

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orgovux 120 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg релуголикс (relugolix).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлочервена филмирана таблетка с форма на бадем (11 mm [дължина] × 8 mm [ширина]) с обозначение „R“ от едната страна и „120“ от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Orgovux е показан при лечение на възрастни пациенти с напреднал хормонално зависим рак на простатата.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Orgovux трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекари специалисти с опит в лечението на рак на простатата.

#### Дозировка

Лечението с Orgovux трябва да бъде започнато с натоварваща доза 360 mg (три таблетки) през първия ден, последвана от доза 120 mg (една таблетка), приемана веднъж дневно приблизително по едно и също време всеки ден.

Тъй като релуголикс не предизвиква повишаване на концентрациите на тестостерон, не е необходимо добавяне на антиандроген като защита от претоварване при започване на терапията.

#### *Изменение на дозата при употреба с инхибитори на P-gp*

Едновременното приложение на Orgovux с перорални инхибитори на P-гликопротеин (P-gp) трябва да се избягва. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, Orgovux трябва да се приема пръв с интервал от поне 6 часа преди приложението на инхибитора на P-gp (вж. точка 4.5). Лечението с Orgovux може да бъде прекъснато за период до 2 седмици, ако е необходим кратък курс на лечение с инхибитор на P-gp.

#### *Изменение на дозата при употреба с комбиниран индуктор на P-gp и силен индуктор на CYP3A*

Едновременното приложение на Orgovux с комбиниран индуктор на P-gp и силен индуктор на цитохром P450 (CYP) 3A трябва да се избягва. Ако едновременното приложение не може да

бъде избегнато, дозата на Orgovux трябва да бъде увеличена до 240 mg веднъж дневно. След прекратяване на приложението на комбинирания индуктор на Р-гр и силен индуктор на СУРЗА трябва да се възобнови препоръчителната доза 120 mg Orgovux веднъж дневно (вж. точка 4.5).

#### Пропуснати дози

Ако се пропусне доза, Orgovux трябва да се приеме възможно най-скоро, след като пациентът си спомни. Ако дозата е пропусната за повече от 12 часа, пропуснатата доза не трябва да се приема и редовният график на дозиране трябва да се възобнови на следващия ден.

Ако лечението с Orgovux е прекъснато за повече от 7 дни, приемът на Orgovux трябва да започне отново с натоварваща доза 360 mg през първия ден, последвана от доза 120 mg веднъж дневно.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не се изисква промяна на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Няма съответна употреба на Orgovux при деца и юноши на възраст под 18 години за показанието лечение на напреднал хормонално зависим рак на простатата.

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

Orgovux може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се приемат с малко течност, ако е необходимо, и трябва да се поглъщат цели.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Ефект за удължаване на QT/QTc интервала

Андрогендепривационната терапия може да удължи QT интервала. При пациенти с анамнеза за рисков фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, приемащи едновременно други лекарствени продукти, които може да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), лекарите трябва да оценят съотношението полза/риск, включително потенциала за torsade de pointes, преди да назначат терапия с Orgovux.

Задълбочено проучване за QT/QTc интервала показва, че няма присъщ ефект на релуголикс за удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.8).

### Сърдечносъдово заболяване

В медицинската литература се съобщава за сърдечносъдови заболявания като инфаркт на миокарда и инсулт при пациенти на андрогендепривационна терапия. Затова трябва да се вземат под внимание всички сърдечносъдови рискови фактори.

### Изменения в костната плътност

Дългосрочното потискане на тестостерона при мъже, които са претърпели орхиектомия или които са били лекувани с агонист на GnRH рецептора или антагонист на GnRH, се асоциира с намалена костна плътност. Намалената костна плътност при пациенти с допълнителни рискови фактори може да доведе до остеопороза и повишен риск от костна фрактура.

### Чернодробно увреждане

Пациенти с известно или предполагаемо чернодробно заболяване не са били включени в дългосрочни клинични проучвания с релуголикс. Наблюдавани са леки, преходни повишения на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST), които обаче не са придружени от повишаване на билирубина и не са свързани с клинични симптоми (вж. точка 4.8). По време на лечението се препоръчва проследяване на чернодробната функция при пациенти с известно или предполагаемо чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на релуголикс при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не е оценена (вж. точка 5.2).

### Тежко бъбречно увреждане

Експозицията на релуголикс при пациенти с тежко бъбречно увреждане може да се увеличи до 2 пъти (вж. точка 5.2). Тъй като не се предлага по-ниска доза релуголикс, е необходимо повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане при прилагане на доза 120 mg релуголикс веднъж дневно. Количеството релуголикс, отстранено чрез хемодиализа, е неизвестно.

### Проследяване на простатно-специфичния антиген (PSA)

Ефектът на Orgovux трябва да се проследява чрез клинични параметри и серумните нива на простатно-специфичния антиген (PSA).

### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят на експозицията на релуголикс

#### Инхибитори на P-gp

Трябва да се избягва едновременното приложение на Orgovux и перорални инхибитори на P-gp. Релуголикс е субстрат на P-gp (вж. точка 5.2). При едновременно приложение на доза 120 mg релуголикс след приложение на дози 500 mg еритромицин четири пъти дневно за 8 дни – инхибитор на P-gp и умерен инхибитор на CYP3A – площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на релуголикс се увеличават съответно 3,5 и 2,9 пъти поради инхибиране на P-gp в червата от еритромицин, което води до повишаване на пероралната бионаличност на релуголикс.

При едновременно приложение на доза 120 mg релуголикс и единична доза 500 mg

азитромицин, който е слаб инхибитор на P-гр, AUC и  $C_{max}$  на релуголикс се увеличават съответно 1,5 и 1,6 пъти, въпреки че при експозицията на релуголикс 1-3 часа след приложение се наблюдават повишения на медианата на кривата плазмена концентрация/време до 5 пъти. Когато единичната доза азитромицин е приложена 6 часа след дозата 120 mg релуголикс, AUC и  $C_{max}$  на релуголикс се повишават съответно с 1,4 и 1,3 пъти (вж. Таблица 1); увеличението на експозицията на релуголикс при медианите на кривите концентрация/време е било максимално 1,6 пъти в прозореца 1-3 часа след приложение. Поради ограничения брой участници (n=18) и високата фармакокинетична вариабилност, доверителните интервали около тези повишения са широки (за AUC от 1,0 до 2,1 пъти).

Едновременното приложение на Orgovux с други перорални инхибитори на P-гр също може да увеличи AUC и  $C_{max}$  на релуголикс и следователно да повиши риска от нежелани реакции, свързани с Orgovux. Лекарствените продукти, които са перорални инхибитори на P-гр, включват някои антиинфекциозни средства (напр. азитромицин, еритромицин, кларитромицин, гентамицин, тетрациклин), противогъбични средства (кетоконазол, итраконазол), антихипертензивни средства (напр. карведилол, верапамил), антиаритмични средства (напр. амиодарон, дронедарон, пропafenон, хинидин), антистенокардни средства (напр. ранолозин), циклоспорин, човешки имунодефицитен вирус (HIV) или протеазни инхибитори на вируса на хепатит С (HCV) (напр. телупревирир).

Ако едновременното приложение с перорални инхибитори на P-гр веднъж или два пъти дневно не може да бъде избегнато, първо трябва да се вземе Orgovux, а пероралният инхибитор на P-гр след 6 часа и пациентите трябва да се следят по-често за нежелани реакции. Като алтернатива, лечението с Orgovux може да бъде прекъснато за период до 2 седмици за кратък курс на лечение с инхибитор на P-гр (напр. за определени макролидни антибиотици). Ако лечението с Orgovux е прекъснато за повече от 7 дни, възобновете приема на Orgovux с натоварваща доза 360 mg през първия ден, последвана от доза 120 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

#### Комбиниран индуктор на P-гр и силен индуктор на CYP3A

Трябва да се избягва едновременно приложение на Orgovux с комбиниран индуктор на P-гр и силен индуктор на цитохром CYP3A. При едновременно приложение на доза 40 mg релуголикс след прилагане на дози 600 mg рифампицин веднъж дневно за 13 дни – индуктор на P-гр и силен индуктор на CYP3A – AUC и  $C_{max}$  на релуголикс намаляват съответно с 55% и 23% поради индуциране на P-гр в червата (и CYP3A) от рифампицин, което води до намаляване на пероралната бионаличност на релуголикс. Едновременното приложение на Orgovux с друг комбиниран индуктор на P-гр и силен индуктор на CYP3A също намалява AUC и  $C_{max}$  на релуголикс и следователно може да намали терапевтичния ефект на Orgovux. Лекарствените продукти, които са комбиниран индуктор на P-гр и силен индуктор на CYP3A4, включват инхибитора на андрогенния рецептор апалутамид, определени антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал), антиинфекциозни средства (напр. рифампицин, рифабутин); жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), протеазни инхибитори на HIV или HCV (напр. ритонавир) и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц).

Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, дозата на Orgovux трябва да се увеличи (вж. точка 4.2). След прекратяване на приложението на комбиниран индуктор на P-гр и силен индуктор на CYP3A препоръчителната доза на Orgovux веднъж дневно трябва да се възобнови.

#### Други лекарствени продукти

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на релуголикс при едновременно приложение на релуголикс с вориконазол (силен инхибитор на CYP3A; дози 400 mg два пъти дневно в първия ден, последвани от дози 200 mg два пъти дневно за 8 дни), аторвастатин (дози 80 mg веднъж дневно за 10 дни) или средства за понижаване на стомашната киселинност. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на единична доза 5 mg мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A) или единична доза 10 mg

розувастатин (субстрат на протеина на резистентност на рак на гърдата [BCRP]) при едновременно приложение с релуголикс. Въз основа на ограничени данни (n=20) при мъже, които са получавали доза 120 mg релуголикс едновременно с дози от 80 до 160 mg ензалутамид (инхибитор на предаването на сигнали от андрогенните рецептори, който е силен индуктор на CYP3A и инхибитор на P-gp) за до 266 дни в проучването от фаза 3, най-ниската плазмена концентрация на релуголикс и концентрацията на тестостерон в серума не се изменят до клинично значима степен при добавяне на ензалутамид към монотерапията с релуголикс. Следователно може да се поддържа една и също доза релуголикс по време на комбинираното лечение.

