

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orgovyx 120 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje relugolixum 120 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle červená potahovaná tableta ve tvaru mandle (11 mm [délka] × 8 mm [šířka]) s vyraženým „R“ na jedné straně a „120“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Orgovyx je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým hormon-senzitivním karcinomem prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Orgovyx má být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou karcinomu prostaty.

Dávkování

Léčba přípravkem Orgovyx má být zahájena první den nasycovací dávkou 360 mg (tři tablety), po které následuje dávka 120 mg (jedna tableta) užívaná jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Protože relugolix nevyvolává zvýšení koncentrací testosteronu, není nutné při zahájení léčby přidávat antiandrogen jako ochranu před nárazovým zvýšením.

Úprava dávky pro použití s inhibitory P-gp

Je nutné se vyhnout současnému podávání přípravku Orgovyx s perorálními inhibitory P-glykoproteinu (P-gp). Je-li souběžné podávání nevyhnutelné, má se přípravek Orgovyx užívat jako první a dávkování má být odděleno nejméně 6 hodinami (viz bod 4.5). Je-li nutná krátká léčba inhibitory P-gp, lze léčbu přípravkem Orgovyx přerušit na dobu až 2 týdnů.

Úprava dávky pro použití s kombinovanými induktory P-gp a silnými induktory CYP3A

Je nutné se vyhnout současnému podávání přípravku Orgovyx s kombinovanými induktory P-gp a silnými induktory cytochromu P450 (CYP) 3A. Je-li souběžné podávání nevyhnutelné, musí být dávka přípravku Orgovyx zvýšena na 240 mg jednou denně. Po vysazení kombinovaného induktoru P-gp a silného induktoru CYP3A je nutné obnovit podávání doporučené dávky 120 mg přípravku Orgovyx jednou denně (viz bod 4.5).

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, je nutné přípravek Orgovyx užít hned, jakmile si pacient vzpomene. Pokud byla dávka vynechána o více než 12 hodin, vynechaná dávka se nesmí užít a následující den má být obnoveno pravidelné dávkování.

Pokud je léčba přípravkem Orgovyx přerušena na dobu delší než 7 dní, musí být podávání přípravku Orgovyx znovu zahájeno nasycovací dávkou 360 mg první den a následně dávkou 120 mg jednou denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba dbát opatrnosti (viz body 4.4. a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz body 4.4. a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje relevantní použití přípravku Orgovyx v indikaci léčba pokročilého hormon-senzitivního karcinomu prostaty u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Orgovyx lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tablety se mají podle potřeby zapít trochou tekutiny a mají se polykat celé.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na prodloužení QT/QTc intervalu

Androgen-deprivační léčba může prodloužit QT interval.

U pacientů s anamnézou nebo rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu a u pacientů současně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodloužit QT interval (viz bod 4.5), mají lékaři před zahájením léčby přípravkem Orgovyx zvážit poměr přínosů a rizik včetně možnosti vzniku torsade de pointes.

Detailní hodnocení QT/QTc ukázalo, že relugolix nemá žádný intrinsický vliv na prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární onemocnění

V lékařské literatuře byla u pacientů s androgen-deprivační léčbou hlášena kardiovaskulární onemocnění, jako je infarkt myokardu a cévní mozková příhoda. Proto je třeba vzít v úvahu všechny kardiovaskulární rizikové faktory.

Změny kostní denzity

Dlouhodobá suprese testosteronu u mužů, kteří podstoupili orchiektomii nebo kteří byli léčeni agonistou receptoru GnRH nebo antagonistou GnRH, je spojena se sníženou denzitou kostí. Snížená kostní denzita může u pacientů s dalšími rizikovými faktory vést k osteoporóze a zvýšenému riziku zlomeniny kostí.

Porucha funkce jater

Pacienti se známou jaterní poruchou nebo podezřením na ni nebyli do dlouhodobých klinických hodnocení s relugolixem zařazeni. Bylo pozorováno mírné, přechodné zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), které však nebylo doprovázeno zvýšením bilirubinu ani nebylo spojeno s klinickými příznaky (viz bod 4.8). U pacientů se známou jaterní poruchou nebo podezřením na ni se během léčby doporučuje sledování funkce jater. Farmakokinetika relugolixu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena (viz bod 5.2).

Závažná porucha funkce ledvin

Expozice relugolixu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin může být až dvojnásobně zvýšená (viz bod 5.2). Protože nižší dávka relugolixu není k dispozici, je třeba dbát opatrnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin při podávání dávky 120 mg relugolixu jednou denně. Množství relugolixu odstraněné při hemodialýze není známé.

Monitorování prostatického specifického antigenu (PSA)

Účinek přípravku Orgovyx má být monitorován podle klinických parametrů a hladin prostatického specifického antigenu (PSA) v séru.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciál ovlivnění expozice relugolixu jinými léčivými přípravky

Inhibitory P-gp

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Orgovyx a perorálních inhibitorů P-gp. Relugolix je substrátem P-gp (viz bod 5.2). Při současném podání dávky 120 mg relugolixu po podávání dávek 500 mg erytromycinu, který je středně silným inhibitorem P-gp a středně silným inhibitorem CYP3A, čtyřikrát denně pod dobu 8 dnů, se plocha pod křivkou závislosti koncentrace v plazmě na čase (AUC) relugolixu zvýšila 3,5krát a maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) 2,9krát, a to v důsledku inhibice intestinálního P-gp erytromycinem, což vedlo ke zvýšení perorální biologické dostupnosti relugolixu.

Při současném podání 120mg dávky relugolixu a jedné 500mg dávky azithromycinu, slabého inhibitoru P-gp, se AUC a C_{max} relugolixu zvýšily 1,5násobně resp. 1,6násobně, i když v křivkách mediánu koncentrace-čas bylo pozorováno až 5násobné zvýšení expozice relugolixu 1-3 hodiny po podání. Když byla jednotlivá dávka azithromycinu podána 6 hodin po dávce 120 mg relugolixu, AUC a C_{max} relugolixu se zvýšily 1,4násobně resp. 1,3násobně (viz tabulka 1); zvýšení expozice relugolixu

v křivkách mediánu koncentrace-čas bylo maximálně 1,6násobné v časovém intervalu 1-3 hodiny po podání. Kvůli omezenému počtu subjektů (n=18) a vysoké variabilitě PK byly intervaly spolehlivosti kolem těchto zvýšení široké (pro AUC od 1,0 do 2,1násobku).

