

▼ 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 tabletką powlekana zawiera 120 mg relugoliku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnoczerwona tabletką 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 relugolik 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

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx z doustnymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, 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

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx ze środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym cytochrom P450 (CYP) 3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, 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 relugoliku 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 relugoliku nie włączano pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi 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 podejrzanymi schorzeniami wątroby. Nie oceniano farmakokinetyki relugoliku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

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

Inhibitory P-gp

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx i doustnych inhibitorów P-gp. Relugolik jest substratem P-gp (patrz punkt 5.2). Po jednoczesnym podawaniu dawki 120 mg relugoliku po podawaniu 4 razy na dobę przez 8 dni dawek 500 mg erytromycyny będącej inhibitorem P-gp i umiarkowanym inhibitorem CYP3A pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu (AUC) relugoliku zwiększyło się 3,5 raza, a jego maksymalne stężenie w osoczu (C_{max})

2,9 raza wskutek inhibicji jelitowej P-gp przez erytromycynę, co spowodowało wzrost biodostępności relugoliku podawanego doustnie. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Orgovyx z innymi doustnymi inhibitorami P-gp może także powodować zwiększenie wartości AUC i C_{max} relugoliku, a przez to zwiększać ryzyko działań niepożądanych powiązanych z produktem leczniczym Orgovyx. Do produktów leczniczych będących doustnymi inhibitorami P-gp należą określone leki przeciwwakcyjne (np. azytromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, gentamycyna, tetracyklina), leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), leki przeciwnadciśnieniowe (np. karwedilol, werapamil), leki przeciwartmienne (np. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidyna), leki przeciwdławicowe (np. ranolazyna), cyklosporyna, inhibitory proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. rytonawir, telaprewir).

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania tego produktu leczniczego z doustnymi inhibitorami P-gp stosowanymi raz lub dwa razy na dobę (np. azytromycyną), należy najpierw przyjmować produkt leczniczy Orgovyx, a doustny inhibitor P-gp podawać 6 godzin później, i 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 wznowiać 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

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx ze środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A. Przy jednoczesnym podaniu dawki 40 mg relugoliku po podawaniu raz na dobę przez 13 dni dawek 600 mg ryfampicyny będącej induktorem P-gp i silnym induktorem CYP3A wartości AUC i C_{max} relugoliku zmniejszyły się o odpowiednio 55% i 23% wskutek indukowania jelitowej P-gp (i CYP3A) przez ryfampicynę, co spowodowało zmniejszenie biodostępności relugoliku po podaniu doustnym. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Orgovyx z innymi środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A może także skutkować zmniejszeniem wartości AUC i C_{max} relugoliku, a zatem ograniczać działanie terapeutyczne produktu leczniczego Orgovyx. Do produktów leczniczych o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A4 należą inhibitor receptora androgenowego apalutamid, określone leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital), leki przeciwwakcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna), ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), inhibitory proteazy HIV lub HCV (np. rytonawir) oraz nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz).

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, 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 relugoliku jednocześnie podawanego z worykonazolem (silnym inhibitorem CYP3A; dawki 400 mg dwa razy na dobę pierwszego dnia, a następnie dawki 200 mg dwa razy na dobę przez 8 dni), atorwastatyną (dawki 80 mg raz na dobę przez 10 dni) lub lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu w żołądku. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetyki pojedynczej dawki 5 mg midazolamu (czułego substratu CYP3A) lub pojedynczej dawki 10 mg rozuwastatyny (substratu białka oporności raka piersi [BCRP]) przy ich jednoczesnym podawaniu z relugolikiem. Na podstawie ograniczonych danych (n = 20) uzyskanych u mężczyzn, którzy jednocześnie przyjmowali dawkę 120 mg relugoliku i dawki 80 do 160 mg enzalutamidu (inhibitor sygnalizacji receptora androgenowego, który jest silnym induktorem CYP3A i inhibitorem P-gp) przez okres do 266 dni, w warunkach badania fazy III minimalne stężenia relugoliku w osoczu i stężenia testosteronu w surowicy nie uległy zmianie w stopniu znaczącym klinicznie po dodaniu enzalutamidu do

relugoliku podawanego w monoterapii. Dlatego podczas leczenia skojarzonego można utrzymać taką samą dawkę relugoliku.