Тъй като андрогендепривационната терапия може да удължи QT интервала, едновременната употреба на Orgovux с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, или лекарствени продукти, способни да индуцират torsade de pointes, като например антиаритмични лекарствени продукти от клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и други, трябва да бъде внимателно оценена (вж. точка 4.4).

Влиянието на съпътстващо прилагани лекарствени продукти върху експозицията на релуголикс от клинични проучвания и свързаните с това препоръки за дозиране са обобщени в Таблица 1.

**Таблица 1. Влияние на съпътстващо прилагани лекарствени продукти върху експозицията на релуголикс ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ) от клинични проучвания и препоръки**

Режим на дозиране на взаимодействиящите лекарства	Режим на дозиране на релуголикс	Промяна в $AUC_{0-inf}$ на релуголикс	Промяна в $C_{max}$ на релуголикс	Препоръки
еритромицин 500 mg четири пъти дневно, многократни дози	120 mg единична доза	3,5 пъти ↑	2,9 пъти ↑	Съпътстващо приложение на Orgovux с еритромицин и други перорални инхибитори на P-gp не се препоръчва.  Ако съпътстващото приложение с перорални инхибитори на P-gp веднъж или два пъти дневно не може да се избегне (напр. азитромицин), първо да се приеме Orgovux, а приложението на инхибитора на P-gp да е с поне 6 часа разлика, и пациентите да се наблюдават по-често за нежелани реакции.
азитромицин 500 mg единична доза	120 mg единична доза	1,5 пъти ↑	1,6 пъти ↑	Ако съпътстващото приложение с перорални инхибитори на P-gp веднъж или два пъти дневно не

азитромицин 500 mg единична доза 6 часа след приложение на релуголикс		1,4 пъти ↑	1,3 пъти ↑	може да се избегне (напр. азитромицин), първо да се приеме Orgovux, а приложението на инхибитора на P-гр да е с поне 6 часа разлика, и пациентите да се наблюдават по- често за нежелани реакции.
вориконазол 200 mg два пъти дневно, многократни дозы	120 mg единична доза	12% ↑	18% ↓	Не се препоръчва промяна на дозата при съпътстващо приложение на релуголикс и инхибитори на CYP3A4, при които липсва инхибиране на P-гр
флуконазол 200 mg дневно, многократни дози	40 mg единична доза	19%↑	44% ↑	
аторвастатин 80 mg дневно, многократни дози	40 mg единична доза	5%↓	22%↓	
рифампицин 600 mg QD, многократни дози	40 mg единична доза	55%↓	23%↓	Не се препоръчва едновременно приложение на Orgovux с рифампицин и други силни индуктори на CYP3A4 и/или P-гр.

#### Потенциал на релуголикс да повлияе на експозицията на други лекарствени продукти

Релуголикс е слаб индуктор на CYP3A-медириания метаболизъм. При едновременно приложение на една доза 5 mg мидазолам – чувствителен субстрат на CYP3A – последвано от приложение на дози 120 mg Orgovux веднъж дневно до стационарно състояние,  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  на мидазолам намаляват съответно с 22% и 14%, което не се счита за клинично значимо. Не се очакват клинично значими ефекти върху други субстрати на CYP3A4; ако обаче настъпи намаляване на терапевтичните ефекти, дозите на лекарствените продукти (например статини) могат да бъдат титрирани за постигане на желаните терапевтични ефекти.

Релуголикс е инхибитор на BCRP *in vitro*. При едновременно приложение на една доза 10 mg розувастатин – субстрат на BCRP и OATP1B1 – след приложение на дози 120 mg релуголикс веднъж дневно до стационарно състояние,  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  на розувастатин намаляват съответно с 27% и 34%. Намаляването на експозицията на розувастатин не се счита за клинично значимо; въпреки това дозата розувастатин може да бъде титрирана за постигане на желаните терапевтични ефекти. Ефектът на релуголикс върху други субстрати на BCRP не е оценен и значимостта при други субстрати на BCRP е неизвестна.

Релуголикс е инхибитор на P-гр *in vitro*. Въпреки това, при едновременно приложение на единична доза 150 mg дабигатран етексилат, който е субстрат на P-гр, с единична доза 120 mg релуголикс,  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  на общия дабигатран се повишават съответно със 17% и 18%, което не се счита за клинично значимо. Следователно не се очаква клинично значимо влияние на доза 120 mg релуголикс върху други субстрати на P-гр.

Като се има предвид, че натоварващата доза от 360 mg релуголикс не е проучвана, се препоръчва разделяне на натоварващата доза релуголикс от приложението на други субстрати

на Р-гр.