Současné podávání přípravku Orgovyx s jinými perorálními inhibitory P-gp může rovněž zvýšit AUC a C_{max} relugolixu, a může tak zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s přípravkem Orgovyx. Mezi léčivé přípravky, které jsou perorálními inhibitory P-gp, patří některá antiinfektiva (např. azithromycin, erythromycin, klaritromycin, gentamicin, tetracyklin), antimykotika (ketokonazol, itrakonazol), antihypertenziva (např. karvedilol, verapamil), antiarytmika (např. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidin), antianginózní látky (např. ranolazin), cyklosporin, inhibitory proteázy viru lidské imunodeficiencie (HIV) nebo viru hepatitidy C (HCV) (např. ritonavir, telaprevir).

Pokud je souběžné užívání s perorálními inhibitory P-gp jednou nebo dvakrát denně nevyhnutelné, je třeba užít nejdříve přípravek Orgovyx, 6 hodin poté užít perorální inhibitor P-gp, a častěji sledovat u pacientů nežádoucí účinky. Alternativně lze léčbu přípravkem Orgovyx přerušit na dobu až 2 týdnů, je-li nutná krátká léčba inhibitorem P-gp (např. u některých makrolidových antibiotik). Pokud je léčba přípravkem Orgovyx přerušena na dobu delší než 7 dní, pokračujte v opětovném podávání přípravku Orgovyx nasycovací dávkou 360 mg první den a následně 120 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Kombinované induktory P-gp a silné induktory CYP3A

Je nutné se vyhnout současnému podávání přípravku Orgovyx s kombinovanými induktory P-gp a silnými induktory CYP3A. Při současném podání dávky 40 mg relugolixu po podání dávek 600 mg rifampicinu, silného induktoru P-gp a CYP3A, jednou denně po dobu 13 dnů, byly hodnoty AUC relugolixu sníženy o 55 % a C_{max} o 23 %, a to v důsledku indukce intestinálního P-gp (a CYP3A) rifampicinem, což vedlo ke snížení perorální biologické dostupnosti relugolixu. Současné podávání přípravku Orgovyx s jinými kombinovanými induktory P-gp a silnými induktory CYP3A může rovněž snížit AUC a C_{max} relugolixu, a může tak snížit terapeutické účinky přípravku Orgovyx. Mezi léčivé přípravky, které jsou kombinovanými induktory P-gp a silnými induktory CYP3A, patří inhibitor androgenních receptorů apalutamid, některá antikonvulziva (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital), antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), inhibitory proteázy HIV nebo HCV (např. ritonavir) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz).

Pokud je souběžné podání nevyhnutelné, má se zvýšit dávka přípravku Orgovyx (viz bod 4.2). Po vysazení kombinovaného induktoru P-gp a silného induktoru CYP3A se má obnovit podávání doporučené dávky přípravku Orgovyx jednou denně.

Jiné léčivé přípravky

Při současném podávání relugolixu s vorikonazolem (silný inhibitor CYP3A; dávky 400 mg dvakrát denně první den a poté 200 mg dvakrát denně po dobu 8 dnů), atorvastatinem (dávky 80 mg jednou denně po dobu 10 dnů) nebo látkami snižujícími kyselost nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice relugolixu. Při současném podávání s relugolixem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice jednorázové dávky 5 mg midazolamu (citlivý substrát CYP3A) nebo jednorázové dávky 10 mg rosuvastatinu (substrát proteinu rezistence karcinomu prsu [BCRP]). Na základě omezených údajů (n = 20) u mužů, kteří v hodnocení fáze 3 dostávali současně dávku 120 mg relugolixu a dávky 80 až 160 mg enzalutamidu (inhibitor signalizace androgenních receptorů, který je silným induktorem CYP3A a inhibitorem P-gp) po dobu až 266 dnů, se nejnižší úroveň relugolixu v plazmě a koncentrace testosteronu v séru nezměnily klinicky významným způsobem po přidání enzalutamidu k monoterapii relugolixem. Proto lze během kombinované léčby zachovat stejnou dávku relugolixu.

Vzhledem k tomu, že androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval, je třeba pečlivě posoudit (viz bod 4.4) souběžné užívání přípravku Orgovyx s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, nebo s léčivými přípravky schopnými vyvolat torsade de pointes, jako jsou

antiarytmické léčivé přípravky třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika atd. (viz bod 4).

Účinek současně podávaných léčivých přípravků na expozici relugolixu z klinických studií a související doporučení pro dávkování jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1. Účinek současně podávaných léčivých přípravků na expozici relugolixu (C_{max} , AUC_{0-inf}) z klinických studií a doporučení

Dávkovací režim interagující léčivé látky	Dávkovací režim relugolixu	Změna AUC_{0-inf} u relugolixu	Změna C_{max} u relugolixu	Doporučení
erythromycin 500 mg QID, více dávek	120 mg v jedné dávce	3,5násobek ↑	2,9násobek ↑	Současné užívání přípravku Orgovyx s erythromycinem a jinými perorálními inhibitory P-gp se nedoporučuje. Pokud je nevyhnutelné současné užívání s perorálními inhibitory P-gp jednou nebo dvakrát denně (např. azithromycin), má se užívat nejprve Orgovyx a odděleně dávkovat inhibitor P-gp až za nejméně 6 hodin, a pacienty je třeba častěji sledovat kvůli nežádoucím účinkům.
azithromycin 500 mg jednorázová dávka	120 mg v jedné dávce	1,5násobek ↑	1,6násobek ↑	Pokud je nevyhnutelné současné užívání s perorálními inhibitory P-gp jednou nebo dvakrát denně (např. azithromycin), má se užívat nejprve Orgovyx a odděleně dávkovat inhibitor P-gp až zanejméně 6 hodin a pacienty je třeba častěji sledovat kvůli nežádoucím účinkům.
Azithromycin 500 mg jednorázová dávka 6 hodin po podání relugolixu		1,4násobek ↑	1,3násobek ↑	
vorikonazol 200 mg BID, více dávek	120 mg v jedné dávce	12% ↑	18% ↓	Při současném podávání relugolixu a inhibitorů CYP3A4 bez inhibice P-gp se nedoporučují žádné úpravy dávkování.

