**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg relugoliksa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svjetlocrvena filmom obložena tableta oblika badema (11 mm [duljina] × 8 mm [širina]) sa slovom „R" na jednoj strani i brojkom „120" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Orgovyx je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim hormonski osjetljivim rakom prostate.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Orgovyxom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju raka prostate.

Doziranje

Liječenje Orgovyxom potrebno je započeti primjenom udarne doze od 360 mg (tri tablete) prvog dana, nastavljajući s dozom od 120 mg (jedna tableta) jednom dnevno u otprilike isto vrijeme svakog dana.

Budući da relugoliks ne inducira povećanje koncentracije testosterona, nije potrebno dodati antiandrogene kao zaštitu od povećanja prilikom započinjanja terapije.

*Prilagođavanje doze za uporabu s inhibitorima P-gp-a*
Treba izbjegavati istodobnu primjenu Orgovyxa s oralnim inhibitorima P-glikoproteina (P-gp). Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu, Orgovyx se mora uzeti prvi i razmak između doziranja treba biti barem 6 sati (vidjeti dio 4.5). Liječenje Orgovyxom može se prekinuti najviše na 2 tjedna ako je potreban kratak ciklus liječenja inhibitorom P-gp-a.

*Prilagodba doze za uporabu s lijekovima koji su ujedno induktori P-glikoproteina (P-gp) i snažni induktori CYP3A*
Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Orgovyxa s lijekovima koji su ujedno induktori P-glikoproteina (P-gp) i snažni induktori citokroma P450 (CYP) 3A. Ukoliko nije moguće izbjeći istodobnu primjenu, potrebno je povećati dozu Orgovyxa na 240 mg jednom dnevno. Nakon prekida

primjene lijeka koji je ujedno induktor P-glikoproteina (P-gp) i snažni induktor CYP3A, potrebno je nastaviti s preporučenom dozom Orgovyxa od 120 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.5).

*Propuštene doze*

Ako bolesnik propusti dozu, treba uzeti Orgovyx čim se sjeti. Ako prođe više od 12 sati od trenutka kad je bolesnik trebao uzeti dozu, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu i treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja sljedeći dan.

Ako se liječenje Orgovyxom prekine na više od 7 dana, potrebno je ponovno započeti liječenje Orgovyxom udarnom dozom od 360 mg prvog dana, nastavljajući s dozom od 120 mg jednom dnevno.

*Posebne populacije*

*Starije osobe*
U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

*Oštećenje bubrežne funkcije*
Prilagodba doze lijeka kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna. Potreban je oprez kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

*Oštećenje jetrene funkcije*
Prilagodba doze lijeka kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

*Pedijatrijska populacija*
Nema relevantne primjene lijeka Orgovyx u djece i adolescenata u dobi mlađoj od 18 godina za indikaciju liječenja uznapredovalog hormonski osjetljivog raka prostate.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Orgovyx se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tablete je potrebno uzimati s tekućinom po potrebi i potrebno ih je progutati cijele.

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelovanje na produljenje QT/QTc intervala

Terapija za deprivaciju androgena može produljiti QT interval.
Kod bolesnika s čimbenicima rizika za produljenje QT intervala i kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnik mora procijeniti omjer koristi i rizika, uključujući potencijal za *torsades de pointes*, prije započinjanja liječenja Orgovyxom.

Iscrpno ispitivanje QT/QTc intervala pokazalo je da nema intrinzičnog učinka relugoliksa na produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularna bolest

Kardiovaskularna bolest, kao što je moždani udar i infarkt miokarda, zabilježena je u medicinskoj literaturi u bolesnika s terapijom deprivacije androgena. Stoga treba uzeti u obzir sve čimbenike kardiovaskularnog rizika.

Promjene gustoće kostiju

Dugoročna supresija testosterona u muškaraca koji su orhidektomirani ili su bili liječeni agonistom receptora za GnRH ili antagonistom GnRH-a povezana je sa smanjenom gustoćom kostiju. Smanjena gustoća kostiju može kod bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika uzrokovati osteoporozu i povećani rizik od frakture kostiju.

Oštećenje jetrene funkcije

Bolesnici s postojećim poremećajem jetrene funkcije ili sumnjom na takav poremećaj nisu bili uključeni u dugotrajna klinička ispitivanja s relugoliksom. Opažena su blaga, prolazna povišenja vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) koja nisu bila praćena porastom bilirubina ili kliničkim simptomima (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s poznatim ili potencijalnim poremećajem jetrene funkcije preporučuje se tijekom liječenja pratiti funkciju jetre. Farmakokinetika relugoliksa nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Teško oštećenje bubrežne funkcije

Izloženost relugoliksu može se povećati do 2 puta kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Budući da manja doza relugoliksa nije dostupna, potreban je oprez kod primjene doze od 120 mg relugoliksa jednom dnevno kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Količina relugoliksa koja se ukloni hemodijalizom nije poznata.

Praćenje antigena specifičnog za prostatu (engl. *prostate-specific antigen*, PSA)

Učinak Orgovyxa potrebno je pratiti na temelju kliničkih parametara i serumskih razina antigena specifičnog za prostatu (PSA).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal drugih lijekova da utječu na izloženost relugoliksu

*Inhibitori P-glikoproteina*

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Orgovyxa i oralnih inhibitora P-glikoproteina. Relugoliks je supstrat P-glikoproteina (vidjeti dio 5.2). Nakon istodobne primjene doze od 120 mg relugoliksa nakon primjene doze od 500 mg eritromicina, inhibitora P-glikoproteina i umjerenog inhibitora CYP3A, četiri puta dnevno u trajanju od 8 dana, područje ispod krivulje koncentracije u plazmi (AUC) i maksimalna koncentracija relugoliksa u plazmi ($C_{max}$) povećale su se za 3,5, odnosno 2,9 puta zbog inhibicije P-gp-a u crijevima eritromicinom, što je dovelo do povećane bioraspoloživosti relugoliksa nakon peroralne primjene. Istodobna primjena Orgovyxa s drugim oralnim inhibitorima P-glikoproteina također može povećati AUC i $C_{max}$ relugoliksa te stoga može povećati rizik od nuspojava povezanih s Orgovyxom. Lijekovi koji su oralni inhibitori P-glikoproteina uključuju određene antiinfektive (npr. azitromicin, eritromicin, klaritromicin, gentamicin, tetraciklin), antimikotike (ketokonazol, itrakonazol), antihipertenzive (npr. karvedilol, verapamil), antiaritmike

(npr. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin), antianginike (npr. ranolazin), ciklosporin, inhibitore proteaze virusa humane imunodeficijencije (HIV) ili virusa hepatitisa C (HCV) (npr. ritonavir, telaprevir).

Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu oralnih inhibitora P-gp-a jednom ili dva puta dnevno (npr. azitromicina), potrebno je prvo uzeti Orgovyx, a oralni inhibitor P-gp-a 6 sati nakon njega te je potrebno češće pratiti bolesnike zbog nuspojava. Kao alternativa, moguće je prekinuti liječenje Orgovyxom najviše 2 tjedna ako je potreban kratak ciklus liječenja inhibitorom P-gp-a (npr. za određene makrolidne antibiotike). Ako se liječenje Orgovyxom prekine na više od 7 dana, potrebno je ponovno započeti liječenje Orgovyxom udarnom dozom od 360 mg prvog dana, nastavljajući s dozom od 120 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

*Lijekovi koji su ujedno induktori P-glikoproteina (P-gp) i snažni induktori CYP3A*

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Orgovyxa s lijekovima koji su ujedno induktori P-glikoproteina (P-gp) i snažni induktori CYP3A. Nakon istodobne primjene doze od 40 mg relugoliksa nakon primjene doze od 600 mg rifampicina, induktora P-glikoproteina (P-gp) i snažnog induktora CYP3A, jednom dnevno u trajanju od 13 dana, AUC i $C_{max}$ relugoliksa smanjeni su za 55 %, odnosno 23 % zbog induciranja P-gp-a (i CYP3A) u crijevima rifampcinom, što je dovelo do smanjene oralne bioraspoloživosti relugoliksa. Istodobna primjena Orgovyxa s drugim lijekovima koji su ujedno induktori P-glikoproteina (P-gp) i snažni induktori CYP3A također može smanjiti AUC i $C_{max}$ relugoliksa i time smanjiti terapijski učinak Orgovyxa. Lijekovi koji su ujedno induktori P-glikoproteina (P-gp) i snažni induktori CYP3A4 uključuju inhibitor androgenih receptora apalutamid, određene antikonvulzive (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital), antiinfektive (npr. rifampicin, rifabutin), gospinu travu (*Hypericum perforatum*), inhibitore proteaze HIV-a ili HCV-a (npr. ritonavir) i nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz).

Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu, potrebno je povećati dozu Orgovyxa (vidjeti dio 4.2). Nakon prekida primjene lijeka koji je ujedno induktor P-glikoproteina (P-gp) i snažni induktor CYP3A, potrebno je nastaviti s preporučenom dozom Orgovyxa jednom dnevno.

*Drugi lijekovi*

Kod istodobne primjene relugoliksa s vorikonazolom (snažnim inhibitorom CYP3A; doza od 400 mg dva puta dnevno prvog dana, nastavljajući s dozom od 200 mg dva puta dnevno u trajanju od 8 dana), atorvastatinom (doza od 80 mg jednom dnevno u trajanju od 10 dana) ili lijekovima koji smanjuju lučenje kiseline nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetičkim svojstvima relugoliksa. Kod istodobne primjene s relugoliksom nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetičkim svojstvima jedne doze od 5 mg midazolama (osjetljivog supstrata CYP3A) ili jedne doze od 10 mg rosuvastatina (supstrata proteina rezistencije raka dojke [engl. breast cancer resistance protein, BCRP]). Prema ograničenim podacima (n = 20), kod muškaraca koji su istodobno primali dozu od 120 mg relugoliksa i doze od 80 do 160 mg enzalutamida (inhibitora signalizacije putem androgenih receptora koji je snažan induktor CYP3A i inhibitor P-gp-a) u trajanju do 266 dana u ispitivanju faze 3, nije došlo do promjene u najnižoj koncentraciji relugoliksa u plazmi i koncentraciji testosterona u serumu na klinički značajnoj razini nakon dodavanja enzalutamida monoterapiji relugoliksom. Stoga je moguće održavati istu dozu relugoliksa za vrijeme trajanja kombiniranog liječenja.

Budući da liječenje deprivacijom androgena može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo procijeniti učinak istodobne primjene Orgovyxa s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval ili s lijekovima koji mogu inducirati torsades de pointes kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i drugi (vidjeti dio 4.4).

Potencijal relugoliksa da utječe na izloženost drugim lijekovima

Relugoliks je slab induktor metabolizma posredovanog enzimom CYP3A. Nakon istodobne primjene jedne doze od 5 mg midazolama, osjetljivog supstrata CYP3A, nakon čega je slijedila primjena doze

od 120 mg Orgovyxa jednom dnevno do stanja dinamičke ravnoteže, $AUC_{0\text{-}inf}$ i $C_{max}$ midazolama su se smanjili za 22 %, odnosno 14 %, što se ne smatra klinički značajnim. Ne očekuju se klinički značajni učinci na druge supstrate CYP3A4; međutim ako dođe do smanjenja terapijskog učinka, moguće je titriranje lijekova (npr. statina) kako bi se postigli željeni terapijski učinci.

Relugoliks je inhibitor BCRP-a *in vitro*. Nakon istodobne primjene jedne doze od 10 mg rosuvastatina, supstrata BCRP-a i OATP1B1, nakon čega je slijedila primjena doze od 120 mg relugoliksa jednom dnevno do stanja dinamičke ravnoteže, $AUC_{0\text{-}inf}$ i $C_{max}$ rosuvastatina su se smanjili za 27 %, odnosno za 34 %. Smanjenje izloženosti rosuvastatinu ne smatra se klinički značajnim; međutim, moguće je titriranje rosuvastatina kako bi se postigli željeni terapijski učinci. Učinak relugoliksa na druge supstrate BCRP-a nije ispitan i njegov je značaj za druge supstrate BCRP-a nepoznat.

