infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda, bolo hlásené v lekárskej literatúre u pacientov s androgén-deprivačnou liečbou. Preto treba brať do úvahy všetky kardiovaskulárne rizikové faktory.

Zmeny hustoty kostí

Dlhodobá supresia testosterónu u mužov, ktorí podstúpili orchiektómiu alebo ktorí boli liečení agonistom receptora GnRH alebo antagonistom GnRH, je spojená so zníženou hustotou kostí. Znížená hustota kostí u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi môže viesť k osteoporóze a zvýšenému riziku zlomenín kostí.

Porucha funkcie pečene

Pacienti so známym ochorením pečene alebo podozrením na ochorenie pečene neboli zaradení do dlhodobých klinických štúdií s relugolixom. Pozorovalo sa mierne, prechodné zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ktoré však nebolo sprevádzané zvýšením bilirubínu ani spojené s klinickými príznakmi (pozri časť 4.8). Počas liečby sa odporúča sledovanie funkcie pečene u pacientov so známym alebo suspektným ochorením pečene. Farmakokinetika relugolixu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nebola hodnotená (pozri časť 5.2).

Ťažká porucha funkcie obličiek

Expozícia relugolixu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa môže zvýšiť až dvojnásobne (pozri časť 5.2). Pretože nižšia dávka relugolixu nie je dostupná, u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je pri podávaní 120 mg dávky relugolixu jedenkrát denne potrebná opatrnosť. Množstvo relugolixu odstráneného hemodialýzou nie je známe.

Monitorovanie prostatického špecifického antigénu (PSA)

Účinok lieku Orgovyx sa má monitorovať podľa klinických parametrov a hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Možný účinok iných liekov na expozíciu relugolixu

Klinické interakčné štúdie s inhibítormi P-gp (erytromycín a azitromycín) a kombinovaným induktorom P-gp a silným induktorom CYP3A4 (rifampicín) preukázali vplyv na expozíciu relugolixu v klinicky významnej miere. Vplyv súbežného podávania na expozíciu relugolixu a súvisiace odporúčania pre dávkovanie sú zhrnuté v tabuľke 1. Tento zoznam zahŕňa aj očakávaný vplyv a odporúčania pri súbežnom podávaní s inými potenciálne interagujúcimi liekmi.

P-gp inhibítory

Súbežné podávanie lieku Orgovyx a perorálnych inhibítorov P-gp sa neodporúča. Relugolix je substrát P-gp (pozri časť 5.2).

Ak je súbežné podávanie s perorálnymi inhibítormi P-gp raz alebo dvakrát denne nutné, najskôr by sa mal užiť liek Orgovyx, potom po 6 hodinách orálny inhibítor P-gp a pacienti by sa mali častejšie

monitorovať, či sa u nich neprejavujú nežiaduce reakcie. Alternatívne môže byť liečba liekom Orgovyx prerušená až na 2 týždne na krátkodobú liečbu inhibítorom P-gp (napr. pri určitých makrolidových antibiotikách). Ak sa liečba liekom Orgovyx preruší na viac ako 7 dní, pokračujte v podávaní lieku Orgovyx so začiatočnou 360 mg dávkou v prvý deň, po ktorej nasleduje 120 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Kombinované induktory P-gp a silné induktory CYP3A

Súbežné podávanie lieku Orgovyx s kombinovanými induktormi P-gp a silnými induktormi CYP3A sa neodporúča.

Ak je súbežné podávanie nutné, je potrebné zvýšiť dávku lieku Orgovyx (pozri časť 4.2). Po vysadení kombinovaného induktora P-gp a silného induktora CYP3A je potrebné pokračovať v odporúčanej dávke lieku Orgovyx raz denne.

Iné lieky

Pri súbežnom podávaní relugolixu s liekmi znižujúcimi kyslosť sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike relugolixu.

Keďže liečba androgénovou depriváciou môže predĺžiť QT interval, súbežné užívanie lieku Orgovyx s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, alebo liekmi schopnými vyvolať Torsade de pointes, ako je trieda IA (napr. chinidín, dizopyramid) alebo trieda III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiarytmiká, metadón, moxifloxacín, antipsychotiká atď. treba starostlivo vyhodnotiť (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1. Účinok súbežne podávaných liekov na expozíciu relugolixu (C_{max} , AUC_{0-inf}) a odporúčania

Režim dávkovania interagujúcich liekov	Režim dávkovania relugolixu	Zmena AUC_{0-inf} relugolixu	Zmena C_{max} relugolixu	Odporúčania
Lieky, ktoré sú perorálnymi inhibítormi P-gp				
erytromycín 500 mg štyrikrát denne, viac dávok (P-gp a stredne silný inhibítor CYP3A4)	120 mg jednorazová dávka	3,5-násobne ↑	2,9-násobne ↑	Súbežné podávanie Orgovyxu s erytromycínom, azitromycínom a inými perorálnymi inhibítormi P-gp sa neodporúča. Ak je súbežné podávanie s perorálnymi inhibítormi P-gp raz alebo dvakrát denne nutné (napr. azitromycín), má sa najskôr užiť Orgovyx a medzi podaním inhibítora P-gp dodržať odstup najmenej 6 hodín. Pacientov je treba častejšie monitorovať kvôli nežiaducim reakciám.
azitromycín 500 mg jednorazová dávka (inhibítor P-gp)	120 mg jednorazová dávka	*1,5-násobne ↑	*1,6-násobne ↑	
azitromycín 500 mg jednorazová dávka, 6 hodín po podaní relugolixu (inhibítor P-gp)		1,4-násobne ↑	1,3-násobne ↑	