Flukonazol 200 mg QD, více dávek	40 mg v jedné dávce	19% ↑	44% ↑	
atorvastatin 80 mg QD, více dávek	40 mg v jedné dávce	5% ↓	22% ↓	
rifampicin 600 mg QD, více dávek	40 mg v jedné dávce	55% ↓	23% ↓	Současné podávání přípravku Orgovyx s rifampicinem a jinými silnými induktory CYP3A4 a/nebo P-gp se nedoporučuje.

Potenciál relugolixu ovlivnit expozici jiných léčivých přípravků

Relugolix je slabým induktorem metabolismu zprostředkovaného CYP3A. Po současném podání jednorázové dávky 5 mg midazolamu, citlivého substrátu CYP3A, následujícím po podávání 120 mg dávek přípravku Orgovyx jednou denně do ustáleného stavu se AUC_{0-inf} midazolamu snížila o 22 % a C_{max} o 14 %, což není považováno za klinicky významné. Klinicky významné účinky na jiné substráty CYP3A4 se neočekávají; pokud však dojde ke snížení terapeutických účinků, mohou být léčivé přípravky (např. statiny) titrovány tak, aby bylo dosaženo požadovaných terapeutických účinků.

Relugolix je inhibitor BCRP *in vitro*. Po současném podání jednorázové dávky 10 mg rosuvastatinu, substrátu BCRP a OATP1B1, následujícím po podávání 120 mg dávek relugolixu jednou denně do ustáleného stavu se AUC_{0-inf} rosuvastatinu snížila o 27 % a C_{max} o 34 %. Snížení expozice rosuvastatinu se nepovažuje za klinicky významné; rosuvastatin však může být titrován tak, aby bylo dosaženo požadovaných terapeutických účinků. Účinek relugolixu na jiné substráty BCRP nebyl hodnocen a význam pro jiné substráty BCRP není znám.

Relugolix je inhibitor P-gp *in vitro*. Nicméně, při současném podání jednorázové dávky 150 mg dabigatran-etexilátu, substrátu P-gp, s jednorázovou dávkou 120 mg relugolixu se však AUC_{0-inf} a C_{max} celkového dabigatranu zvýšily o 17 %, resp. 18 %, což není považováno za klinicky významné. Proto se neočekávají klinicky významné účinky relugolixu v dávce 120 mg na jiné substráty P-gp.

Vzhledem k tomu, že nasycovací dávka 360 mg relugolixu nebyla testována, doporučuje se dávkové oddělení nasycovací dávky relugolixu od podávání jiných substrátů P-gp.

Hodnocení in vitro

Enzymy cytochromu P450 (CYP): Relugolix není inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 ani induktorem CYP1A2 nebo CYP2B6 v klinicky relevantních koncentracích v plazmě.

Transportní systémy: Relugolix není inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K nebo BSEP v klinicky relevantních koncentracích v plazmě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Tento léčivý přípravek není indikován u žen ve fertilním věku. Nesmí se používat u žen, které jsou resp. mohou být těhotné nebo kojí (viz bod 4.1).

Antikoncepce

Není známo, zda je relugolix nebo jeho metabolity přítomen ve spermatu. Na základě nálezů na zvířatech a mechanismu účinku, pokud má pacient pohlavní styk se ženou ve fertilním věku, je třeba během léčby a po dobu 2 týdnů po podání poslední dávky přípravku Orgovyx používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání relugolixu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly, že expozice relugolixu v raném těhotenství může zvyšovat riziko ztráty těhotenství (viz bod 5.3). Na základě farmakologických vlivů nelze vyloučit nežádoucí účinky na těhotenství.

Kojení

Výsledky neklinických studií naznačují, že relugolix se vylučuje do mléka laktujících potkanů (viz bod 5.3). Nejsou dostupné žádné údaje ohledně přítomnosti relugolixu nebo jeho metabolitů v lidském mateřském mléce nebo jeho účinků na kojené dítě. Účinky na kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Fertilita

Na základě nálezů na zvířatech a mechanismu účinku může přípravek Orgovyx zhoršit fertilitu u samců v reprodukčním věku (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Orgovyx nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Únava a závrať jsou velmi časté (únava) a časté (závrať) nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky při léčbě relugolixem jsou fyziologické účinky suprese testosteronu, včetně návalů horka (54 %), muskuloskeletální bolesti (30 %) a únavy (26 %). Mezi další velmi časté nežádoucí účinky patří průjem a zácpa (obojí 12 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 jsou klasifikovány podle frekvence a tříd orgánových systémů. V každé skupině frekvencí jsou uváděny nežádoucí účinky na lék v sestupném pořadí podle závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou uváděny nežádoucí účinky v sestupném pořadí podle závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené v hodnocení HERO

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Anémie
Endokrinní poruchy	
Časté	Gynekomastie
Psychiatrické poruchy	
Časté	Nespavost
	Deprese
Poruchy nervového systému	
Časté	Závrať
	Bolest hlavy
Srdeční poruchy	
Vzácné	Infarkt myokardu
Není známo	Prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	
Velmi časté	Návaly horka
Časté	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Průjem ^a
	Zácpa
Časté	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Hyperhidróza
	Vyrážka
Méně časté	Urtikárie
	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	Muskuloskeletální bolest ^b
Méně časté	Osteoporóza/osteopenie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Snížené libido
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	

Velmi časté	Únava ^c
Vyšetření	
Časté	Zvýšená tělesná hmotnost
	Zvýšená hladina glukózy ^d
	Zvýšená hladina triacylglycerolů ^d
	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi ^e
Méně časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ^d

^a Zahrnuje průjem a kolitidu

^b Zahrnuje artralgiu, bolest zad, bolest v končetině, muskuloskeletální bolest, myalgiu, bolest kostí, bolest krku, artritidu, muskuloskeletální ztuhlost, nekardiální bolest na hrudi, bolest páteře a muskuloskeletální diskomfort