#### *Проучвания in vitro*

*Цитохром Р450 (СУР) изоензими:* Релуголикс не е инхибитор на СУР1А2, СУР2В6, СУР2С8, СУР2С9, СУР2С19, СУР2Д6 или СУР3А4, нито е индуктор на СУР1А2 или СУР2В6 при клинично значими концентрации в плазмата.

*Транспортерни системи:* Релуголикс не е инхибитор на ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТР2В1, ОАТ1, ОАТ3, ОСТ2, МАТЕ1, МАТЕ2-К или ВSEP при клинично значими концентрации в плазмата.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Този лекарствен продукт не е показан при жени с детероден потенциал. Той не трябва да се използва при жени, които са или може да са бременни или кърмачки (вж. точка 4.1).

##### Контрацепция

Не е известно дали релуголикс или неговите метаболити присъстват в спермата. Въз основа на находки при животни и механизма на действие, ако пациентът участва в полов акт с жена с детероден потенциал, трябва да се използва ефективна контрацепция по време на лечението и за 2 седмици след последната доза Orgovux.

##### Бременност

Има ограничени данни от употребата на релуголикс при бременни жени. Проучвания при животни показват, че експозицията на релуголикс в началото на бременността може да увеличи риска от ранна загуба на бременността (вж. точка 5.3). Въз основа на фармакологичните ефекти не може да се изключи неблагоприятен ефект върху бременността.

##### Кърмене

Резултатите от неклинични проучвания показват, че релуголикс се екскретира в млякото на пълхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Липсват данни относно наличието на релуголикс или неговите метаболити в човешката кърма или ефекта му върху кърмачето. Не може да се изключи ефект върху новородените/кърмачетата.

##### Фертилитет

Въз основа на находките при животни и механизма на действие Orgovux може да увреди фертилитета при мъже с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Orgovux не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Умората и замаяността са много чести (умора) и чести (замаяност) нежелани реакции, които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции по време на терапия с релуголикс са физиологични ефекти от потискането на тестостерона, включително горещи вълни (54%), мускулно-скелетна болка (30%) и умора (26%). Други много чести нежелани реакции включват диария и запек (12% всяка).



## Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в таблица 2, са класифицирани според честотата и по системено-органен клас. В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. За честотата е използвана следната класификация: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 2. Нежелани реакции, съобщени в проучването HERO**

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Чести	Анемия
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
Чести	Гинекомастия
<b>Психични нарушения</b>	
Чести	Инсомния
	Депресия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Замаяност
	Главоболие
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Редки	Инфаркт на миокарда
С неизвестна честота	Удължение на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)
<b>Съдови нарушения</b>	
Много чести	Горещи вълни
Чести	Хипертония
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Диария <sup>a</sup>
	Запек
Чести	Гадене
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Хиперхидроза
	Обрив
Нечести	Уртикария
	Ангиедем
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Много чести	Мускулно-скелетна болка <sup>b</sup>
Нечести	Остеопороза/остеопения
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Чести	Намалено либидо
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	Умора <sup>c</sup>
<b>Изследвания</b>	
Чести	Повишено тегло
	Повишена кръвна захар <sup>d</sup>
	Повишени триглицериди <sup>d</sup>
	Повишен холестерол в кръвта <sup>c</sup>
Нечести	Повишена аспартат аминотрансферазата
	Повишена аланинаминотрансферазата <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Включва диария и колит

<sup>b</sup> Включва артралгия, болка в гърба, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка в костите, болка във врата, артрит, мускулно-скелетна скованост, несърдечна болка в гърдите, болка в гръбначния стълб и мускулно-скелетен дискомфорт

<sup>c</sup> Включва умора и астения

<sup>d</sup> Увеличения до степен 3/4, установени чрез наблюдение с клинични лабораторни тестове (вж. по-долу)

<sup>e</sup> Няма съобщения за повишаване на холестерола >степен 2

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Промени в лабораторните параметри*

Промените в лабораторните стойности, наблюдавани за период до 1 година лечение в проучването от фаза 3 (N=622), са в едни и същи граници за Orgovux и агонист на GnRH (леупрорелин), използван като активен компаратор. Концентрации на ALT и/или AST >3 x горната граница на нормата (ULN) са съобщени след лечение с Orgovux при 1,4% от пациентите с нормални стойности преди лечението. Увеличение на ALT до степен 3/4 е наблюдавано съответно при 0,3% от пациентите и на AST до степен 3/4 при 0% от пациентите, лекувани с Orgovux. Няма събития, свързани с повишен билирубин.