<p>Medzi ďalšie lieky, ktoré sú inhibítormi P-gp, (okrem iného) patria:</p> <p><u>Antiinfekčné lieky</u> azitromycín, erytromycín, klaritromycín, gentamicín, tetracyklín</p> <p><u>Antifungálne lieky</u> ketokonazol, itrakonazol</p> <p><u>Antihypertenzíva</u> karvedilol, verapamil</p> <p><u>Antiarytmiká</u> amiodarón, dronedarón, propafenón, chinidín</p> <p><u>Antianginózne lieky</u> ranolazín</p> <p><u>Imunosupresíva</u> cyklosporín</p> <p><u>Inhibítory HIV alebo HCV proteázy</u> ritonavir, telaprevir</p>	Liečebná dávka pre Orgovyx	Očakáva sa: ↑ Pozri tiež výsledky klinických štúdií s erytromycínom a azitromycínom (vyššie).	Očakáva sa: ↑ Pozri tiež výsledky klinických štúdií s erytromycínom a azitromycínom (vyššie).	
Lieky, ktoré sú inhibítormi CYP3A4				
vorikonazol 200 mg dvakrát denne, viac dávok (silný inhibítor CYP3A4)	120 mg jednorazová dávka	12 % ↑	18 % ↓	Pri súbežnom podávaní relugolixu a inhibítorov CYP3A4 bez inhibície P-gp sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky.
flukonazol 200 mg raz denne, viac dávok (stredne silný inhibítor CYP3A4)	40 mg jednorazová dávka	19 % ↑	44 % ↑	
atorvastatin 80 mg raz denne, viac dávok	40 mg jednorazová dávka	5 % ↓	22 % ↓	

(slabý inhibítor CYP3A4)				
Lieky, ktoré sú kombinovanými induktormi P-gp a silnými induktormi CYP3A4				
rifampicin 600 mg raz denne, viac dávok	40 mg jednorazová dávka	55 %↓	23 %↓	Súbežné podávanie Orgovyxu s rifampicínom a inými silnými induktormi CYP3A4 a P-gp sa neodporúča, pretože to môže znížiť AUC a C _{max} relugolixu, a preto to môže znížiť terapeutické účinky lieku Orgovyx.
Medzi lieky, ktoré sú kombinovanými induktormi P-gp a silnými induktormi CYP3A4, (okrem iného) patria: <u>Inhibítor androgénneho receptora</u> apalutamid <u>Antikonvulzíva</u> karbamazepín, fenytoín, fenobarbital <u>Antiinfekčné lieky</u> rifampicín, rifabutín <u>Liečivá rastlina</u> ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) <u>Inhibítory HIV alebo HCV proteázy</u> ritonavir <u>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy</u> efavirenz	Liečebná dávka pre Orgovyx	Očakáva sa: ↓ Pozri tiež výsledky klinických štúdií s erytromycínom a azitromycínom (vyššie).	Očakáva sa: ↓ Pozri tiež výsledky klinických štúdií s erytromycínom a azitromycínom (vyššie).	
Kombinácia s inými liekmi k liečbe pokročilého hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty				
abiraterón (nie je inhibítor/induktor CYP3A4 a/alebo P-gp)	Liečebná dávka pre Orgovyx	Očakáva sa: ↔	Očakáva sa: ↔	Abiraterón a docetaxel nie sú známe inhibítory/induktory enzýmov a transportérov, ktoré

docetaxel (nie je inhibítor/induktor CYP3A4 a/alebo P-gp)	Liečebná dávka pre Orgovyx	Očakáva sa: ↔	Očakáva sa: ↔	prispievajú k metabolizmu a transportu relugolixu. Neočakáva sa žiadna klinicky významná interakcia a nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Orgovyx.
darolutamid (slabý induktor CYP3A4)	Liečebná dávka pre Orgovyx	Očakáva sa: ↔	Očakáva sa: ↔	Darolutamid je slabým induktorom CYP3A4. Neočakáva sa však, že by bol potenciálny pokles expozície klinicky významný. Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Orgovyx.
enzalutamid (silný induktor CYP3A4 a inhibítor P-gp)	Liečebná dávka pre Orgovyx	Očakáva sa: ↔	Očakáva sa: ↔	Enzalutamid môže znížiť (indukcia CYP3A4) a/alebo zvýšiť (inhibícia P-gp) expozíciu relugolixu. Na základe obmedzených údajov (n = 20) u mužov, ktorí v štúdií fázy 3 dostávali súbežne 120 mg dávku relugolixu a 80 až 160 mg dávky enzalutamidu až 266 dní, sa najnižšie koncentrácie relugolixu v plazme z klinického hľadiska významne nezmenili po pridaní enzalutamidu k monoterapii relugolixom. Preto sa počas súbežného podávania relugolixu a enzalutamidu neodporúča žiadna úprava dávky.
apalutamid (induktor P-gp a silný induktor CYP3A4)	Liečebná dávka pre Orgovyx	Očakáva sa: ↓	Očakáva sa: ↓	Súbežné podávanie lieku Orgovyx s apalutamidom sa neodporúča, pretože apalutamid je

				<p>kombinovaný induktor P-gp a silný induktor CYP3A4.</p> <p>V klinickej štúdií viedli Orgovyx 120 raz denne (bez apalutamidu) a Orgovyx 240 raz denne (s apalutamidom 240 raz denne) k podobným hodnotám C_{trough}.</p> <p>Ak sa vyžaduje súbežné podávanie s apalutamidom, odporúča sa podanie zvýšenej dávky lieku Orgovyx (pozri časť 4.2)</p>
--	--	--	--	--

Skratky: **HIV**: vírus ľudskej imunodeficiencie, **HCV**: vírus hepatitídy C.

*: Pri súbežnom podávaní azitromycínu a relugolixu sa počas prvých 3 hodín po podaní dávky pozorovalo až 5-násobné zvýšenie expozície relugolixu v mediáne krivky koncentrácie v závislosti od času.

Po 6-hodinovom dávkovacom intervale bolo počas prvých 3 hodín po podaní dávky zvýšenie expozície relugolixu v mediáne krivky koncentrácie v závislosti od času maximálne 1,6-násobné.

Potenciál relugolixu ovplyvniť expozíciu inými liekmi

Relugolix je slabým induktorom metabolizmu sprostredkovaného CYP3A a inhibítorom BCRP a P-gp *in vitro*. Vplyv súbežného podávania relugolixu na expozíciu midazolamu, rosuvastatínu a dabigatranu a súvisiace odporúčania pre dávkovanie sú zhrnuté v tabuľke 2. Tento zoznam zahŕňa aj očakávaný potenciálny vplyv vzájomného pôsobenia relugolixu na iné lieky.

Štúdie in vitro

Enzýmy cytochrómu P450 (CYP): Relugolix nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4, ani nie je induktorom CYP1A2 alebo CYP2B6 v klinicky relevantných plazmatických koncentráciách.