^c Zahrnuje únavu a astenii

^d Zvýšení na stupeň 3/4 zjištěno sledováním klinických laboratorních testů (viz níže)

^e Nebylo hlášeno žádné zvýšení hladiny cholesterolu > stupeň 2

Popis vybraných nežádoucích účinků

Změny laboratorních parametrů

Změny laboratorních hodnot pozorované během až 1 roku léčby v hodnocení fáze 3 (n = 622) byly ve stejném rozmezí pro přípravek Orgovyx a agonistu GnRH (leuprorelin) používaného jako aktivní komparátor. Koncentrace ALT a/nebo AST > 3x horní hranice normálních hodnot (ULN) byly po léčbě přípravkem Orgovyx hlášeny u 1,4 % pacientů s normálními hodnotami před léčbou. Zvýšení hladin ALT na stupeň 3/4 bylo pozorováno u 0,3 % pacientů a AST na stupeň 3/4 u 0 % pacientů léčených přípravkem Orgovyx. Žádné nežádoucí účinky nebyly spojeny se zvýšením bilirubinu.

Koncentrace hemoglobinu se snížila o 10 g/l v průběhu až 1 roku léčby. Výrazný pokles hemoglobinu (≤ 105 g/l) byl po léčbě přípravkem Orgovyx pozorován u 4,8 % pacientů, přičemž u 0,5 % došlo k poklesu na stupeň 3/4. Hladina glukózy se zvýšila na stupeň 3/4 u 2,9 % a hladina triacylglycerolů se zvýšila na stupeň 3/4 u 2,0 % sledovaných pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Žádné specifické antidotum při předávkování přípravkem Orgovyx není známo. V případě předávkování je třeba přípravek Orgovyx vysadit a přijmout obecná podpůrná opatření, dokud se klinická toxicita nesníží nebo neodezní, s ohledem na poločas eliminace 61,5 hodiny. Nežádoucí účinky v případě předávkování nebyly dosud pozorovány; očekává se, že by se tyto reakce podobaly nežádoucím účinkům uvedeným v bodě 4.8. Není známo, zda se relugolix odstraňuje hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální léčba používaná v onkologii, jiní antagonisté hormonů a příbuzné látky, ATC kód: L02BX04

Mechanismus účinku

Relugolix je nepeptidový antagonist G_nRH receptorů, který se kompetitivně váže na G_nRH receptory v přední části hypofýzy a zabraňuje tak vzniku vazeb u nativních G_nRH a signalizaci sekrece luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH). V důsledku toho se snižuje produkce testosteronu ve varlatech. U lidí po zahájení léčby přípravkem Orgovyx rychle klesají koncentrace FSH a LH a koncentrace testosteronu jsou potlačeny pod fyziologické koncentrace. Léčba není spojena s počátečním zvýšením koncentrací FSH a LH a následně testosteronu („potenciální symptomatické vzplanutí“) pozorovaným při zahájení léčby analogem G_nRH. Po ukončení léčby se koncentrace hypofyzárních a gonadálních hormonů vrátí na fyziologické koncentrace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Orgovyx byla hodnocena v randomizovaném otevřeném hodnocení HERO u dospělých mužů s pokročilým androgen-senzitivním karcinomem prostaty, u kterých je potřebný alespoň 1 rok androgen-deprivační terapie a kteří nejsou kandidáty na chirurgickou terapii nebo radioterapii s kurativním záměrem. Vhodní pacienti měli buď prokázanou biochemickou (PSA) nebo klinickou recidivu po lokálním primárním zákroku s kurativním záměrem a nebyli kandidáty na záchrannou chirurgii, měli nově diagnostikované metastatické androgen-senzitivní onemocnění nebo měli pokročilé lokalizované onemocnění, které by pravděpodobně nebylo vyléčeno primárním zákrokem pomocí chirurgie nebo radiace. Vhodní pacienti museli mít stav tělesné výkonnosti 0 nebo 1 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Pacienti s progresí onemocnění v průběhu léčby byli vyzváni, aby zůstali v hodnocení, a pokud to bylo indikováno, mohli podstoupit radioterapii podle pokynů zkoušejícího. Pokud se hladina PSA zvýšila, mohli pacienti po potvrzení progresu PSA dostávat v průběhu hodnocení enzalutamid nebo docetaxel.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla míra lékařské kastrace, definovaná jako dosažení a udržení suprese sérového testosteronu na kastrovační hladinu (< 50 ng/dl) od 29. dne až do 48 týdnů léčby; navíc byla hodnocena non-inferiorita relugolixu ve srovnání s leuprorelinem (viz tabulka 3). Další klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly míru kastrace 4. a 15. dne, míru kastrace s hladinou testosteronu < 20 ng/dl v 15. den a míru odezvy PSA v 15. den (viz tabulka 4).

Bylo randomizováno celkem 934 pacientů k podávání přípravku Orgovyx nebo leuprorelinu v poměru 2:1 po dobu 48 týdnů:

- a) Přípravek Orgovyx v nasycovací dávce 360 mg první den, následované denními dávkami 120 mg perorálně.
- b) Injekce leuprorelinu 22,5 mg (nebo 11,25 mg v Japonsku, na Tchaj-wanu a v Číně) subkutánně každé 3 měsíce. Leuprorelin acetát 11,25 mg každé 3 měsíce je dávkovací schéma, které není pro tuto indikaci v Evropské unii doporučeno.

Populace (n = 930) v obou léčebných skupinách měla medián věku 71 let (rozmezí 47 až 97 let). Etnické/rasové rozložení bylo následující: běloši 68 %, Asiaté 21 %, černoši 4,9 % a jiný původ 5 %. Stadium onemocnění bylo distribuováno následovně: 32 % metastatické (M1), 31 % lokálně pokročilé (T3/4 NX M0 nebo jakékoli T N1 M0), 28 % lokalizované (T1 nebo T2 N0 M0) a 10 % nebylo možno klasifikovat.

Primární výsledky účinnosti přípravku Orgovyx vůči leuprorelinu na dosažení a udržení sérového testosteronu na kastrovační úrovni (T < 50 ng/dl) jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 1. Výchozí hladiny testosteronu a časový průběh suprese testosteronu přípravkem Orgovyx a leuprorelinem během 48 týdenní léčby jsou znázorněny na obrázku 2.