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 odstę QT lub z produktami leczniczymi, które mogą indukować częstoskurcz typu torsade de pointes, takimi jak przeciwaritmiczne produkty lecznicze klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne itp. (patrz punkt 4.4).

Możliwość wpływu relugoliku na ekspozycję na inne produkty lecznicze

Relugoliks jest słabym induktorem metabolizmu, w którym pośredniczy CYP3A. Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg midazolamu (czułego substratu CYP3A) po podawaniu dawek 120 mg produktu leczniczego Orgovyx raz na dobę aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} midazolamu spadły o odpowiednio 22% i 14%; wyników tych nie uznano za znaczące klinicznie. Nie oczekuje się klinicznie znaczącego wpływu na inne substraty CYP3A4, niemniej w razie zmniejszenia działania terapeutycznego można stopniowo dostosowywać dawki produktów leczniczych (np. statyn) w celu uzyskania pożądanego efektu leczniczego.

Relugoliks jest inhibitorem BCRP w warunkach *in vitro*. Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg rozuwastatyny (substratu BCRP i OATP1B1) po podawaniu dawek 120 mg relugoliku raz na dobę do osiągnięcia stanu stacjonarnego wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} rozuwastatyny spadły o odpowiednio 27% i 34%. Zmniejszenie ekspozycji na rozuwastatynę nie jest uznawane za klinicznie znaczące, niemniej można stopniowo dostosowywać dawkę rozuwastatyny w celu osiągnięcia pożądanego działania terapeutycznego. Nie oceniano wpływu relugoliku na inne substraty BCRP i nie jest znane jego znaczenie dla innych substratów BCRP.

Relugoliks jest inhibitorem P-gp w warunkach *in vitro*, co wskazuje na potencjalną, klinicznie znaczącą inhibicję P-gp przy stosowaniu dawki 120 mg relugoliku. Jednak siła inhibicji w warunkach *in vitro* jest mniejsza niż zaobserwowano dla BCRP, dlatego nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji z substratami P-gp. Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych nad interakcjami lekowymi z substratem P-gp.

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, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K i BSEP w stężeniach znaczących klinicznie w osoczu.

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 relugoliku u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że ekspozycja na relugolik 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

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że relugolik jest wydzielany do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Brak dostępnych danych dotyczących obecności relugoliku lub jego metabolitów w mleku ludzkim ani ich wpływu 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 obsługiwanie maszyn

Orgovyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zmęczenie i zawroty głowy są bardzo częstymi (zmęczenie) i częstymi (zawroty głowy) działaniami niepożądanymi, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 1 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ 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 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu HERO

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Niedokrwistość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Ginekomastia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsennaść
	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
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy ^b
Niezbędnie często	Osteoporoza/osteopenia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zmniejszenie popędu płciowego
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
Niezbędnie 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, zeszytywnienie 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. Znaczący 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 deprivacji 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 zachęceni 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 relugoliku nie były gorsze w porównaniu z leuproreliną (patrz Tabela 2). 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 3).

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:

- Produkt leczniczy Orgovyx w dawce nasycającej 360 mg w pierwszym dniu, a następnie doustne dawki 120 mg na dobę.
- Podskórne wstrzyknięcie 22,5 mg (lub 11,25 mg w Japonii, Tajwanie i Chinach) leuproreliny co 3 miesiące. Octan leuproreliny, 11,25 mg co 3 miesiące, to schemat dawkowania niezalecany w tym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej.