Systémy transportérov: Relugolix nie je inhibítorom OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K ani BSEP v klinicky relevantných plazmatických koncentráciách.

Tabuľka 2. Účinok s úbežne podávaných liekov na expozíciu relugolixu (C_{max} , AUC_{0-inf}) a odporúčania

Režim dávkovania relugolixu	Režim dávkovania lieku	Zmena AUC_{0-inf} lieku	Zmena C_{max} lieku	Odporúčania
Lieky, ktoré sú substrátmi CYP3A				
120 mg raz denne, viac dávok	Midazolam 5 mg jednorazová dávka (citlivý substrát CYP3A)	22 % ↓	14 % ↓	Nie je potrebná žiadna úprava dávky midazolamu a iných substrátov CYP3A. Nepredpokladajú sa klinicky významné interakcie s inými substrátmi CYP3A ako midazolam. Ak dôjde k zníženiu terapeutických účinkov, lieky (napr. statíny) možno titrovať, aby sa dosiahlo požadovaných terapeutických účinkov.
Lieky, ktoré sú substrátmi BCRP				
120 mg raz denne, viac dávok	Rosuvastatín 10 mg jednorazová dávka (senzitívny substrát BCRP a OATP1B1)	27 % ↓	34 % ↓	Zníženie expozície rosuvastatínu sa nepovažuje za klinicky významné; rosuvastatín však možno titrovať, aby sa dosiahlo požadovaných terapeutických účinkov. Vplyv relugolixu na iné substráty BCRP sa nehodnotil a význam pre iné substráty BCRP nie je známy.
Lieky, ktoré sú substrátmi P-gp				

120 mg jednorazová dávka	Dabigatran exetilát 150 mg jednorazová dávka (substrát P-gp)	17 % ↑	18 % ↑	Zvýšenie expozície dabigatranu sa nepovažuje za klinicky významné. Preto sa neočakávajú klinicky významné účinky 120 mg dávky relugolixu na iné substráty P-gp. Vzhľadom na to, že nasycovacia dávka 360 mg relugolixu nebola testovaná, odporúča sa podávať nasycovacú dávku relugolixu a iné substráty P-gp samostatne.
Kombinácia s inými liekmi k liečbe pokročilého hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty				
Liečebná dávka pre Orgovyx	Abiraterón (substrát CYP3A4)	Očakáva sa: ↔	Očakáva sa: ↔	Neočakávajú sa žiadne klinicky významné zmeny expozície a nie je potrebná žiadna úprava dávky abiraterónu, enzalutamidu, apalutamidu, darolutamidu alebo docetaxelu, keď sa podávajú spolu s relugolixom.
Liečebná dávka pre Orgovyx	Docetaxel (substrát CYP3A)	Očakáva sa: ↔	Očakáva sa: ↔	
Liečebná dávka pre Orgovyx	Darolutamid (substrát CYP3A, P-gp a BCRP)	Očakáva sa: ↔	Očakáva sa: ↔	
Liečebná dávka pre Orgovyx	Enzalutamid (substrát CYP2C8 a CYP3A4)	Očakáva sa: ↔	Očakáva sa: ↔	
Liečebná dávka pre Orgovyx	Apalutamid (substrát CYP2C8 a CYP3A4)	Očakáva sa: ↔	Očakáva sa: ↔	

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tento liek nie je indikovaný ženám vo fertilnom veku. Nesmú ho používať ženy, ktoré sú alebo môžu byť tehotné ani dojčiace ženy (pozri časť 4.1).

Antikoncepcia

Nie je známe, či sa relugolix alebo jeho metabolity nachádzajú v sperme. Na základe zistení u zvierat a mechanizmu účinku, ak má pacient pohlavný styk so ženou vo fertílno m veku, počas liečby a 2 týždne po poslednej dávke lieku Orgovyx sa musí používať účinná antikoncepcia.

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o používaní relugolixu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali, že expozícia relugolixu na začiatku tehotenstva môže zvýšiť riziko straty tehotenstva na začiatku tehotenstva (pozri časť 5.3). Na základe farmakologických účinkov nemožno vylúčiť nepriaznivý vplyv na graviditu.

Dojčenie

Výsledky z neklinických štúdií naznačujú, že relugolix sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa prítomnosti relugolixu alebo jeho metabolitov v ľudskom mlieku alebo jeho účinku na dojčené dieťa. Účinok na dojčenie novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčený.

Fertilita

Na základe zistení u zvierat a mechanizmu účinku môže Orgovyx narušiť plodnosť u mužov s reprodukčným potenciálom (pozri časť 5.3).

4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Orgovyx nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Únava a závrat sú veľmi časté (únava) a časté (závrat) nežiaduce reakcie, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie počas liečby relugolixom sú fyziologické účinky supresie testosterónu vrátane návalov tepla (54 %), muskuloskeletálnej bolesti (30 %) a únavy (26 %). Medzi ďalšie veľmi časté nežiaduce reakcie patrí hnačka a zápcha (každé po 12 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 3 sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie hlásené v štúdiu HERO

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Anémia
Poruchy endokrinného systému	
Časté	Gynekomastia
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť
	Depresia
Poruchy nervového systému	

Časté	Závraty
	Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Infarkt myokardu
Neznáme	Predĺžený QT interval (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Návaly horúčavy
Časté	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Hnačka ^a
	Zápcha
Časté	Nevoľnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza
	Vyrážka
Menej časté	Urtikária
	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť ^b
Menej časté	Osteoporóza/osteopénia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté	Znížené libido
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Únava ^c
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Zvýšenie hmotnosti
	Zvýšená hladina glukózy ^d
	Zvýšené triglyceridy ^d
	Zvýšený cholesterol v krvi ^c
Menej časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza
	Zvýšená alanínaminotransferáza ^d

^a Zahŕňa hnačku a kolitídu

^b Zahŕňa artralgiu, bolesť chrbta, bolesť končatín, muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu, bolesť kostí, bolesť krku, artritídu, muskuloskeletálnu stuhnutosť, nekardiálnu bolesť na hrudníku, bolesť chrbtice a muskuloskeletálny diskomfort