Tabulka 3. Míra lékařské kastrace (koncentrace testosteronu < 50 ng/dl) od 1. dne 5. týdne (29. dne) do 1. dne 49. týdne (337. dne) v hodnocení HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelin 22,5 nebo 11,5 mg^a
Počet léčených pacientů	622 ^b	308 ^b
Míra odezvy (95 % CI) ^c	96,7 % (94,9 %; 97,9 %)	88,8 % (84,6 %; 91,8 %)
Rozdíl oproti leuprorelinu (95 % CI)	7,9 % (4,1 %; 11,8 %) ^d hodnota p < 0,0001	

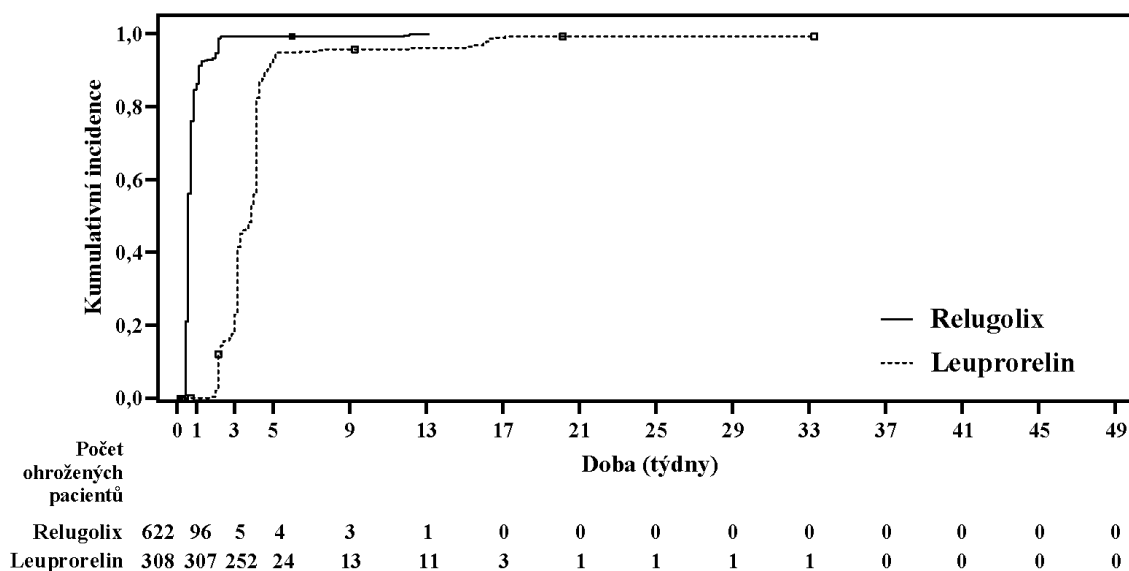
^a 22,5 mg dávkováno v Evropě a Severní Americe; 11,25 mg dávkováno v Asii. Míra kastrační úrovně v podskupině pacientů, kteří dostávali 22,5 mg leuprorelinu (n = 264), byla 88,0 % (95 % CI: 83,4 %; 91,4 %).

^b Dva pacienti v každém rameni nedostali hodnocenou léčbu a nebyli zahrnuti.

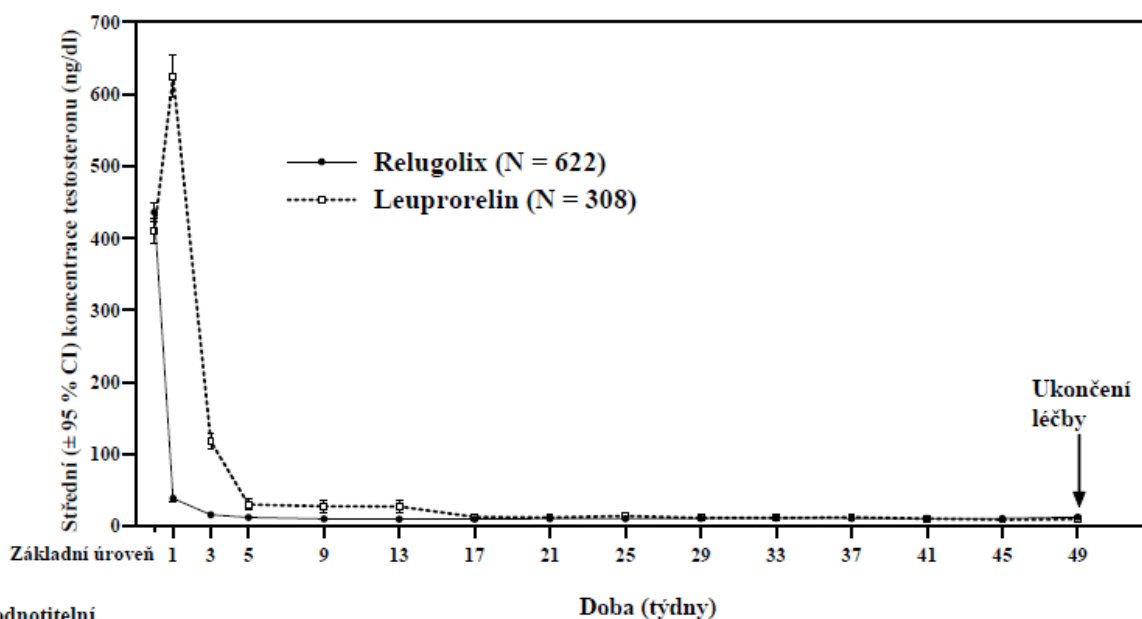
^c Kaplan-Meierovy odhady v rámci skupiny.

^d Non-inferiorita byla testována s rozpětím -10 %.

Obrázek 1: Kumulativní incidence koncentrací testosteronu < 50 ng/dl v hodnocení HERO



Obrázek 2: Koncentrace testosteronu od výchozí hladiny do 49. týdne (střední hodnota a 95 % CI) v hodnocení HERO



Hodnotitelní pacienti, n	Doba (týdny)														
Relugolix	612	615	609	616	609	604	598	597	594	590	579	571	567	564	557
Leuprorelin	300	300	301	303	302	301	297	299	291	283	283	282	276	271	264

Souhrn výsledků klíčových sekundárních cílových parametrů je uveden v tabulce 4.