Концентрацията на хемоглобин намалява с 10 g/L за период до 1 година лечение. Значително намаляване на хемоглобина ( $\leq 105$  g/L) е наблюдавано при 4,8% след лечение с Orgovux, с увеличение до степен 3/4 при 0,5%. Наблюдава се повишаване на кръвната захар до степен 3/4 при 2,9% и повишаване на триглицеридите до степен 3/4 при 2,0% от наблюдаваните пациенти.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Презодиране**

Няма известен специфичен антидот при презодиране с Orgovux. В случай на презодиране Orgovux трябва да се спре и да се предприемат общи поддържащи мерки, докато евентуалната клинична токсичност не намалее или отшуми, като се вземе предвид полуживотът от 61,5 часа. Все още не са наблюдавани нежелани реакции в случай на презодиране; очаква се такива реакции да приличат на нежеланите реакции, посочени в точка 4.8. Не е известно дали релуголикс се отстранява чрез хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия, други хормонални антагонисти и подобни средства, АТС код: L02BX04

### Механизъм на действие

Релуголикс е непептиден антагонист на GnRH рецептора, който се свързва конкурентно с GnRH рецепторите в предната хипофизна жлеза, като предотвратява свързването на нативните GnRH и сигнализира за секрецията на лутеинизиращ хормон (LH) и фоликулостимулиращ хормон (FSH). Вследствие на това производството на тестостерон от тестисите намалява. При хора концентрациите на FSH и LH бързо намаляват при започване на лечение с Orgovux, а концентрациите на тестостерон се потискат до под физиологичните концентрации. Лечението не е свързано с първоначалното повишаване на концентрациите на FSH и LH и впоследствие на тестостерона („потенциално симптоматично обостряне“), наблюдавано при започване на

лечение с аналог на GnRH. След прекратяване на лечението концентрациите на хормоните на хипофизата и половите жлези се връщат към физиологичните концентрации.

### Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Orgovux са оценени в HERO, рандомизирано, отворено проучване при възрастни мъже с напреднал андроген-чувствителен рак на простатата, изискващ поне 1 година андрогендепривационна терапия, и които не са кандидати за хирургична или лъчева терапия с лечебна цел. Подходящите за включване пациенти са имали данни за биохимичен (PSA) или клиничен рецидив след локална първична интервенция с лечебна цел и не са били кандидати за спасителна хирургична операция, имаха новодиагностицирано андроген-зависимо метастатично заболяване или напреднало локализирано заболяване, което е малко вероятно да бъде излекувано чрез първична интервенция с хирургична процедура или лъчетерапия. Подходящите за включване пациенти трябваше да имат функционален статус 0 или 1 според Източната кооперативна онкологична група (ECOG). Пациентите с прогресия на заболяването по време на периода на лечение бяха насърчавани да останат в проучването и, ако е показано, е можело да получат лъчетерапия, както е предписано от изследователя. При повишаване на нивата на PSA на пациентите беше разрешено да получават ензалутамид след потвърждаване на прогресията на PSA или доцетаксел по време на проучването.

Основният измерител за ефикасност е степента на медицинска кастрация, определена като постигане и поддържане на серумна супресия на тестостерон до нива на кастрация (<50 ng/dL) от ден 29 до 48-ма седмица на лечение, като е оценена не по-малката ефикасност на релуголикс в сравнение с леупрорелин (вж. Таблица 3). Други ключови вторични крайни точки включват степен на кастрация на ден 4 и 15, степен на кастрация с тестостерон <20 ng/dL до ден 15 и степен на PSA отговор до ден 15 (вж. Таблица 4).

Общо 934 пациента са рандомизирани да получават Orgovux или леупрорелин в съотношение 2:1 за 48 седмици:

- Orgovux при натоварваща доза 360 mg през първия ден, последвана от дневни дози по 120 mg перорално.
- Инжекция с леупрорелин 22,5 mg (или 11,25 mg в Япония, Тайван и Китай) подкожно на всеки 3 месеца. Леупрорелин ацетат 11,25 mg на всеки 3 месеца е схема на прилагане която не се препоръчва за това показание в Европейския съюз.

Популацията (N=930) в двете групи на лечение е със средна възраст 71 години (диапазон от 47 до 97 години). Етническото/расово разпределение е 68% бели, 21% азиатци, 4,9% чернокожи и 5% други. Стадият на заболяването е разпределен както следва: 32% метастатичен (M1), 31% локално напреднал (T3/4 NX M0 или който и да е T N1 M0), 28% локализиран (T1 или T2 N0 M0) и 10% не може да се класифицира.

Първичните резултати за ефикасност на Orgovux спрямо леупрорелин при постигане и поддържане на серумния тестостерон при нива на кастрация (T<50 ng/dL) са показани в Таблица 3 и на Фигура 1. Изходните нива на тестостерон и времевият ход на потискане на тестостерона от Orgovux и леупрорелин през 48-седмичния период на лечение са показани на Фигура 2.

**Таблица 3. Степен на медицинска кастрация (концентрации на тестостерон <50 ng/dL) от седмица 5, ден 1 (ден 29) до седмица 49, ден 1 (ден 337) в HERO**

	<b>Orgovux 360/120 mg</b>	<b>Леупрорелин 22,5 или 11,5 mg<sup>a</sup></b>
Брой лекувани	622 <sup>b</sup>	308 <sup>b</sup>
Процент на респондерите (95% ДИ) <sup>c</sup>	96,7% (94,9%, 97,9%)	88,8% (84,6%, 91,8%)
Разлика спрямо леупрорелин (95% ДИ)	7,9% (4,1%, 11,8%) <sup>d</sup> p-стойност <0,0001	