^c Zahŕňa únavu a asténiu

^d Zvýšenie stupňa 3/4 zistené monitorovaním klinických laboratórných testov (pozri nižšie)

^e Nebolo zaznamenané žiadne zvýšenie cholesterolu > stupeň 2

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zmeny laboratórných parametrov

Zmeny laboratórných hodnôt pozorované počas až 1-ročnej liečby v štúdií fázy 3 (N = 622) boli v rovnakom rozsahu pre Orgovyx a agonistu GnRH (leuprorelín) použitého ako aktívny komparátor. Koncentrácie ALT a/alebo AST > 3-násobok hornej hranice normy (ULN) boli hlásené u 1,4 % pacientov s normálnymi hodnotami pred liečbou po liečbe liekom Orgovyx. Zvýšenie ALT na stupeň 3/4 sa pozorovalo u 0,3 % pacientov a AST na stupeň 3/4 u 0 % pacientov liečených liekom Orgovyx. Žiadne udalosti neboli spojené so zvýšeným bilirubínom.

Koncentrácia hemoglobínu klesla o 10 g/l počas 1 roka liečby. Výrazný pokles hemoglobínu (≤ 105 g/l) sa pozoroval u 4,8 % po liečbe liekom Orgovyx, s poklesom na stupeň 3/4 u 0,5 %. Hladina glukózy sa zvýšila na stupeň 3/4 u 2,9 % pozorovaných pacientov a triglyceridy sa zvýšili na stupeň 3/4 u 2,0 % pozorovaných pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Pri predávkovaní liekom Orgovyx nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa má podávanie lieku Orgovyx ukončiť a majú sa prijať všeobecné podporné opatrenia, kým sa akákoľvek klinická toxicita neznižuje alebo neustúpi, berúc do úvahy polčas 61,5 hodiny. Nežiaduce reakcie v prípade predávkovania ešte neboli pozorované. Predpokladá sa, že takéto reakcie budú pripomínať nežiaduce reakcie uvedené v časti 4.8. Nie je známe, či sa relugolix odstraňuje hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, iné antagonisty hormónov a príbuzné liečivá, ATC kód: L02BX04

Mechanizmus účinku

Relugolix je nepeptidový antagonist receptoru GnRH, ktorý sa kompetitívne viaže na receptory GnRH v prednej hypofýze, čím zabraňuje naviazaniu natívnych GnRH a signalizuje sekreciu luteinizačného hormónu (LH) a hormónu stimulujúceho folikuly (FSH). V dôsledku toho je znížená produkcia testosterónu zo semenníkov. U ľudí po začatí liečby liekom Orgovyx koncentrácie FSH a LH rýchlo klesajú a koncentrácie testosterónu sú stlačené pod fyziologické koncentrácie. Liečba nie je spojená s počiatočným zvýšením koncentrácií FSH a LH a následne testosterónu („potenciálne symptomatické vzplanutie“) pozorovaným po začatí liečby analógom GnRH. Po prerušení liečby sa koncentrácie hormónov hypofýzy a gonád vrátia na fyziologické koncentrácie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť lieku Orgovyx bola hodnotená v randomizovanej, otvorenej štúdií HERO u dospelých mužov s androgén-senzitívnym pokročilým karcinómom prostaty vyžadujúcim najmenej 1 rok androgén deprivačnej terapie, ktorí neboli kandidátmi na chirurgickú ani radiačnú terapiu s liečebným zámernom. Vhodní pacienti mali buď dôkaz biochemického (PSA) alebo klinického relapsu po lokálnej primárnej intervencii s liečebným zámernom a neboli kandidátmi na záchrannú operáciu, mali novo diagnostikované metastatické ochorenie citlivé na androgén alebo pokročilé lokalizované ochorenie, ktoré sa nedá vyliečiť primárnym zásahom prostredníctvom operácie alebo ožarovania. Vhodní pacienti museli mať výsledný stav podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 alebo 1. Pacientom s progresiou ochorenia počas liečebného obdobia sa odporúčalo, aby zostali v štúdií, a ak to bolo indikované, mohli absolvovať rádioterapiu podľa predpisu skúšajúceho. Ak sa hladiny PSA zvýšili, pacientom bolo umožnené užívať enzalutamid po potvrdení progresie PSA alebo docetaxel počas štúdie.

Primárnym meradlom výsledku účinnosti bola miera lekárskej kastrácie definovaná ako dosiahnutie a udržanie dennej supresie testosterónu v sére na kastročných hladinách (< 50 ng/dl) 29 dní až 48 týždňov liečby a navyše sa hodnotila noninferiorita relugolixu v porovnaní s leuprorelínom (pozri tabuľku 4). Ďalšie kľúčové sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali mieru kastrácie na 4. a 15. deň, mieru kastrácie s testosterónom < 20 ng/dl na 15. deň a mieru odpovede PSA v 15. deň (pozri tabuľku 5).

Celkovo bolo randomizovaných 934 pacientov, ktorí dostávali Orgovyx alebo leuprorelín v pomere 2:1 počas 48 týždňov:

- a) Orgovyx v nasycovacej dávke 360 mg v prvý deň, po ktorom nasledujú denné 120 mg dávky perorálne.
- b) Leuprorelín 22,5 mg injekcia (alebo 11,25 mg v Japonsku, Taiwane a Číne) subkutánne každé 3 mesiace.

Populácia (N = 930) v oboch liečebných skupinách mala priemerný vek 71 rokov (od 47 do 97 rokov). Etnická/rasová distribúcia bola nasledovná: 68 % bielej pleti, 21 % ázijského pôvodu, 4,9 % čiernej pleti a 5 % ostatní. Štádium ochorenia bolo rozdelené takto: 32 % metastázujúce (M1), 31 % lokálne pokročilé (T3/4 NX M0 alebo akékoľvek T N1 M0), 28 % lokalizované (T1 alebo T2 N0 M0) a 10 % neklasifikovateľné.

Primárne výsledky účinnosti lieku Orgovyx na leuprorelín na dosiahnutie a udržanie sérového testosterónu na kastročných hladinách ($T < 50$ ng/dl) sú uvedené v tabuľke 4 a na obrázku 1. Východiskové hladiny testosterónu a časový priebeh supresie testosterónu liekom Orgovyx a leuprorelínom počas 48-týždňového obdobia liečby sú znázornené na obrázku 2.