Tabulka 4. Souhrn klíčových sekundárních cílových parametrů

Sekundární cílový parametr	Orgovyx (n = 622)	Leuprorelin (n = 308)	Hodnota p
Kumulativní pravděpodobnost suprese testosteronu na < 50 ng/dl před podáním dávky 4. den	56,0	0,0	< 0,0001
Kumulativní pravděpodobnost suprese testosteronu na < 50 ng/dl před podáním dávky 15. den	98,7	12,1	< 0,0001
Podíl pacientů s odezvou PSA v 15. den s následným potvrzením v 29. den	79,4	19,8	< 0,0001
Kumulativní pravděpodobnost suprese testosteronu na < 20 ng/dl před podáním dávky 15. den	78,4	1,0	< 0,0001

Zkratky: PSA = prostatický specifický antigen.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Orgovyx u všech podskupin pediatriké populace pro léčbu pokročilého hormon-senzitivního karcinomu prostaty (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání jedné nasycovací dávky 360 mg byly průměrné hodnoty (\pm směrodatná odchylka [\pm SD]) AUC_{0-24} relugolixu 985 (\pm 742) ng*h/ml a C_{max} 215 (\pm 184) ng/ml. Po podávání 120 mg jednou denně byly průměrné (\pm SD) hodnoty relugolixu v ustáleném stavu 70 (\pm 65) ng*h/ml pro C_{max} ; 17,0 (\pm 7) ng/ml pro C_{avg} (průměrná koncentrace v plazmě za interval dávkování 24 hodin) a 10,7 (\pm 4) ng/ml pro C_{trough} .

Kumulace expozice relugolixu při podávání dávky 120 mg relugolixu jednou denně je přibližně 2násobná. Po podávání přípravku relugolix jednou denně po nasyčovacím dávce 360 mg v první den podávání je dosaženo ustáleného stavu relugolixu do 7. dne.

Absorpce

Absorpce relugolixu po perorálním podání je primárně zprostředkována intestinálním P-gp, pro který je relugolix substrátem. Po perorálním podání je relugolix rychle absorbován a dosahuje měřitelné koncentrace za 0,5 hodiny po dávce s jedním nebo několika následnými absorpčními vrcholy. Medián (rozmezí) doby do dosažení C_{max} (t_{max}) relugolixu je 2,25 hodiny (0,5 až 5,0 hodin). Absolutní biologická dostupnost relugolixu je 11,6 %.

Po podání jedné dávky 120 mg relugolixu po konzumaci vysoce kalorického jídla s vysokým obsahem tuků (přibližně 800 až 1 000 kalorií, kde je 500 cal z tuků, 220 cal ze sacharidů a 124 cal z bílkovin) došlo ke snížení $AUC_{0-\infty}$ o 19 % a C_{max} o 21 %. Snížení expozice relugolixu s jídlem není považováno za klinicky významné, a proto může být přípravek Orgovyx podáván bez ohledu na jídlo (viz bod 4.2).

Distribuce

Relugolix je z 68 % až 71 % vázán na proteiny lidské plazmy, především na albumin a v menší míře na α_1 -kyselý glykoprotein. Střední poměr plné krve a plazmy je 0,78. Na základě zdánlivého distribučního objemu (V_z) se relugolix široce distribuuje do tkání. Odhadovaný distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) je 3 900 l.

Biotransformace

In vitro hodnocení ukazují, že primárními enzymy CYP přispívajícími k celkovému jaternímu oxidačnímu metabolismu relugolixu byly CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) s oxidačními metabolity, metabolit-A a metabolit-B zformované enzymem CYP3A4/5, resp. CYP2C8.

Eliminace

Po absorpci je přibližně 19 % relugolixu eliminováno jako nezměněná léčivá látka v moči a přibližně 80 % je eliminováno mnoha biotransformačními cestami, včetně CYP3A a CYP2C8 a mnoha dalších méně významných metabolických cest, s menším příspěvkem biliární sekrece nezměněného léčivého přípravku a/nebo metabolitů. Přibližně 38 % podané dávky se vylučuje ve formě metabolitů (jiných než metabolit-C) ve stolici a moči. Metabolit-C, který je vytvářen střevní mikroflórou, je primárním metabolitem ve stolici (51 %) a více odráží neabsorbované léčivo.

Linearita/nelinearita

Relugolix je spojován s více než proporcionálním zvýšením expozice s ohledem na dávku u dávek pod přibližně 80 mg, což je v souladu se saturací intestinálního P-gp v závislosti na dávce a odpovídajícím klesajícím příspěvkem efluxu intestinálního P-gp na perorální biologickou dostupnost relugolixu při zvyšování dávky. Po saturaci intestinálního P-gp je větší část absorpce relugolixu řízena pasivní difuzí a expozice relugolixu se zvyšuje přímo úměrně dávce v rozmezí dávek 80 až 360 mg. Saturaci intestinálního P-gp vyššími dávkami relugolixu dokládá zvýšení expozice relugolixu v závislosti na dávce v souvislosti s erytromycinem, silným inhibitorem P-gp (a středně silným inhibitorem CYP3A), kde zvýšení expozice bylo menší u 120mg dávky ve srovnání s nižšími dávkami relugolixu (20 nebo 40 mg) (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Analýzy PK (PopPK) a PopPK/PD populací ukazují, že nejsou žádné klinicky významné rozdíly v expozici relugolixu nebo koncentraci testosteronu na základě věku, rasy nebo etnické příslušnosti, velikosti těla (tělesné hmotnosti nebo indexu tělesné hmotnosti) nebo stadia karcinomu.

Porucha funkce ledvin

Na základě studií zaměřených na poruchy funkce ledvin v kombinaci se 40 mg relugolixu se expoziční hodnoty relugolixu (AUC_{0-t}) zvýšily 1,5x u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a až 2,0x u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Zvýšení u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin není považováno za klinicky významné. S ohledem na pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba dbát opatrnosti po denním podání dávky 120 mg relugolixu (viz bod 4.4).