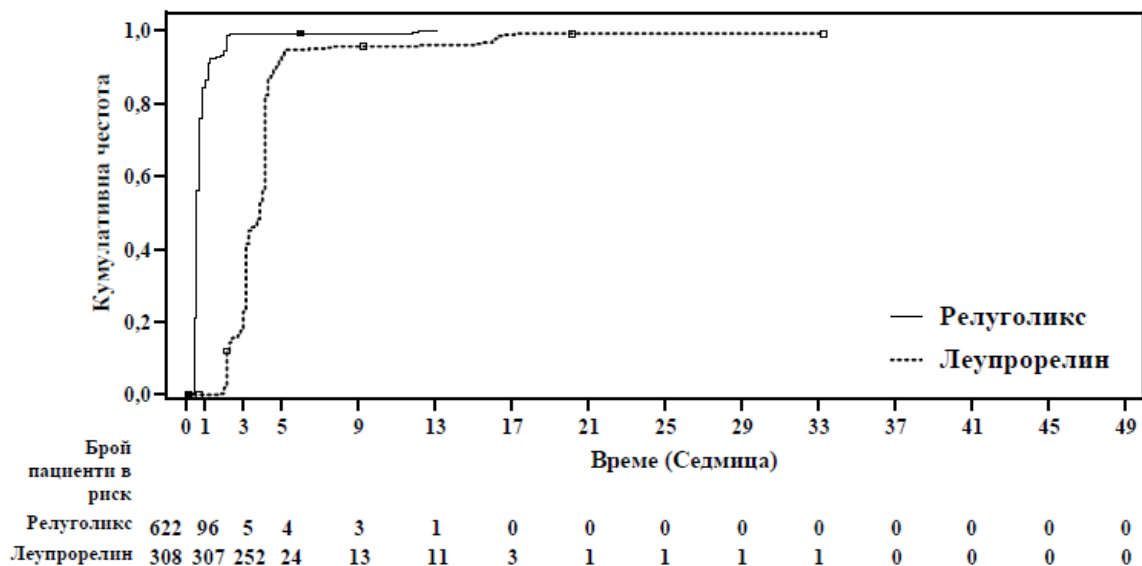
<sup>a</sup> 22,5 mg доза в Европа и Северна Америка; 11,25 mg доза в Азия. Степента на медицинска кастрация в подгрупата пациенти, приемащи 22,5 mg леупрорелин (n=264), е 88,0% (95% ДИ: 83,4%, 91,4%).

<sup>b</sup> Двама пациенти във всяко рамо не са получили проучваното лекарство и не са включени.

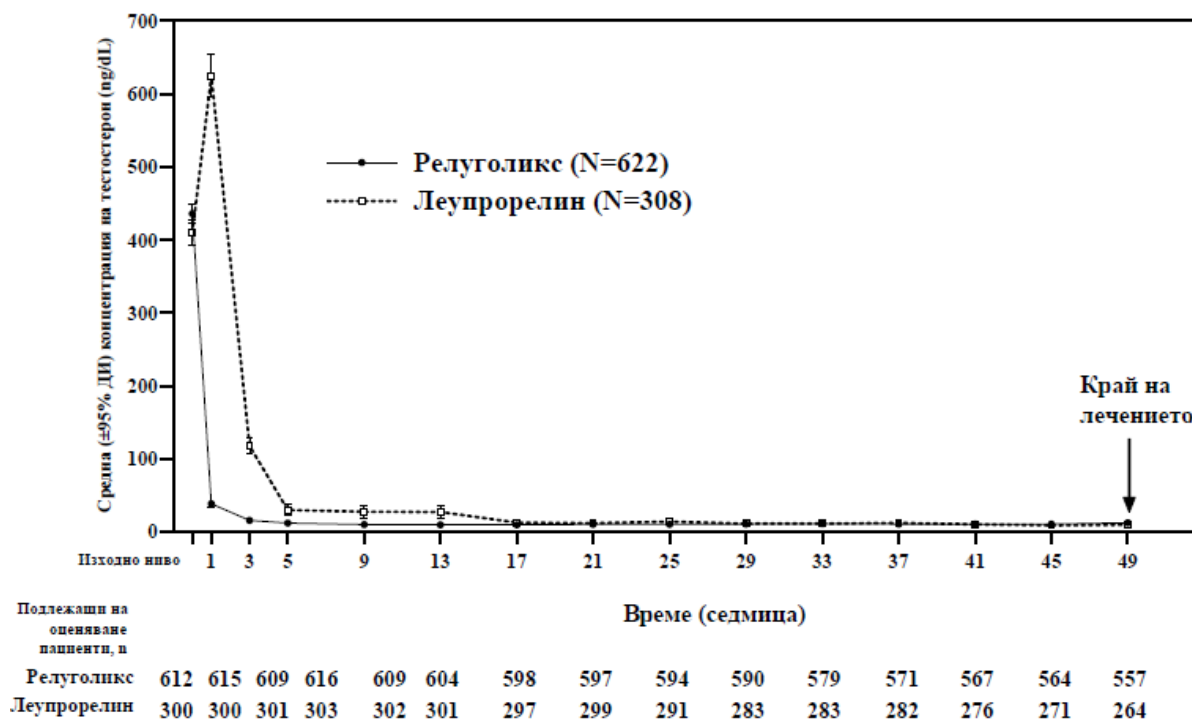
<sup>c</sup> Оценка по метода на Каплан-Майер в рамките на групата.