Tabuľka 4. Miera lekárskej kastrácie (koncentrácie testosterónu < 50 ng/dl) od 1. dňa 5. týždňa (29. deň) do 1. dňa 49. týždňa (337. deň) v štúdiu HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelín 22,5 alebo 11,25 mg^a
Počet liečených	622 ^b	308 ^b
Miera odpovede (95 % CI) ^c	96,7 % (94,9 %, 97,9 %)	88,8 % (84,6 %, 91,8 %)
Rozdiel od leuprorelínu (95 % CI)	7,9 % (4,1 %, 11,8 %) ^d hodnota $p < 0,0001$	

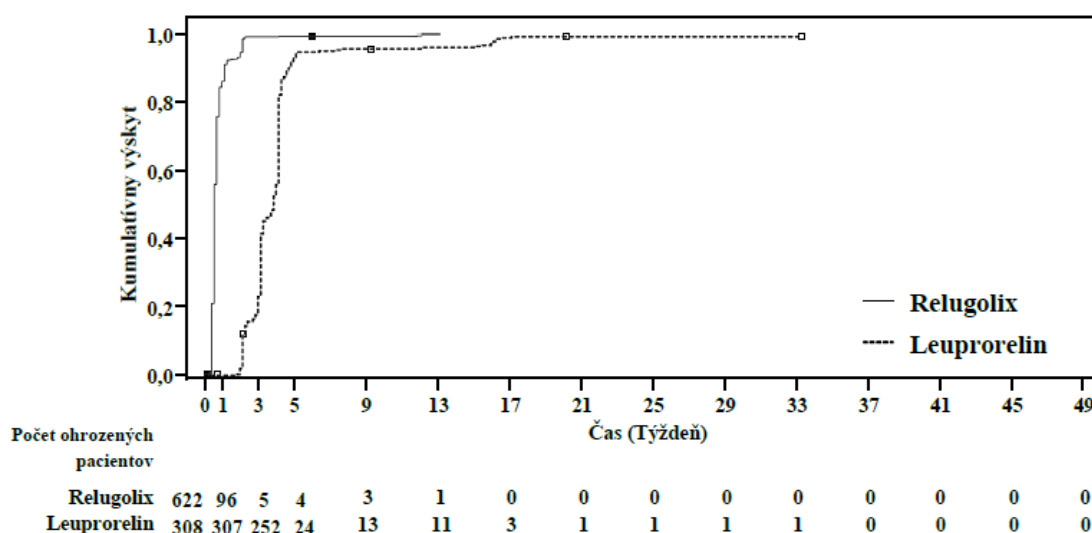
^a Dávka 22,5 mg v Európe a Severnej Amerike, dávka 11,25 mg v Ázii. Miera kastrácie podskupiny pacientov, ktorí dostávali 22,5 mg leuprorelínu (n = 264) predstavovala 88,0 % (95 % CI: 83,4 %, 91,4 %).

^b Dvaja pacienti v každej skupine nedostali skúšanú liečbu a neboli zahrnutí.

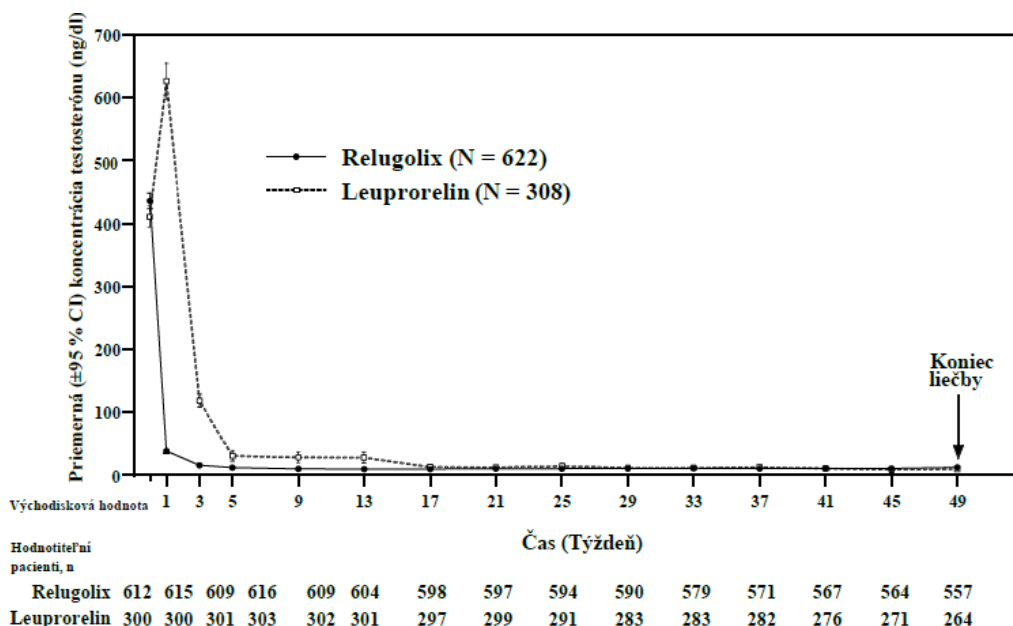
^c Odhady podľa Kaplan-Meiera v rámci skupiny.

^d Non-inferiorita bola testovaná s rezervou -10 %.

Obrázok 1: Kumulatívny výskyt koncentrácií testosterónu < 50 ng/dl v štúdiu HERO



Obrázok 2: Koncentrácie testosterónu od východiskovej hodnoty do 49. týždňa (priemer a 95 % CI) v štúdiu HERO



Súhrn výsledkov kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov je uvedený v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Súhrn kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov

Sekundárny ukazovateľ	Orgovyx (N = 622)	Leuprorelin (N = 308)	Hodnota p
Kumulatívna pravdepodobnosť potlačenia testosterónu na < 50 ng/dl pred podaním dávky v 4. deň	56,0	0,0	< 0,0001
Kumulatívna pravdepodobnosť potlačenia testosterónu na < 50 ng/dl pred podaním dávky v 15. deň	98,7	12,1	< 0,0001
Podiel pacientov s odpoveďou PSA v 15. deň s následným potvrdením v 29. deň	79,4	19,8	< 0,0001
Kumulatívna pravdepodobnosť potlačenia testosterónu na < 20 ng/dl pred podaním dávky na 15. deň	78,4	1,0	< 0,0001