Relugoliks je inhibitor P-glikoproteina *in vitro*, što ukazuje na potencijalno klinički značajnu inhibiciju P-glikoproteina s dozom od 120 mg relugoliksa. Međutim, *in vitro* snaga inhibicije manja je nego ona zabilježena za BCRP te stoga nije očekivana klinički značajna interakcija sa supstratima P-gp-a. Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija sa supstratima P-gp-a.

*In vitro ispitivanja*
*Enzimi citokroma P450 (CYP):* Relugoliks nije inhibitor enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 niti induktor enzima CYP1A2 ili CYP2B6 pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi.

*Sustavi transportera:* Relugoliks nije inhibitor transportera OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, ili BSEP-a pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Ovaj lijek nije indiciran za žene reproduktivne dobi. Ne smije se koristiti kod žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne, ili žena koje doje (vidjeti dio 4.1).

Kontracepcija

Nije poznato jesu li relugoliks ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Prema nalazima ispitivanja na životinjama i mehanizmu djelovanja, mora se koristiti učinkovita metoda kontracepcije ako se bolesnik upušta u spolni odnos sa ženom reproduktivne dobi za vrijeme trajanja liječenja i 2 tjedna nakon posljednje doze Orgovyxa.

Trudnoća

Podaci o primjeni relugoliksa kod trudnih žena su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su da izloženost relugoliksu u ranoj trudnoći može povećati rizik ranog gubitka trudnoće (vidjeti dio 5.3). Na temelju farmakoloških učinaka, nije moguće isključiti štetan učinak na trudnoću.

Dojenje

Rezultati nekliničkih ispitivanja ukazuju na to da se relugoliks izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Nema podataka za prisutnost relugoliksa ili njegovih metabolita u ljudskom mlijeku ili njegov utjecaj na dojenčad koja se doji. Ne može se isključiti utjecaj na dojenu novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Prema nalazima ispitivanja na životinjama i mehanizmu djelovanja, Orgovyx može smanjiti plodnost u muškaraca reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Orgovyx ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor i omaglica su vrlo česte (umor) i česte (omaglica) nuspojave koje bi mogle utjecati na sposobnost vožnje i upravljanja strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave tijekom liječenja relugoliksom posljedica su fizioloških učinaka supresije testosterona, uključujući navale vrućine (54 %), bol u mišićima i kostima (30 %) i umor (26 %). Druge vrlo česte nuspojave uključuju proljev i zatvor (12 % za svaku nuspojavu).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 1. klasificirane su prema učestalosti i organskim sustavima. Unutar svakog grupiranja prema učestalosti, nuspojave lijeka prikazane su od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kao vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog grupiranja prema učestalosti, nuspojave su prikazane od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

**Tablica 1. Nuspojave prijavljene u ispitivanju HERO**

| | |
|---|---|
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** | |
| Često | anemija |
| **Endokrini poremećaji** | |
| Često | ginekomastija |
| **Psihijatrijski poremećaji** | |
| Često | nesanica |
| | depresija |
| **Poremećaji živčanog sustava** | |
| Često | omaglica |
| | glavobolja |
| **Srčani poremećaji** | |
| Rijetko | infarkt miokarda |
| Nepoznato | produljeni QT interval (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) |
| **Krvožilni poremećaji** | |
| Vrlo često | valunzi |
| Često | hipertenzija |
| **Poremećaji probavnog sustava** | |
| Vrlo često | proljev[a] |
| | zatvor |
| Često | mučnina |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | |
| Često | hiperhidroza |
| | osip |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva** | |
| Vrlo često | mišićno-koštana bol[b] |
| Manje često | osteoporoza/osteopenija |
| **Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki** | |
| Često | smanjen libido |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | |
| Vrlo često | umor[c] |

| **Pretrage** | |
|---|---|
| Često | povećana težina |
| | povišena razina glukoze[d] |
| | povišena razina triglicerida[d] |
| | povišena razina kolesterola u krvi[e] |
| Manje često | povišena razina aspartat aminotransferaze |
| | povišena razina alanin aminotransferaze[d] |

[a] Uključuje proljev i kolitis
[b] Uključuje artralgiju, bol u leđima, bol u ekstremitetima, mišićno-koštanu bol, mialgiju, bol u kostima, bol u vratu, artritis, ukočenost mišića i kosti, nekardijalnu bol u prsištu, bol u kralježnici i mišićno-koštanu nelagodu
[c] Uključuje umor i asteniju
[d] Povećanja stupnja 3/4 prepoznata putem praćenja kliničkih laboratorijskih ispitivanja (vidjeti u nastavku)
[e] Nije zabilježeno povećanje razine kolesterola > stupnja 2

Opis odabranih nuspojava

*Promjene laboratorijskih parametara*
Promjene laboratorijskih vrijednosti ustanovljene tijekom liječenja u ispitivanju faze 3 (N = 622) u trajanju do 1 godine kretale su se u istom rasponu i za Orgovyx i za agonist GnRH-a (leuprorelin) upotrijebljen kao aktivni usporedni lijek. Nakon liječenja Orgovyxom zabilježene su koncentracije ALT-a i/ili AST-a > 3x gornje normalne granice (GGN) kod 1,4 % bolesnika s normalnim vrijednostima prije liječenja. Kod bolesnika liječenih Orgovyxom zabilježeno je povećanje ALT-a do stupnja 3/4 kod 0,3 % bolesnika, odnosno AST-a do stupnja 3/4 kod 0 % bolesnika. Nijedan događaj nije bio povezan s povećanom razinom bilirubina.