<sup>d</sup> Не по-малката ефикасност е тествана при граница -10%.

**Фигура 1: Кумулативна честота на концентрация на тестостерон <50 ng/dL в HERO**



**Фигура 2: Концентрация на тестостерон от изходно ниво до седмица 49 (средна и 95% ДИ) в HERO**



Обобщение на резултатите от ключовите вторични крайни точки е показано в Таблица 4.

**Таблица 4. Обобщение на ключовите вторични крайни точки**

<b>Вторична крайна точка</b>	<b>Orgovux (N=622)</b>	<b>Леупрорелин (N=308)</b>	<b>p-стойност</b>
Кумулативна вероятност за потискане на тестостерона до <50 ng/dL преди приложение на ден 4	56,0	0,0	<0,0001
Кумулативна вероятност за потискане на тестостерона до <50 ng/dL преди приложение на ден 15	98,7	12,1	<0,0001
Дял на пациентите с PSA отговор на ден 15, последвано от потвърждение на ден 29	79,4	19,8	<0,0001
Кумулативна вероятност за потискане на тестостерона до <20 ng/dL преди приложение на ден 15	78,4	1,0	<0,0001

Съкращения: PSA=простатноспецифичен антиген.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Orgovux във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на напреднал хормонално-чувствителен рак на простатата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

След перорален прием на една натоварваща доза 360 mg средната стойност ( $\pm$ стандартно отклонение [ $\pm$ SD]) на  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  на релуголикс са съответно 985 ( $\pm$ 742) ng.hr/mL и 215 ( $\pm$ 184) ng/mL. След прием на доза 120 mg веднъж дневно, средната ( $\pm$ SD)  $C_{max}$ ,  $C_{avg}$  (средна плазмена концентрация за 24-часовия дозов интервал) и  $C_{trough}$  на релуголикс в стационарно състояние са съответно 70 ( $\pm$ 65) ng/mL, 17,0 ( $\pm$ 7) ng/mL и 10,7 ( $\pm$ 4) ng/mL. Кумулирането на релуголикс при прием веднъж дневно на доза 120 mg релуголикс е приблизително 2 пъти. След прием на релуголикс веднъж дневно, след натоварваща доза 360 mg през първия ден от приема, стационарно състояние на релуголикс се постига до ден 7.

### Абсорбция

Абсорбцията на релуголикс след перорално приложение е основно медирана от P-гр в червата, за който релуголикс е субстрат. След перорално приложение релуголикс се абсорбира бързо, като достига количествено измерима концентрация до 0,5 часа след дозата, последвано от един или повече последващи пика на абсорбция. Медианата (граница) на времето до  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) на релуголикс е 2,25 часа (0,5 до 5,0 часа). Абсолютната бионаличност на релуголикс е 11,6%.

След прием на една доза 120 mg релуголикс след консумация на висококалорична храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 800 до 1000 калории, като 500, 220 и 124 са съответно от мазнини, въглехидрати и протеини),  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  намаляват съответно с 19% и 21%. Намаляването на експозицията на релуголикс с храна не се счита за клинично значимо и следователно Orgovux може да се прилага независимо от храната (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Релуголикс се свързва 68 до 71% с плазмените протеини, предимно с албумин, и в по-малка степен с  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин. Средното съотношение кръв-плазма е 0,78. Въз основа на привидния обем на разпределение ( $V_z$ ) релуголикс се разпределя широко в тъканите. Изчисленият обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{ss}$ ) е 3900 L.

## Биотрансформация

Проучвания *in vitro* показват, че основните CYP изоензими, допринасящи за общия чернодробен окислителен метаболизъм на релуголикс, са CYP3A4/5 (45%) >CYP2C8 (37%) >CYP2C19 (<1%) с окислителните метаболити, метаболит-А и метаболит-В, образувани съответно чрез CYP3A4/5 и CYP2C8.

## Елиминиране

След абсорбция приблизително 19% релуголикс се елиминира като непроменено активно вещество в урината и приблизително 80% се елиминира чрез множество пътища на биотрансформация, включително CYP3A и CYP2C8 и множество други второстепенни метаболитни пътища, с незначителен принос от жлъчната екскреция на непроменен лекарствен продукт и/или метаболити. Приблизително 38% от приложената доза се екскретира като метаболити (различни от метаболит-С) с фекалиите и урината. Метаболит-С, който се образува от чревна микрофлора, е основният метаболит във фекалиите (51%) и допълнително отразява неабсорбираното лекарство.