Skratky: PSA = prostatický špecifický antigén.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Orgovyx vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe pokročilého hormonálne senzitivného karcinómu prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní jednorazovej nasycovacej 360 mg dávky bol priemer (\pm štandardná odchýlka [\pm SD]) AUC_{0-24} relugolixu 985 (\pm 742) ng.hr/ml a C_{max} relugolixu 215 (\pm 184) ng/ml. Po podaní 120 mg dávky raz denne boli priemerné hodnoty (\pm SD), C_{max} , C_{avg} (priemerná plazmatická koncentrácia počas 24-hodinového intervalu dávkovania) a C_{trough} relugolixu v rovnovážnom stave na úrovniach C_{max} 70 (\pm 65) ng/ml, C_{avg} 17,0 (\pm 7) ng/ml a C_{trough} 10,7 (\pm 4) ng/ml.

Akumulácia expozície relugolixu pri podaní 120 mg dávky relugolixu raz denne je približne 2-násobná. Po podávaní relugolixu jedenkrát denne po nasycovacej 360 mg dávke v prvý deň podávania sa rovnovážny stav relugolixu dosiahne do 7. dňa.

Absorpcia

Absorpcia relugolixu po perorálnom podaní je primárne sprostredkovaná črevným P-gp, pre ktorý je relugolix substrátom. Po perorálnom podaní sa relugolix rýchlo absorbuje, pričom kvantifikovateľnú koncentráciu dosiahne 0,5 hodiny po podaní dávky, po ktorej nasleduje jeden alebo viacero nasledujúcich absorpčných vrcholov. Medián (rozsah) času do C_{max} (t_{max}) relugolixu je 2,25 hodiny (0,5 až 5,0 hodín). Absolútna biologická dostupnosť relugolixu je 11,6 %.

Po podaní jednorazovej 120 mg dávky relugolixu po konzumácii vysoko kalorického jedla s vysokým obsahom tuku (približne 800 až 1 000 kalórií z toho 500 kalórií z tukov, 220 zo sacharidov a 124 z bielkovín) sa $AUC_{0-\infty}$ znížila o 19 % a C_{max} o 21 %. Pokusy expozície relugolixu s jedlom sa nepovažujú za klinicky významné, a preto sa Orgovyx môže podávať bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Relugolix sa na 68 až 71 % viaže na plazmatické bielkoviny, predovšetkým na albumín a v menšej miere na α_1 -kyslý glykoproteín. Priemerný pomer krvi k plazme je 0,78. Na základe zdanlivého distribučného objemu (V_z) sa relugolix široko distribuuje do tkanív. Odhadovaný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je 3 900 l.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* naznačujú, že primárne enzýmy CYP prispievajúce k celkovému oxidačnému metabolizmu relugolixu v pečeni boli CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) s oxidačnými metabolitmi, metabolitom-A a metabolitom-B, tvorenými CYP3A4/5 a CYP2C8.

Eliminácia

Po vstrebaní sa približne 19 % relugolixu vylúči ako nezmenená účinná látka močom a približne 80 % sa vylúči viacerými biotransformačnými cestami, vrátane CYP3A a CYP2C8 a mnohými ďalšími vedľajšími metabolickými cestami, s malým príspevkom biliárnej sekrécie nezmeneného lieku a/alebo metabolitov. Približne 38 % podanej dávky sa vylúči vo forme metabolitov (iných ako metabolit-C) stolicou a močom. Metabolit-C, ktorý je tvorený črevnou mikroflórou, je primárnym metabolitom v stolici (51 %) a ďalej odráža neabsorbované liečivo.

Linearita/nelinearita

Relugolix je spojený s väčším než dávkovo úmerným zvýšením expozície pri dávkach nižších ako približne 80 mg, čo je v súlade so saturáciou črevného P-gp závislou od dávky a zodpovedajúcim klesajúcim príspevkom črevného výtoku P-gp k perorálnej biologickej dostupnosti relugolixu pri zvyšovaní dávky. Po saturácii črevného P-gp je väčšia časť absorpcie relugolixu riadená pasívnou difúziou a expozícia relugolixu sa zvyšuje úmerne s dávkou v rozmedzí dávok 80 až 360 mg. Nasýtenie črevného P-gp vyššími dávkami relugolixu sa prejavuje zvýšením expozície relugolixu závislým od dávky spojeným serytromycínom, silným inhibítorom P-gp (a stredne silným inhibítorom CYP3A), kde zvýšenie expozície bolo menšie pre 120 mg dávku v porovnaní s nižšími dávkami relugolixu (20 alebo 40 mg) (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Populačné analýzy PK (PopPK) a PopPK/PD naznačujú, že neexistujú žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii koncentrácií relugolixu alebo testosterónu na základe veku, rasy alebo etnickej príslušnosti, telesnej veľkosti (telesnej hmotnosti alebo indexu telesnej hmotnosti) alebo štádia rakoviny.

Porucha funkcie obličiek

Na základe štúdií zameraných na poruchy funkcie obličiek s užívaním 40 mg dávok relugolixu sa expozícia relugolixu (AUC_{0-t}) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek zvýšila 1,5-násobne a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek až 2-násobne, v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Zvýšenie u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nepovažuje za klinicky významné. Pokiaľ ide o pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pri podávaní 120 mg dávky relugolixu jedenkrát denne je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Účinnok poruchy funkcie obličiek v konečnom štádiu s hemodialýzou alebo bez nej na farmakokinetiku relugolixu sa nehodnotil. Množstvo relugolixu odstránené hemodialýzou nie je známe.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej 40 mg dávky relugolixu pacientom s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa celková expozícia relugolixu ($AUC_{0-\infty}$) znížila o 31 % alebo bola porovnateľná v porovnaní s jedincami s normálne fungujúcou pečeňou. Priemerný polčas rozpadu relugolixu u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a u zdravých kontrolných jedincov bol porovnateľný.

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky Orgovyxu (pozri časť 4.2). Účinky ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku relugolixu sa nehodnotili.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčných štúdiách farmakologickej bezpečnosti, toxicity pri opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu nepreukazujú žiadne zvláštne riziká pre ľudí, okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie.