Koncentracija hemoglobina smanjila se za 10 g/L za vrijeme liječenja u trajanju do 1 godine. Izraženo smanjenje razine hemoglobina (≤ 105 g/L) zabilježeno je kod 4,8 % slučajeva nakon liječenja Orgovyxom, sa smanjenjem do stupnja 3/4 kod 0,5 % slučajeva. Razina glukoze povećala se do stupnja 3/4 kod 2,9 %, a razina triglicerida povećala se do stupnja 3/4 kod 2,0 % promatranih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

### 4.9 Predoziranje

Nema poznatog specifičnog antidota za predoziranje Orgovyxom. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu Orgovyxa te uvesti opće potporne mjere dok se klinička toksičnost ne smanji ili povuče, uzimajući u obzir poluvijek od 61,5 sati. Još nisu opažene nuspojave u slučaju predoziranja, ali očekuje se da bi bile slične nuspojavama navedenima u dijelu 4.8. Nije poznato uklanja li se relugoliks hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s djelovanjem na endokrini sustav, drugi antagonisti hormona i srodni lijekovi, ATK oznaka: L02BX04

Mehanizam djelovanja

Relugoliks je nepeptidni antagonist receptora GnRH-a koji kompetitivnim vezanjem na receptore za GnRH u prednjem režnju hipofize sprječava vezivanje i signalizaciju nativnog GnRH-a za lučenje luteinizacijskog hormona (LH) i folikulostimulacijskog hormona (FSH). Kao posljedica toga smanjuje se lučenje testosterona iz testisa. Koncentracija FSH i LH u ljudi brzo opada nakon početka liječenja Orgovyxom te dolazi do supresije koncentracije testosterona do razine ispod fiziološke koncentracije. Liječenje nije povezano s početnim povećanjem koncentracije FSH i LH i posljedičnim povećanjem testosterona („potencijalnim razbuktavanjem simptoma") koje je zabilježeno na početku liječenja analogom GnRH-a. Nakon prekida liječenja, koncentracije hormona hipofize i gonada vrate se na razinu fiziološke koncentracije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost Orgovyxa procijenjene su u ispitivanju HERO, randomiziranom, otvorenom ispitivanju u odraslih muškaraca s uznapredovalim rakom prostate osjetljivim na androgene koji su trebali barem 1 godinu terapije za deprivaciju androgena i koji nisu bili kandidati za kirurški zahvat ili radioterapiju s namjerom izlječenja. Prikladni bolesnici imali su utvrđen ili biokemijski (PSA) ili klinički relaps nakon lokalne primarne intervencije s namjerom izlječenja te nisu bili kandidati za naknadni kirurški zahvat spašavanja, imali su nedavno dijagnosticiranu metastatsku bolest osjetljivu na androgene, ili su imali uznapredovalu lokaliziranu bolest čije liječenje nije bilo izgledno putem primarne intervencije kirurškim zahvatom ili radioterapijom. Prikladni su bolesnici trebali imati funkcionalni status 0 ili 1 prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Bolesnicima s napredovanjem bolesti za vrijeme razdoblja liječenja savjetovano je da nastave sudjelovati u ispitivanju te, ukoliko bude indicirano, prime radioterapiju ako ju propiše ispitivač. U slučaju povećanja razine PSA, bolesnici su mogli primiti enzalutamid nakon potvrde o progresiji PSA ili docetaksel za vrijeme ispitivanja.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa medikamentozne kastracije definirana kao postizanje i održavanje supresije testosterona u serumu na razinama kastrata (< 50 ng/dL) do 29. dana kroz 48 tjedana liječenja, a uz to je procjenjivana neinferiornost relugoliksa u usporedbi s leuprorelinom (vidjeti Tablicu 2). Druge sekundarne ključne mjere ishoda uključivale su stopu kastracije 4. i 15. dana, stope kastracije s testosteronom < 20 ng/dL 15. dana te stopu odgovora na liječenje mjerenu vrijednošću PSA 15. dana (vidjeti Tablicu 3).

Ukupno su 934 bolesnika randomizirana za primanje Orgovyxa ili leuprorelina u omjeru 2:1 tijekom 48 tjedana:

a) Udarna doza Orgovyxa od 360 mg prvog dana, nastavljajući s dnevnom dozom od 120 mg oralno.
b) Supkutana injekcija leuprorelina od 22,5 mg (ili 11,25 mg u Japanu, Tajvanu i Kini) svaka 3 mjeseca. Režim doziranja leuprorelinacetata od 11,25 mg svaka 3 mjeseca nije preporučen za ovu indikaciju u Europskoj uniji.

Medijan starosti populacije (N = 930) u obje skupine bolesnika iznosio je 71 godinu (raspon od 47 do 97 godina). Etnička/rasna distribucija bila je 68 % bijelci, 21 % Azijati, 4,9 % crnci i 5 % ostalo. Stanje bolesti bilo je distribuirano na sljedeći način: 32 % metastatska (M1), 31 % lokalna uznapredovala (T3/4 NX M0 ili bilo koja T N1 M0), 28 % lokalizirana (T1 ili T2 N0 M0) te 10 % nije bilo moguće klasificirati.

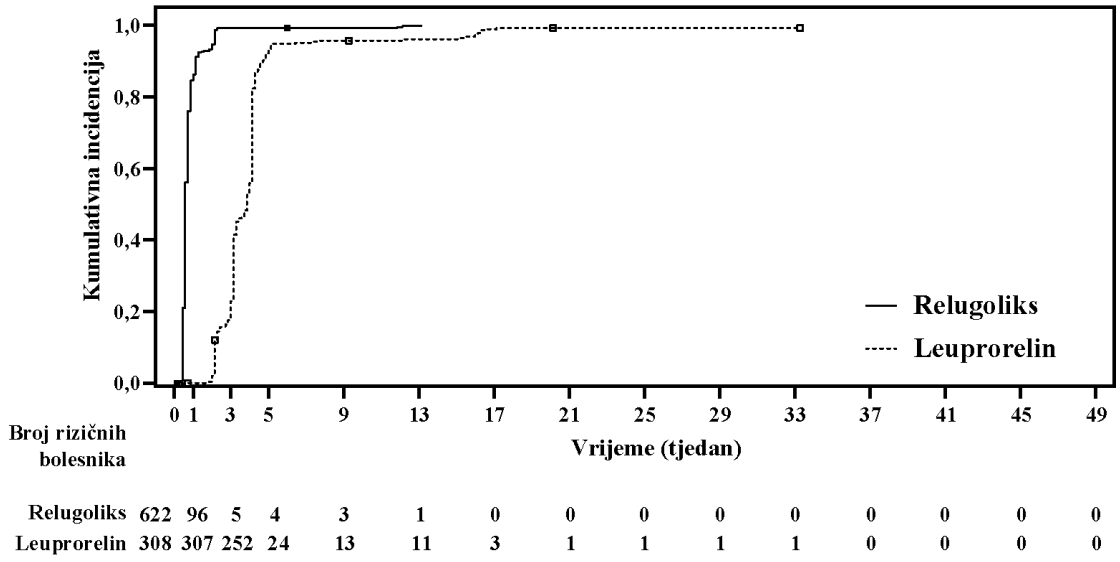
Rezultati za primarnu djelotvornost Orgovyxa u odnosu na leuprorelin za postizanje i održavanje serumske razine testosterona na razini kastrata (T < 50 ng/dL) prikazani su u Tablici 2 i na Slici 1. Početne razine testosterona i razvoj supresije testosterona Orgovyxom i leuprorelinom za vrijeme liječenja u trajanju od 48 tjedana prikazani su na Slici 2.