Účinky na farmakokinetiku relugolixu u poruchy funkce ledvin v konečném stádiu s hemodialýzou nebo bez ní nebyly hodnoceny. Množství relugolixu odstraněné při hemodialýze není známé.

Porucha funkce jater

Po podání jedné 40 mg dávky relugolixu pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se celková expozice relugolixu ($AUC_{0-\infty}$) snížila o 31 % nebo byla porovnatelná v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. Střední poločas eliminace relugolixu u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater a u zdravých kontrolních subjektů byl srovnatelný.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku Orgovyx (viz bod 4.2). Účinky na farmakokinetiku relugolixu u těžké poruchy funkce jater nebyly hodnoceny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě těch, která jsou popsána níže.

U samců myši s knock-in lidským GnRH receptorem v dávkách ≥ 3 mg/kg dvakrát denně po dobu 28 dnů snižovalo perorální podávání relugolixu hmotnost prostaty a semenných váčků. Účinky relugolixu byly reverzibilní, a to s výjimkou hmotnosti varlat, která se plně neobnovila během 28 dnů po vysazení léku. Tyto účinky u knock-in samců myši pravděpodobně souvisejí s farmakodynamikou relugolixu; význam těchto zjištění pro člověka však není znám. Ve 39týdenním hodnocení toxicity po opakovaném podání u opic při perorálních dávkách relugolixu až do 50 mg/kg/den (přibližně 36násobek expozice člověka při doporučené dávce 120 mg denně na základě AUC) nebyly zjištěny žádné významné účinky na samčí reprodukční orgány. Relugolix (v dávkách ≥ 1 mg/kg) potlačil koncentrace LH u kastrovaných samců opic rodu makak; potlačující účinek relugolixu na LH a pohlavní hormony však v 39týdenní studii toxicity u intaktních opic nebyl hodnocen. Není proto známo, jaký význam pro člověka má absence účinku na reprodukční orgány u intaktních samců opic.

U březích samic králíků, kterým byly perorálně podávány dávky relugolixu během období organogeneze, bylo při expozici hladinám (AUC) nižším než hladiny dosahovaným při doporučené dávce pro člověka 120 mg/den pozorováno spontánní zmetání a celková ztráta vrhu. Nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj u potkanů. Relugolix však u těchto druhů neinteraguje výrazně s GnRH receptory.

U laktujících potkanů, kterým byla 14. den po vrhu podána jednorázová perorální dávka 30 mg/kg radioaktivně značeného relugolixu, byl přítomen relugolix a/nebo jeho metabolity v mléce v koncentracích až 10x vyšších než v plazmě 2 hodiny po dávce s poklesem na nízké hladiny 48 hodin po dávce. Většina radioaktivity v mléce byla způsobena nezměněným relugolixem.

Studie posouzení rizika pro životní prostředí ukázaly, že relugolix může být nebezpečný pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (E 468)

Hyprolosa (E 463)

Magnesium-stearát (E 572)

Hypromelosa (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Karnaubský vosk (E 903)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety přípravku Orgovyx jsou dodávány v lahvičce. Jedna lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) obsahuje 30 potahovaných tablet a vysoušedlo, a je uzavřena polypropylenovým (PP) víčkem s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikosti balení obsahující 30 potahovaných tablet a 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1642/001

EU/1/22/1642/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orgovyx 120 mg potahované tablety
relugolixum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje relugolixum 120 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet
90 (3 balení po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1642/001 30 potahovaných tablet
EU/1/22/1642/002 90 potahovaných tablet (3 balení po 30)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

orgovyx

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orgovyx 120 mg potahované tablety

relugolixum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje relugolixum 120 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1642/001 30 potahovaných tablet
EU/1/22/1642/002 90 potahovaných tablet (3 balení po 30)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Orgovyx 120 mg potahované tablety

relugolixum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Orgovyx a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Orgovyx užívat
3. Jak se přípravek Orgovyx užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Orgovyx uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Orgovyx a k čemu se používá

Přípravek Orgovyx obsahuje léčivou látku relugolix. Používá se k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem prostaty, kteří reagují na hormonální léčbu.

Relugolix působí blokováním kroku v procesu, který dává signál varlatům k produkování testosteronu (mužský pohlavní hormon). Protože testosteron může stimulovat růst rakoviny prostaty, relugolix jeho snížením na velmi nízkou hladinu zabraňuje růstu a dělení rakovinných buněk prostaty.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Orgovyx užívat

Neužívejte přípravek Orgovyx

- jestliže jste alergický na relugolix nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Orgovyx se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže máte kterýkoli z následujících stavů:

- Jakékoli kardiovaskulární onemocnění, jako jsou problémy se srdečním rytmem (arytmie). Při užívání přípravku Orgovyx se může zvýšit riziko problémů se srdečním rytmem. Lékař může během léčby přípravkem Orgovyx kontrolovat obsah solí (elektrolytů) ve Vašem těle a elektrickou aktivitu Vašeho srdce.
- Pokud se u vás objeví jakékoli příznaky, jako je závrať, mdloba, pocit bušení srdce nebo zrychlená srdeční akce (palpitace) nebo bolest na hrudi, ihned to sdělte svému lékaři. Mohou to být příznaky závažných problémů se srdečním rytmem.
- Onemocnění jater. Může být nutné sledovat funkci jater. Použití přípravku Orgovyx u pacientů s těžkým onemocněním jater nebylo zkoumáno.
- Onemocnění ledvin.
- Osteoporóza nebo jiné onemocnění, které ovlivňuje pevnost vašich kostí. Snížená hladina testosteronu může vést k řídnutí kostí.
- Sledování Vašeho onemocnění pomocí krevního testu na prostatický specifický antigen (PSA).

Děti a dospívající

Přípravek Orgovyx není určen k použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Orgovyx

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat, a to včetně léků získaných bez lékařského předpisu.

Přípravek Orgovyx může interferovat s některými léky používanými k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron a sotalol) nebo může zvýšit riziko poruch srdečního rytmu při užívání s některými dalšími léky (např. methadon [používaný k úlevě od bolesti a jako součást detoxikace od drogové závislosti], moxifloxacin [antibiotikum], antipsychotika používaná u závažných duševních onemocnění).