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 2 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 2. 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	

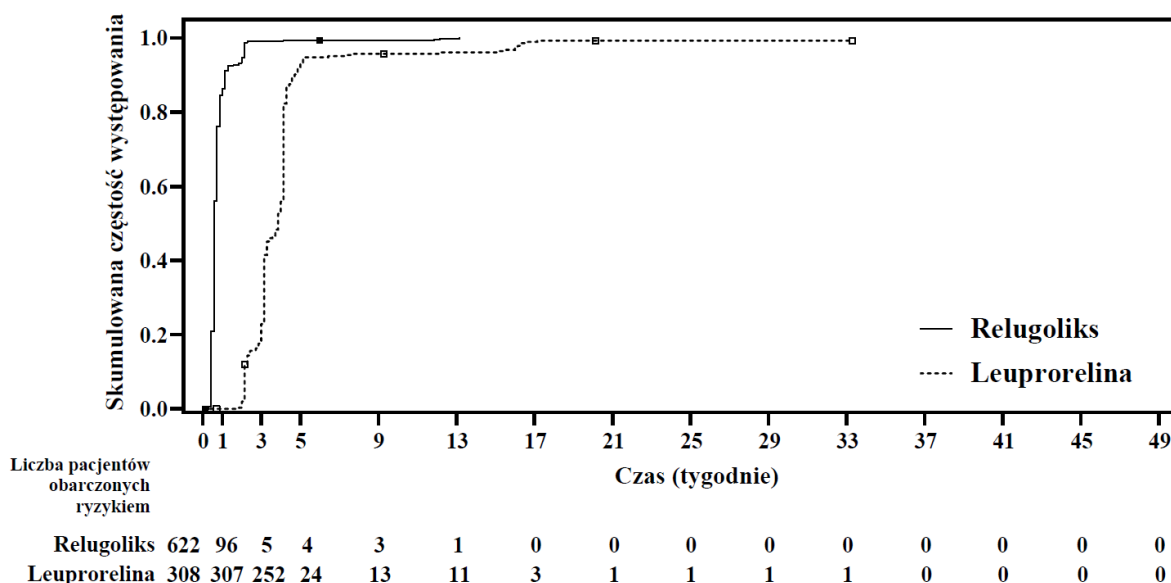
^a Dawka 22,5 mg podawana w Europie i Ameryce Północnej; dawka 11,25 mg podawana w Azji. Częstość kastracji w podgrupie pacjentów otrzymujących 22,5 mg leuproreliny (n = 264) wyniosła 88,0% (95% CI: 83,4%; 91,4%).

^b Dwóch pacjentów z każdej grupy nie otrzymało leczenia badanego i nie zostało uwzględnionych.

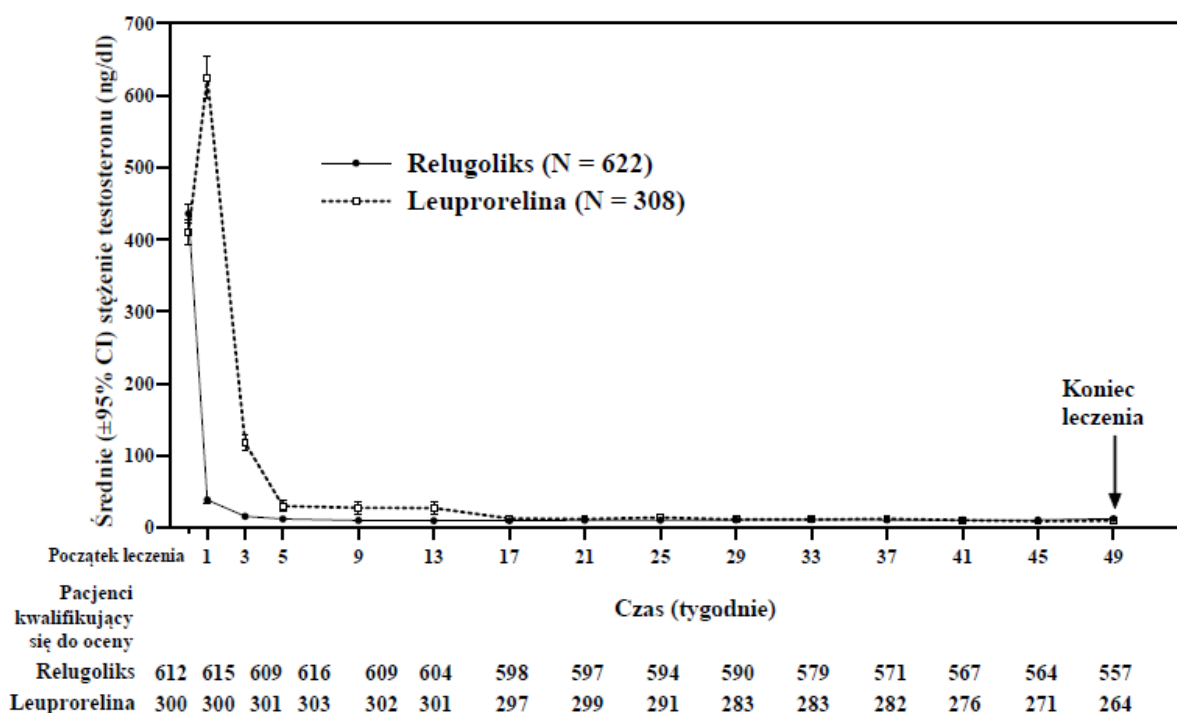
^c Estymaty Kaplana-Meiera wewnątrz grupy.