**Tablica 2. Stope medikamentozne kastracije (koncentracija testosterona < 50 ng/dL) od 1. dana 5. tjedna (29. dan) do 1. dana 49. tjedna (337. dan) u ispitivanju HERO**

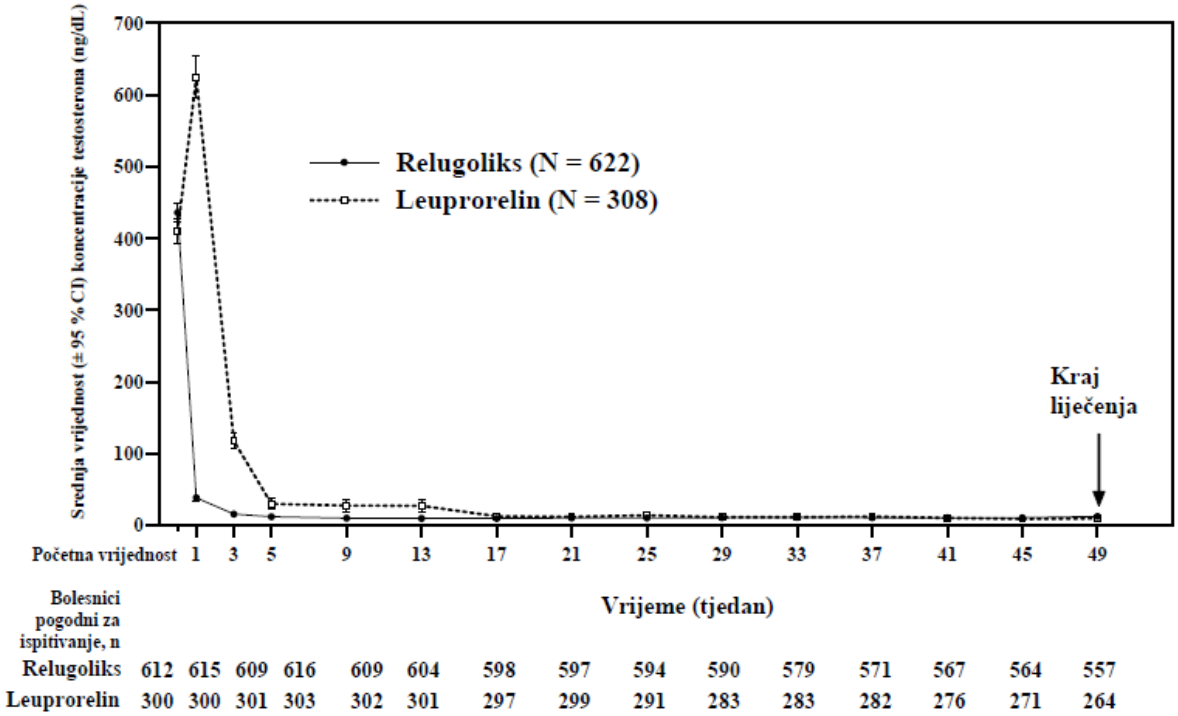
| | **Orgovyx 360/120 mg** | **leuprorelin 22,5 ili 11,5 mg[a]** |
|---|---|---|
| Br. liječenih bolesnika | 622[b] | 308[b] |
| Stopa odgovora (95 % CI)[c] | 96,7 %<br>(94,9 %; 97,9 %) | 88,8 %<br>(84,6 %; 91,8 %) |
| Razlika u odnosu na leuprorelin (95 % CI) | 7,9 %<br>(4,1 %; 11,8 %)[d]<br>p-vrijednost < 0,0001 | |

[a] doza od 22,5 mg u Europi i Sjevernoj Americi; doza od 11,25 mg u Aziji. Stopa kastracije podskupine bolesnika koji su primili 22,5 mg leuprorelina (n = 264) iznosila je 88,0 % (95 % CI: 83,4 %; 91,4 %).
[b] Po dva bolesnika u obje skupine nisu primila ispitivani lijek i nisu bila uključena.
[c] Kaplan-Meierova procjena unutar skupine.
[d] Neinferiornost je ispitana s marginom od -10 %.

**Slika 1: Kumulativna incidencija koncentracije testosterona < 50 ng/dL u ispitivanju HERO**



**Slika 2: Koncentracije testosterona od početne razine do 49. tjedna (srednja vrijednost i 95 % CI) u ispitivanju HERO**




Sažetak rezultata ključnih mjera sekundarnih ishoda prikazan je u Tablici 3.

**Tablica 3. Sažetak ključnih sekundarnih mjera ishoda**

| Sekundarna mjera ishoda | Orgovyx (N = 622) | Leuprorelin (N = 308) | p-vrijednost |
|---|---|---|---|
| Kumulativna vjerojatnost supresije testosterona do razine < 50 ng/dL prije uzimanja doze 4. dana | 56,0 | 0,0 | < 0,0001 |
| Kumulativna vjerojatnost supresije testosterona do razine < 50 ng/dL prije uzimanja doze 15. dana | 98,7 | 12,1 | < 0,0001 |
| Udio bolesnika za koje je zabilježen PSA odgovor 15. dana nakon kojeg je uslijedila potvrda 29. dana | 79,4 | 19,8 | < 0,0001 |
| Kumulativna vjerojatnost supresije testosterona do razine < 20 ng/dL prije uzimanja doze 15. dana | 78,4 | 1,0 | < 0,0001 |

Kratice: PSA = antigen specifičan za prostatu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Orgovyx u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju uznapredovalog hormonski osjetljivog raka prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene udarne doze od 360 mg, srednja vrijednost (± standardna devijacija [± SD]) površine ispod krivulje $AUC_{0-24}$ i $C_{max}$ relugoliksa iznosila je 985 (± 742) ng.hr/mL, odnosno 215 (± 184) ng/mL. Nakon primjene doze od 120 mg jednom dnevno, srednja vrijednost (± SD), $C_{max}$, $C_{avg}$ (prosječna koncentracija u plazmi za vrijeme 24-satnog intervala primjene) i $C_{trough}$ relugoliksa u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 70 (± 65) ng/mL, 17,0 (± 7) ng/mL, odnosno, 10,7 (± 4) ng/mL.