U samcov myší s knock-in ľudským GnRH-receptorom znížilo perorálne podanie relugolixu hmotnosť prostaty a semenných vačkov v dávkach ≥ 3 mg/kg dvakrát denne po dobu 28 dní. Účinky relugolixu boli reverzibilné, s výnimkou hmotnosti semenníkov, ktorá sa úplne nezotavila do 28 dní po vysadení lieku. Tieto účinky u samcov myší typu knock-in sú pravdepodobne spojené s farmakodynamikou relugolixu, avšak význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. V 39-týždňovej štúdií toxicity po opakovanom podávaní u opíc sa nezistili žiadne významné účinky na samčie reprodukčné orgány pri perorálnych dávkach relugolixu až do 50 mg/kg/deň (približne 36-násobok expozície u ľudí pri odporúčanej dávke 120 mg denne na základe AUC). Relugolix (dávky ≥ 1 mg/kg) potláčal koncentrácie LH u kastrovaných samcov opíc cynomolgus. Supresívny účinok relugolixu na LH a pohlavné hormóny sa však nehodnotil v 39-týždňovej štúdií toxicity u intaktných opíc. Význam nedostatku účinku na reprodukčné orgány u intaktných opíciach samcov pre ľudí teda nie je známy.

U gravidných králikov, ktorým sa počas obdobia organogenézy perorálne podával relugolix, boli pozorované spontánne potraty a celková strata schopnosti vrhať mláďatá pri hladinách expozície (AUC) nižších ako sú tie, ktoré sa dosiahli pri odporúčanej dávke 120 mg/deň pre človeka. U potkanov sa nepozorovali žiadne účinky na embryofetálny vývoj, relugolix však významne neinteraguje s receptormi GnRH u tohto druhu.

U dojčiacich potkanov, ktorým bola podaná jednorazová perorálna dávka 30 mg/kg rádioaktívne označeného relugolixu 14. deň po pôrode, bol relugolix a/alebo jeho metabolity prítomný v mlieku v koncentráciách až 10-násobne vyšších ako v plazme 2 hodiny po znížení dávky na nízke hladiny do 48 hodín po podaní dávky. Väčšina rádioaktivity odvodenej od relugolixu v mlieku pozostávala z nezmeneného relugolixu.

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že relugolix môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
sodná soľ karboxymetylškrobu (E468)
hydroxypropylcelulóza (E463)
stearát horečnatý (E572)
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
karnaubský vosk (E903)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh a obsah balenia

Orgovyx filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaši. Každá fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) obsahuje 30 filmom obalených tabliet a vysúšadlo a je uzavretá indukčne uzavretým polypropylénovým (PP) viečkom chrániacim pred prístupom detí. Veľkosti balenia po 30 a 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1642/001
EU/1/22/1642/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. apríl 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Orgovyx 120 mg filmom obalené tablety
relugolix

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg relugolixu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehltajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1642/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/22/1642/002 90 filmom obalených tabliet (3 balenia po 30)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

orgovyx

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Orgovyx 120 mg filmom obalené tablety
relugolix

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg relugolixu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehltajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1642/00130 filmom obalených tabliet
EU/1/22/1642/002 90 filmom obalených tabliet (3 balenia po 30)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Orgovyx 120 mg filmom obalené tablety relugolix

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Orgovyx a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orgovyx
3. Ako užívať Orgovyx
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Orgovyx
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Orgovyx a na čo sa používa

Orgovyx obsahuje účinnú látku relugolix. Používa sa na liečbu dospelých pacientov s pokročilou rakovinou prostaty, ktorí reagujú na hormonálnu liečbu.

Relugolix funguje tak, že blokuje krok v procese, ktorý signalizuje, aby semenníky produkovali testosterón (mužský pohlavný hormón). Keďže testosterón môže stimulovať rast rakoviny prostaty, relugolix jeho znížením na veľmi nízke hladiny zabraňuje rastu a deleniu buniek rakoviny prostaty.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orgovyx

Neužívajte Orgovyx

- ak ste alergický na relugolix alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Orgovyx, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak máte niektorý z nasledujúcich stavov:

- Problémy s cirkuláciou krvi cez srdce, ako sú problémy so srdcovým rytmom (arytmia). Pri užívaní lieku Orgovyx sa môže zvýšiť riziko problémov so srdcovým rytmom. Lekár môže počas liečby liekom Orgovyx kontrolovať vaše telesné soli (elektrolyty) a elektrickú aktivitu vášho srdca.
- Okamžite svojho lekára informujte, ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky ako sú závraty, mdloby, pocit búšenia srdca alebo búšenie srdca (palpitácie) alebo bolesť na hrudníku. Môže ísť o príznaky vážnych porúch srdcového rytmu.
- Ochorenie pečene. Možno bude potrebné sledovať funkciu pečene. Užívanie lieku Orgovyx sa neskúmalo u pacientov so závažným ochorením pečene.

- Ochorenie obličiek.
- Osteoporóza alebo akýkoľvek stav, ktorý ovplyvňuje pevnosť vašich kostí. Znížená hladina testosterónu môže viesť k rednutiu kostí.
- Sledovanie vášho ochorenia krvným testom na prostatický špecifický antigén (PSA).

De ti a dospievajúci

Orgovyx nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Orgovyx

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Orgovyx môže interferovať s niektorými liekmi používanými na liečbu problémov so srdcovým rytmom (napr. chinidín, prokaínamid, amiodarón a sotalol) alebo môže zvýšiť riziko problémov so srdcovým rytmom pri užívaní s niektorými inými liekmi (napr. metadón [ktorý sa používa na úľavu od bolesti a ako súčasť detoxikácie pri drogovej závislosti], moxifloxacín [antibiotikum], antipsychotiká používané pri závažných duševných ochoreniach).