^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 3.

Tabela 3. 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 ($\pm$ odchylenia standardowe [$\pm$ SD]) wartości AUC_{0-24} i C_{max} relugoliku wyniosły odpowiednio 985 ($\pm$ 742) ng*h/mL i 215 ($\pm$ 184) ng/mL. Po podaniu dawki 120 mg raz na dobę średnie ($\pm$ SD), C_{max} , C_{avg} (średnie stężenie w osoczu w ciągu 24-godzinnej przerwy w dawkowaniu) i C_{trough} relugoliku w stanie stacjonarnym wyniosły odpowiednio 70 ($\pm$ 65) ng/mL, 17,0 ($\pm$ 7) ng/mL i 10,7 ($\pm$ 4) ng/mL.

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

Wchłanianie

We wchłanianiu relugoliku po podaniu doustnym pośredniczy głównie jelitowa P-gp, dla której relugolik jest substratem. Po podaniu doustnym relugolik 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}) relugoliku wynosi 2,25 h (0,5 do 5,0 h). Biodostępność bezwzględna relugoliku wynosi 11,6%.

Po podaniu pojedynczej dawki 120 mg relugoliku 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 relugolik przy podaniu pokarmu nie są uznawane za klinicznie znaczące, dlatego produkt leczniczy Orgovyx może być podawany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Relugolik 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 (V_z) wskazuje, że relugolik ulega szerokiej dystrybucji do tkanek. Szacunkowa objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 3 900 L.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że głównymi enzymami CYP uczestniczącymi w ogólnym oksydacyjnym metabolizmie relugoliku 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% relugoliku jest wydalone 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 wydalone 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.

Liniiowość lub nieliniiowość

Relugolik 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 relugoliku po podawaniu doustnym w miarę zwiększania dawki. Po wysyceniu jelitowej P-gp większy odsetek wchłaniania relugoliku odbywa się na zasadzie biernej dyfuzji, a ekspozycja na relugolik zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawkowania 80 do 360 mg. Wysycenie jelitowej P-gp za pomocą większych dawek relugoliku przejawia się przez związane z dawką wzrosty ekspozycji na relugolik 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 relugoliku (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 relugolik 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 relugoliku, ekspozycja na relugolik (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 relugoliku w dawce 120 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

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

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg relugoliku pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby całkowita ekspozycja na relugolik ($AUC_{0-\infty}$) 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 relugoliku.

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 relugoliku powodowało zmniejszenie masy gruczołu krokowego i pęcherzyka nasiennego przy dawkowaniu ≥ 3 mg/kg dwa razy na dobę przez 28 dni. Działania relugoliku 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 relugoliku, 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 relugoliku 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 krabozęrnego po kastracji; niemniej nie oceniano supresyjnego działania relugoliku 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 relugoliku 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 relugoliku.

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 (E468)
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

3 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 tabletek powlekanych i środek osuszający oraz jest zamykana indukcyjnie uszczelnioną zakrętką polipropylenową (PP) zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

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 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1642/001

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 <http://www.ema.europa.eu>.