Akumulacija izloženosti relugoliksu nakon primjene doze od 120 mg relugoliksa jednom dnevno približno je dvostruka. Nakon primjene relugoliksa jednom dnevno nakon udarne doze od 360 mg prvog dana primjene, stanje dinamičke ravnoteže relugoliksa postiže se do 7. dana.

Apsorpcija

Apsorpcija relugoliksa nakon peroralne primjene primarno je posredovana crijevnim P-glikoproteinom, čiji je supstrat relugoliks. Nakon peroralne primjene, relugoliks se ubrzano apsorbira i doseže mjerljive koncentracije unutar 0,5 sati nakon primjene doze, nakon čega slijedi jedan ili više naknadnih vrhunaca apsorpcije. Medijan (raspon) vremena do $C_{max}$ ($t_{max}$) relugoliksa iznosi 2,25 sati (0,5 do 5,0 sati). Apsolutna bioraspoloživost relugoliksa je 11,6 %.

Nakon primjene jedne doze od 120 mg relugoliksa nakon visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masti (otprilike 800 do 1000 kalorija, od čega 500 kalorija masti, 220 ugljikohidrata, i 124 bjelančevina), vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ smanjene su za 19 %, odnosno za 21 %. Smanjenje izloženosti relugoliksu uz hranu ne smatra se klinički značajnim te se stoga Orgovyx može primjenjivati bez obzira na hranu (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

68 do 71 % relugoliksa vezuje se za proteine u plazmi i to prvenstveno za albumin i u manjoj mjeri za $\alpha_1$-kiseli glikoprotein. Srednja vrijednost omjera koncentracija lijeka u krvi i plazmi iznosi 0,78. Na temelju prividnog volumena distribucije (Vz), relugoliks se znatno distribuira u tkiva. Procijenjeni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) iznosi 3900 L.

Biotransformacija

*In vitro* ispitivanja ukazuju na to da su primarni CYP enzimi koji doprinose sveukupnom jetrenom oksidativnom metabolizmu relugoliksa bili CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) pri čemu su oksidativne metabolite, metabolit-A i metabolit-B, tvorili CYP3A4/5, odnosno CYP2C8.

Eliminacija

Nakon apsorpcije, približno 19 % relugoliksa eliminira se kao nepromijenjena djelatna tvar u urinu, a približno se 80 % eliminira putem višestrukih puteva biotransformacije, uključujući CYP3A i CYP2C8 i brojne druge manje metaboličke puteve, uz manji doprinos lučenja nepromijenjenog lijeka i/ili metabolita putem žuči. Otprilike 38 % primijenjene doze luči se kao metaboliti (osim kao metabolit-C) u fecesu i urinu. Metabolit-C, kojeg tvori crijevna mikroflora, primarni je metabolit u fecesu (51 %) i odražava neapsorbirani lijek.

Linearnost/nelinearnost

Pri dozama ispod približno 80 mg, relugoliks je povezan s većom stopom povećanja izloženosti od one koja bi bila proporcionalna dozi, što je u skladu sa zasićenjem crijevnog P-glikoproteina ovisnim o dozi i odgovarajućim smanjenim doprinosom efluksa crijevnog P-glikoproteina oralnoj bioraspoloživosti relugoliksa s povećanjem doze. Po zasićenju crijevnog P-glikoproteina, većim dijelom apsorpcije relugoliksa upravlja pasivna difuzija a izloženost relugoliksu povećava se proporcionalno dozi u rasponu doze od 80 do 360 mg. Zasićenje crijevnog P-glikoproteina višim dozama relugoliksa iskazuje se povećanjem izloženosti relugoliksu povezanim s dozom koje se povezuje s eritromicinom, snažnim inhibitorom P-glikoproteina (i umjerenim inhibitorom CYP3A), pri čemu je povećanje izloženosti bilo manje za dozu od 120 mg u usporedbi s manjim dozama relugoliksa (20 ili 40 mg) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Analize populacijske farmakokinetike (PopPK) i populacijske farkmakokinetike i farmakodinamike (PopPK/PD) ukazuju na to da ne postoje klinički značajne razlike u izloženosti relugoliksu ili

koncentracijama testosterona po dobi, rasi, etničkoj pripadnosti, veličini tijela (tjelesnoj težini ili indeksu tjelesne mase) ili stadiju raka.

*Oštećenje bubrežne funkcije*
Na temelju posebnih ispitivanja oštećenja bubrežne funkcije kod primjene doze od 40 mg relugoliksa, izloženost ($AUC_{0-t}$) relugoliksu povećala se 1,5 puta kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i do 2 puta kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom. Povećanje u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije ne smatra se klinički značajnim. Po pitanju bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, potreban je oprez kod primjene doze od 120 mg relugoliksa jednom dnevno (vidjeti dio 4.4).

Nije ispitan učinak završnog stadija bubrežne bolesti sa ili bez hemodijalize na farmakokinetička svojstva relugoliksa. Količina relugoliksa koja se ukloni hemodijalizom nije poznata.

*Oštećenje jetrene funkcije*
Nakon primjene jedne doze od 40 mg relugoliksa kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, vrijednost ukupne izloženosti relugoliksu ($AUC_{0-\infty}$) bila je manja za 31 %, odnosno usporediva s vrijednošću u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Srednje vrijednosti poluvijeka eliminacije relugoliksa kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini bile su usporedive.

Prilagodba doze Orgovyxa kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna (vidjeti dio 4.2). Učinci teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetička svojstva relugoliksa nisu ispitivani.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti odnosno kancerogenog potencijala nisu otkrili poseban rizik za ljude osim onih navedenih u nastavku.