Iné lieky môžu interferovať s absorpciou relugolixu, čo má za následok buď zvýšenie hladín v krvi a následné zintenzívnenie vedľajších účinkov, alebo zníženie hladín v krvi, ktoré môže znížiť účinnosť lieku Orgovyx. Príklady liekov, ktoré môžu interferovať s liekom Orgovyx, zahŕňajú:

- Niektoré lieky používané na liečbu **epilepsie** (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital).
- Niektoré lieky používané na liečbu **bakteriálnych infekcií** (napr. rifampicín, azitromycín, erytromycín, klaritromycín, gentamicín, tetracyklín).
- Niektoré lieky používané na liečbu **plesňových infekcií** (napr. ketokonazol, itrakonazol).
- Niektoré lieky používané na liečbu **rakoviny prostaty** (napr. apalutamid).
- Bylinné prípravky obsahujúce **Pubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*).
- Niektoré lieky používané na liečbu **vysokého krvného tlaku** (napr. karvedilol, verapamil).
- Niektoré lieky používané na liečbu **arytmií** (napr. amiodarón, dronedarón, propafenón, chinidín).
- Niektoré lieky používané na liečbu **angíny** (napr. ranolazín).
- Niektoré lieky používané ako **imunosupresíva** (napr. cyklosporín).
- Niektoré lieky používané na liečbu **infekcií HIV** (napr. ritonavir [alebo kombinácie obsahujúce ritonavir], efavirenz).
- Niektoré lieky používané na liečbu **hepatitídy C** (napr. telaprevir).

Váš lekár vám preto môže zmeniť lieky, zmeniť čas užívania určitých liekov, dávky liekov alebo zvýšiť dávku lieku Orgovyx.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Orgovyx je určený pre mužov s rakovinou prostaty. Tento liek môže mať vplyv na mužskú plodnosť. Tento liek nie je indikovaný ženám, ktoré môžu otehotnieť. Nepoužíva sa u žien, ktoré sú alebo môžu byť tehotné alebo dojčia.

- Informácie pre mužov:
 - Ak máte pohlavný styk so ženou, ktorá môže otehotnieť, používajte počas liečby a 2 týždne po liečbe týmto liekom kondóm a inú účinnú metódu antikoncepcie na strane partnerky, aby ste zabránili otehotneniu.
 - Ak máte pohlavný styk s tehotnou ženou, na ochranu nenarodeného dieťaťa používajte kondóm.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Únava a závraty sú veľmi časté (únava) a časté (závraty) vedľajšie účinky, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tieto vedľajšie účinky môžu byť spôsobené liečbou alebo účinkami vyplývajúcimi zo základného ochorenia.

Orgovyx obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Orgovyx

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

- V prvý deň liečby tri tablety.
- Potom jednu tabletu raz denne približne v rovnakom čase.

Lekár môže v prípade potreby vašu dávku zmeniť.

Prehltnite celé. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla s trochou tekutiny.

Ak užijete viac lieku Orgovyx, ako máte

Neboli hlásené žiadne závažné škodlivé účinky po užití niekoľkých dávok tohto lieku naraz. Ak ste užili priveľa tabliet lieku Orgovyx alebo ak zistíte, že nejaké užilo dieťa, čo najskôr sa poraďte so svojim lekárom. Liek ukážte lekárovi.

Ak zabudnete užiť Orgovyx

Ak si spomeniete, že ste vynechali dávku do 12 hodín po zvyčajnej dobe, kedy liek užívate, užite ho hneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v užívaní ďalších tabliet nasledujúci deň ako obvykle. Ak vynecháte dávku o viac ako 12 hodín, dávku neužívajte. Ďalšiu dávku vezmite nasledujúci deň ako obvykle.

Ak prestanete užívať Orgovyx

Ak chcete prestať užívať tento liek, poraďte sa najskôr so svojim lekárom. Lekár vám vysvetlí účinky ukončenia liečby a prediskutuje s vami ďalšie možnosti.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Vyhľadajte neodkladnú lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne:

- Rýchly opuch tváre, úst, pier, jazyka, hrdla, brucha alebo rúk a nôh (angioedém) (menej časté: môže sa vyskytovať u 1 zo 100 ľudí).

Pri užívaní lieku Orgovyx boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky, pričom sú nižšie uvedené podľa frekvencie ich výskytu.

Veľmi časté (môžu sa vyskytovať u viac ako 1 z 10 ľudí):

- návaly horúčavy
- hnačka
- zápcha
- bolesť svalov a kĺbov
- únava

Časté (môžu sa vyskytovať u 1 z 10 ľudí):

- nízky počet červených krviniek (anémia)
- zväčšenie prsníkov u mužov (gynekomastia)
- nespavosť
- depresia
- závraty
- bolesť hlavy
- vysoký krvný tlak
- podráždený žalúdok vrátane pocitu nevoľnosti
- zvýšené potenie
- vyrážka
- znížený záujem o sex
- zvýšená hmotnosť
- zvýšená hladina cukru v krvi
- zvýšená hladina tukov (triglyceridov) v krvi
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi

Menej časté (môžu sa vyskytovať u 1 zo 100 ľudí):

- rednutie kostí (osteoporóza)
- zvýšené pečeňové enzýmy
- žihľavka (urtikária)

Zriedkavé (môžu sa vyskytovať u 1 z 1 000 ľudí):

- infarkt

Neznáme (častosť výskytu sa z dostupných údajov nedá odhadnúť):

- zmeny na elektrokardiograme (predĺženie QT intervalu)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Orgovyx

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a štítku na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Orgovyx obsahuje

- Liečivo je relugolix.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), sodná soľ karboxymetylškrobu (E468), hydroxypropylcelulóza (E463), stearát horečnatý (E572), hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), karnaubský vosk (E903).

Ďalšie informácie nájdete v časti „Orgovyx obsahuje sodík“ v časti 2.

Ako Orgovyx vyzerá a obsah balenia

Orgovyx filmom obalené tablety sú svetločervené filmom obalené tablety mandľového tvaru (11 mm [dĺžka] × 8 mm [šírka]) s „R“ na jednej strane a „120“ na druhej strane. Orgovyx sa dodáva v plastovej bielej fľaši obsahujúcej 30 filmom obalených tabliet, v baleniach po 30 filmom obalených tabliet a 90 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 30 filmom obalených tabliet). Každá fľaša obsahuje aj vysúšadlo, ktoré pomáha udržať váš liek v suchu (chráni ho pred vlhkosťou). Vysúšadlo z fľaše nevyberajte. Každá fľaša je uzavretá indukčne uzavretým viečkom chrániacim pred prístupom detí. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.