Jiné léky mohou interferovat s absorpcí relugolixu, což může vést buď ke zvýšení jeho hladiny v krvi, což může zvýšit nežádoucí účinky, nebo ke snížení jeho hladiny v krvi, což může snížit účinnost přípravku Orgovyx. Mezi příklady léků, které mohou interferovat s přípravkem Orgovyx, patří:

- Některé léky používané k léčbě **epilepsie** (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).
- Některé léky používané k léčbě **bakteriálních infekcí** (např. rifampicin, azithromycin, erythromycin, klarithromycin, gentamicin, tetracyklin).
- Některé léky používané k léčbě **plísňových infekcí** (např. ketokonazol, itraconazol).
- Některé léky používané k léčbě **rakoviny prostaty** (např. apalutamid).
- Rostlinné přípravky obsahující **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*).
- Některé léky používané k léčbě **vysokého krevního tlaku** (např. karvedilol, verapamil).
- Některé léky používané k léčbě **nepřavidelného srdečního rytmu** (např. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidin).
- Některé léky používané k léčbě **anginy pectoris** (např. ranolazin).
- Některé léky používané jako **imunosupresiva** (např. cyklosporin).
- Některé léky používané k léčbě **infekce HIV** (např. ritonavir [nebo kombinace obsahující ritonavir], efavirenz).
- Některé léky používané k léčbě **hepatitidy C** (např. telaprevir).

Váš lékař proto může změnit vaše léky, změnit dobu pro užívání některých léků, jejich dávkování, nebo zvýšit dávku léčivého přípravku Orgovyx.

Těhotenství, kojení a plodnost

Orgovyx je určen k používání u mužů s rakovinou prostaty. Tento léčivý přípravek by mohl mít vliv na plodnost mužů.

Tento léčivý přípravek není indikován pro ženy, které by mohly otěhotnět. Nepoužívá se u žen, které jsou nebo by mohly být těhotné nebo kojící.

- Informace pro muže:
 - Pokud máte sex se ženou, která může otěhotnět, používejte kondom a jinou účinnou antikoncepční metodu používanou vaší partnerkou během léčby a po dobu 2 týdnů po léčbě tímto přípravkem, aby se předešlo otěhotnění.
 - Pokud máte sex s těhotnou ženou, používejte kondom, abyste ochránili nenarozené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Únava a závrať jsou velmi časté (únava) a časté (závrať) nežádoucí účinky, které mohou zhoršit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Tyto nežádoucí účinky mohou být způsobeny léčbou nebo účinky vyplývajícími ze samotného onemocnění.

Přípravek Orgovyx obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Orgovyx užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je:

- První den léčby tři tablety.
- Poté jedna tableta jednou denně užívaná každý den přibližně ve stejnou dobu.

Váš lékař může v případě potřeby dávku změnit.

Tabletu polykejte celou. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla a zapít trochou tekutiny.

Jestliže jste užil více přípravku Orgovyx, než jste měl

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky po užití několika dávek tohoto léčiva najednou. Při předávkování nebo náhodném požití přípravku Orgovyx dítětem vyhledejte co nejdříve lékaře. Lék vezměte s sebou, abyste jej ukázal lékaři.

Jestliže jste zapomněl užít přípravek Orgovyx

Pokud si uvědomíte, že jste zapomněl užít dávku, dříve než za 12 hodin od obvyklé doby, kdy byste dávku užil, užíjte ji hned, jakmile si vzpomenete, a další den pokračujte v obvyklém užívání dalších tablet. Pokud vynecháte dávku o více než 12 hodin, dávku neužívejte. Následující den prostě užíjte další dávku jako obvykle.

Jestliže jste přestal užívat přípravek Orgovyx

Pokud chcete přestat užívat tento přípravek, promluvte si nejprve se svým lékařem. Lékař Vám vysvětlí účinky vysazení léčby a prodiskutuje s Vámi jiné možnosti.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví:

- Rychlé otoky obličeje, úst, rtů, jazyka, hrdla, břicha nebo paží a nohou (angioedém) (méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob).

Pro přípravek Orgovyx byly hlášeny následující nežádoucí účinky. Jsou seřazeny podle četnosti jejich výskytu.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- návaly horka
- průjem
- zácpa
- bolest svalů a kloubů
- únava

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nízký počet červených krvinek (anémie)
- zvětšení prsou u mužů (gynekomastie)
- nespavost
- deprese
- závrať
- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak
- podrážděný žaludek včetně pocitu na zvracení (nauzea)
- zvýšené pocení
- vyrážka
- snížený zájem o sex
- zvýšená tělesná hmotnost
- zvýšená hladina cukru v krvi
- zvýšená hladina tuků (triacylglycerolů) v krvi
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 osob):

- řídnutí kostí (osteoporóza)
- zvýšená hladina jaterních enzymů
- kopřivka (urtikárie)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- srdeční záchvat (infarkt myokardu)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- změny v elektrokardiogramu (prodloužení QT intervalu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Orgovyx uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici i štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Orgovyx obsahuje

- Léčivou látkou je relugolixum.
- Dalšími složkami jsou mannitol (E 421), sodná sůl karboxymethylškrobu (E 468), hyprolosa (E 463), magnesium-stearát (E 572), hypromelosa (E 464), oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), karnaubský vosk (E 903).

Viz „Orgovyx obsahuje sodík“ v bodě 2 po více informací.

Jak přípravek Orgovyx vypadá a co obsahuje toto balení

Orgovyx potahované tablety jsou světle červené potahované tablety ve tvaru mandle (11 mm [délka] × 8 mm [šířka]) s vyraženým „R“ na jedné straně a „120“ na druhé straně. Orgovyx se dodává v plastové bílé lahvičce obsahující 30 potahovaných tablet, a v balení obsahujícím 90 tablet (3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách). Každá lahvička také obsahuje vysoušedlo, které pomáhá udržet váš lék v suchu (chrání ho před vlhkostí); vysoušedlo z lahvičky neodstraňujte. Každá lahvička je uzavřena indukčně utěsněným víčkem s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

Řecko

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.