U muških miševa genetski modificiranih za ekspresiju (engl. *knock-in*) ljudskog receptora za GnRH, oralna primjena relugoliksa smanjila je težinu prostate i sjemenih mjehurića pri dozama ≥ 3 mg/kg dva puta dnevno u trajanju od 28 dana. Učinci relugoliksa bili su reverzibilni, osim za težinu testisa, koja se nije u potpunosti vratila na prvotnu razinu unutar 28 dana od prekida primjene lijeka. Izgledno je kako su ovi učinci kod muških „knock-in" miševa povezani s farmakodinamikom relugoliksa, no značaj ovih nalaza za ljude nije poznat. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na majmunima u trajanju od 39 tjedana, nisu utvrđeni značajni učinci oralne primjene relugoliksa na muške reproduktivne organe pri dozama do 50 mg/kg dnevno (otprilike 36 puta veće od ljudske izloženosti pri preporučenoj dozi od 120 mg dnevno na temelju vrijednosti AUC). Relugoliks (doze ≥ 1 mg/kg) je doveo do supresije koncentracije LH u kastriranih muških makakija, no učinak supresije relugoliksa na LH i spolne hormone nije procijenjen unutar 39-tjednog ispitivanja toksičnosti u nekastriranih majmuna. Stoga nije poznat značaj nepostojanja učinka na reproduktivne organe u nekastriranih muških majmuna za ljude.

Kod skotnih ženki kunića koje su oralno primile dozu relugoliksa za vrijeme organogeneze zabilježeni su slučajevi spontanog pobačaja i potpunog gubitka legla pri razinama izloženosti (AUC) manjima od onih koje se postižu pri preporučenoj ljudskoj dozi od 120 mg dnevno. Nisu zabilježeni nikakvi učinci na embriofetalni razvoj kod štakora; međutim, relugoliks nema značajnu interakciju s receptorima na GnRH kod te vrste.

Kod štakorica u razdoblju laktacije kod kojih je primijenjena jedna oralna doza od 30 mg/kg radiooznačenog relugoliksa 14. dan nakon okota, relugoliks i/ili njegovi metaboliti bili su prisutni u mlijeku u koncentracijama do 10 puta većima nego u plazmi 2 sata nakon primjene doze uz smanjivanje na niske razine u razdoblju od 48 sati nakon primjene doze. Većina radioaktivnosti dobivene iz relugoliksa u mlijeku sastojala se od nepromijenjenog relugoliksa.

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da relugoliks može predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
natrijev škroboglikolat (E468)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E572)
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
crveni željezov oksid (E172)
karnauba vosak (E903)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete Orgovyxa dostupne su u bočici. Svaka bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sadrži 30 filmom obloženih tableta i sredstvo za sušenje te ima indukcijski zatvoreni polipropilenski (PP) zatvarač siguran za djecu.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Myovant Sciences Ireland Limited
Rocktwist House, Block 1
Western Business Park
Shannon, Co. Clare
V14 FW97 Irska

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1642/001

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Irska

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete
relugoliks

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg relugoliksa

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

## 8. ROK VALJANOSTI

EXP

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Myovant Sciences Ireland Limited
Rocktwist House, Block 1
Western Business Park
Shannon, Co. Clare
V14 FW97 Irska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1642/001

## 13. BROJ SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

orgovyx

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOČICE**

## 1. NAZIV LIJEKA

Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete
relugoliks

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg relugoliksa

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

## 8. ROK VALJANOSTI

EXP

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Myovant Sciences Ireland Limited
Rocktwist House, Block 1
Western Business Park
Shannon, Co. Clare
V14 FW97 Irska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1642/001

## 13. BROJ SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**B. UPUTA O LIJEKU**

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

**Orgovyx 120 mg filmom obložene tablete**
relugoliks

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**


1. Što je Orgovyx i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orgovyx
3. Kako uzimati Orgovyx
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Orgovyx
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije


## 1. Što je Orgovyx i za što se koristi

Orgovyx sadrži djelatnu tvar relugoliks. Koristi se za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom prostate koji reagiraju na hormonsku terapiju.

Relugoliks djeluje blokiranjem koraka u procesu kojim se šalje signal testisima da proizvode testosteron (muški spolni hormon). Budući da testosteron može stimulirati rast raka prostate, njegovim smanjivanjem na izrazito niske razine relugoliks sprječava rast i diobu stanica raka prostate.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orgovyx

**Nemojte uzimati Orgovyx**
- ako ste alergični na relugoliks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

**Upozorenja i mjere opreza**
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Orgovyx ako imate nešto od sljedećeg:
- Stanja srčanog krvotoka poput tegoba sa srčanim ritmom (aritmija). Rizik od tegoba sa srčanim ritmom može se povećati primjenom Orgovyxa. Vaš će liječnik možda provjeriti razinu soli (elektrolita) u Vašem tijelu i električnu aktivnost Vašeg srca za vrijeme primjene Orgovyxa.
- Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo kakve znakove ili simptome poput omaglice, nesvjestice, osjećaja da Vam srce udara ili ubrzano lupa (palpitacije) ili boli u prsnom košu. To mogu biti simptomi ozbiljnih tegoba sa srčanim ritmom.
- Bolest jetre. Potrebno je pratiti funkciju jetre. Uporaba Orgovyxa nije istražena kod bolesnika s teškom bolesti jetre.
- Bolest bubrega.
- Osteoporozu ili stanje koje utječe na čvrstoću Vaših kostiju. Smanjena razina testosterona može prouzročiti smanjivanje gustoće kostiju.
- Praćenje Vaše bolesti putem krvnog testa za antigen specifičan za prostatu (PSA).

**Djeca i adolescenti**
Orgovyx se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

**Drugi lijekovi i Orgovyx**
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta.

Orgovyx može ometati djelovanje nekih lijekova za liječenje tegoba sa srčanim ritmom (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron i sotalol) ili povećati rizik tegoba sa srčanim ritmom kod primjene s drugim lijekovima (npr. metadon [koristi se za ublažavanje bolova te kao dio detoksikacije, tj. čišćenja organizma kod ovisnosti o drogama], moksifloksacin [antibiotik], antipsihotici za ozbiljne psihičke bolesti).

Drugi lijekovi mogu utjecati na apsorpciju relugoliksa, što dovodi ili do povećanja razine u krvi, što može povećati nuspojave, ili smanjenja razine u krvi, što može umanjiti učinkovitost Orgovyxa. Primjeri lijekova koji mogu utjecati na djelovanje Orgovyxa uključuju:
- Određene lijekove za liječenje **epilepsije** (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital).
- Određene lijekove za liječenje **bakterijskih infekcija** (npr. rifampicin, azitromicin, eritromicin, klaritromicin, gentamicin, tetraciklin).
- Određene lijekove za liječenje **gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol, itrakonazol).
- Određene lijekove za liječenje **raka prostate** (npr. apalutamid).
- Biljne pripravke koji sadrže **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*).
- Određene lijekove za liječenje **visokog krvnog tlaka** (npr. karvedilol, verapamil).
- Određene lijekove za liječenje **aritmije** (npr. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin).
- Određene lijekove za liječenje **angine** (npr. ranolazin).
- Određene lijekove koji se koriste kao **imunosupresivi** (npr. ciklosporin).
- Određene lijekove koji se koriste za liječenje **infekcije HIV-om** (npr. ritonavir [ili kombinacije koje sadrže ritonavir], efavirenz).
- Određene lijekove koje se koriste za liječenje **hepatitisa C** (npr. telaprevir).

Vaš liječnik može promijeniti Vaš lijek, promijeniti vrijeme kad uzimate određene lijekove, dozu lijekova, ili povećati dozu Orgovyxa.

**Trudnoća, dojenje i plodnost**
Orgovyx je namijenjen za muškarce s rakom prostate. Ovaj lijek može utjecati na plodnost muškaraca. Ovaj lijek nije indiciran kod žena reproduktivne dobi. Ne smiju ga koristiti žene koje su trudne ili misle da bi mogle biti trudne ili doje.

- Informacije za muškarce:
  - Ako imate spolne odnose sa ženom koja može zatrudnjeti, trebate koristiti kondom te Vaša partnerica treba koristiti drugu učinkovitu metodu kontracepcije za vrijeme uzimanja ovog lijeka i 2 tjedna nakon uzimanja ovog lijeka, kako biste spriječili trudnoću.
  - Ako imate spolni odnos s trudnom ženom, koristite kondom kako biste zaštitili nerođeno dijete.

**Upravljanje vozilima i strojevima**
Umor i omaglica su vrlo česta (umor) i česta (omaglica) nuspojava koje mogu narušiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Te nuspojave mogu biti posljedica liječenja ili učinaka koji su posljedica osnovne bolesti.

**Orgovyx sadrži natrij**
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Orgovyx

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:
- tri tablete prvog dana liječenja.
- jedna tableta dnevno nakon toga, u otprilike isto vrijeme svaki dan.

Vaš liječnik može promijeniti dozu ukoliko to bude potrebno.

Progutati cijelu tabletu. Tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane, s tekućinom po potrebi.

**Ako uzmete više Orgovyxa nego što ste trebali**
Nisu prijavljeni ozbiljni štetni učinci prilikom uzimanja više doza ovog lijeka istovremeno. Ako ste uzeli previše tableta Orgovyx ili ste saznali da je Vaše dijete uzelo jednu ili više tableta, obratite se svom liječniku čim prije. Donesite lijek i pokažite ga liječniku.

**Ako ste zaboravili uzeti Orgovyx**
Ako se sjetite da ste propustili uzeti dozu manje od 12 sati nakon uobičajenog vremena kad biste ju uzeli, uzmite je čim se sjetite i potom nastavite uzimati sljedeću tabletu idućeg dana kao i obično. Ako ste zaboravili uzeti lijek i prošlo je više od 12 sati, nemojte uzeti dozu. Samo uzmite sljedeću dozu idućeg dana prema uobičajenom rasporedu.

**Ako prestanete uzimati Orgovyx**
Ako želite prestati uzimati ovaj lijek, prvo razgovarajte sa svojim liječnikom. Vaš će Vam liječnik objasniti učinke prestanka liječenja i razgovarati s Vama o drugim mogućnostima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće su nuspojave zabilježene s lijekom Orgovyx te su navedene prema učestalosti njihovog javljanja.

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- valunzi
- proljev
- zatvor
- bol u mišićima i zglobovima
- umor

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- povećanje grudi kod muškaraca (ginekomastija)
- nesanica
- depresija
- omaglica
- glavobolja
- visok krvni tlak
- nadražaj želuca uključujući mučninu
- pojačano znojenje
- osip
- smanjeno zanimanje za spolni odnos
- povećana težina

- povećane vrijednosti šećera u krvi
- povećane vrijednosti masnoća u krvi (triglicerida)
- povećane vrijednosti kolesterola u krvi

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- smanjena gustoća kostiju (osteoporoza)
- povišene razine jetrenih enzima

**Rijetke** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- srčani udar

**Nepoznato** (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- promjene elektrokardiograma (produljenje QT intervala)

**Prijavljivanje nuspojava**
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Orgovyx

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i boci iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**Što Orgovyx sadrži**
- Djelatna tvar je relugoliks.
- Drugi sastojci su manitol (E421), natrijev škroboglikolat (E468), hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E572), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), karnauba vosak (E903).

Pogledajte „Orgovyx sadrži natrij” u dijelu 2. za više informacija.

**Kako Orgovyx izgleda i sadržaj pakiranja**
Filmom obložene tablete Orgovyx svjetlocrvene su boje i oblika badema (11 mm [duljina] × 8 mm [širina]) sa slovom „R” na jednoj strani i brojkom „120” na drugoj strani. Orgovyx je dostupan u bijeloj plastičnoj bočici koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Svaka bočica također sadrži sredstvo za sušenje kako bi Vaš lijek ostao suh (zaštićen od vlage), nemojte uklanjati sredstvo za sušenje iz bočice. Svaka je bočica zatvorena indukcijski zatvorenim zatvaračem sigurnim za djecu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**
Myovant Sciences Ireland Limited
Rocktwist House, Block 1
Western Business Park
Shannon, Co. Clare
V14 FW97 Irska

**Proizvođač**
Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Irska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.