## Линейност/нелинейност

Релуголикс се свързва с по-голямо от пропорционално на дозата увеличение на експозицията при дози под приблизително 80 mg, което е в съответствие с дозозависимото насищане на Р-гр в червата и съответния намаляващ принос на ефлукса на Р-гр в червата за пероралната бионаличност на релуголикс с увеличаване на дозата. След насищане на Р-гр в червата по-голяма част от абсорбцията на релуголикс се управлява от пасивна дифузия, а експозицията на релуголикс се увеличава пропорционално на дозата в рамките на дозовия диапазон от 80 до 360 mg. Насищането на Р-гр в червата при по-високи дози релуголикс се демонстрира чрез свързаните с дозата увеличения на експозицията на релуголикс, свързани с еритромицин, силен инхибитор на Р-гр (и умерен инхибитор на CYP3A), където увеличението на експозицията е по-малко за дозата 120 mg в сравнение с по-ниски дози релуголикс (20 до 40 mg) (вж. точка 4.5).

## Специални популации

Популационните РК (PopPK) и PopPK/PD анализи показват, че няма клинично значими разлики в експозицията на релуголикс или концентрациите на тестостерон въз основа на възраст, раса или етническа принадлежност, размер на тялото (телесно тегло или индекс на телесната маса) или стадий на рака.

## *Бъбречно увреждане*

Въз основа на специалните проучвания при бъбречно увреждане с 40 mg релуголикс експозицията на релуголикс ( $AUC_{0-t}$ ) нараства 1,5 пъти при пациенти с умерено бъбречно увреждане и 2,0 пъти при пациенти с тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Увеличението при пациенти с умерено бъбречно увреждане не се счита за клинично значимо. По отношение на пациенти с тежко бъбречно увреждане е необходимо повишено внимание при прилагане на релуголикс в доза 120 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Ефектът на терминален стадий на бъбречна болест със или без хемодиализа върху фармакокинетиката на релуголикс не е оценен. Количеството релуголикс, отстранено чрез хемодиализа, е неизвестно.

## *Чернодробно увреждане*

След приложение на една доза 40 mg релуголикс при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане общата експозиция на релуголикс ( $AUC_{0-\infty}$ ) намалява съответно с 31% или е сравнима спрямо участници с нормална чернодробна функция. Средният елиминационен полуживот на релуголикс при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане и здрави контролни субекти е сравним.

Не се изисква промяна на дозата Orgovux при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Ефектът на тежка степен на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на релуголикс не е оценена.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или канцерогенен потенциал не показват особен риск за хора извън обсъдените по-долу.

При knock-in мъжки мишки с човешки GnRH рецептор пероралното приложение на релуголикс намалява теглото на простатата и семенните мехурчета в дози  $\geq 3$  mg/kg два пъти дневно за 28 дни. Ефектът на релуголикс е обратим с изключение на теглото на тестисите, което не се възстановява напълно в рамките на 28 дни след спиране на лекарството. Тези ефекти при knock-in мъжки мишки вероятно е свързан с фармакодинамиката на релуголикс; значимостта на тези находки за хората обаче е неизвестна. В проучване за токсичност при маймуни при прием на многократни дози в течение на 39 седмици няма значителни ефекти върху мъжките репродуктивни органи при перорални дози на релуголикс до 50 mg/kg/ден (приблизително 36 пъти експозиция при хора при препоръчителната доза 120 mg веднъж дневно въз основа на AUC). Релуголикс (доза  $\geq 1$  mg/kg) потиска концентрациите на LH при кастрирани мъжки дългопашати макаци; потискащият ефект на релуголикс върху LH и половите хормони обаче не е оценен в 39-седмичното проучване за токсичността при интактни маймуни. Следователно значимостта на липсата на ефект върху репродуктивните органи при интактни мъжки маймуни за хората е неизвестна.

При бременни зайци с перорално приложение на релуголикс по време на органогенезата са наблюдавани спонтанен аборт и тотална загуба на поколението при нива на експозиция (AUC), по-малки от постиганите при препоръчителната доза 120 mg/ден при хора. Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие при плъхове; релуголикс обаче не взаимодейства значително с GnRH рецепторите при този вид.

След перорално приложение на една доза 30 mg/kg изотопно маркиран релуголикс при плъхове в период на лактация на 14-тия ден след раждането релуголикс и/или неговите метаболити са налични в млякото в концентрации до 10 пъти по-високи от тези в плазмата 2 часа след дозата, като намаляват до ниски нива до 48 часа след дозата. По-голямата част от радиоактивността в млякото в резултат на релуголикс се състои от непроменен релуголикс.

Проучвания за оценка на риска за околната среда показват, че релуголикс може да представлява риск за водната среда (вж. точка 6.6).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)  
Натриев нишестен гликолат (E468)  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Магнезиев стеарат (E572)  
Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, червен (E172)  
Карнаубски восък (E903)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Филмираните таблетки Orgovux се доставят в бутилка. Всяка бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) съдържа 30 филмирани таблетки и сушител и е затворена с полипропиленова (PP) капачка с индукционно запечатване, защитена от деца.

Опаковки от 30 и 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1642/001

EU/1/22/1642/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29 април 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ  
НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice,  
Полша

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание. (вж. Приложение 1: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл.107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от бмесеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Orgovux 120 mg филмирани таблетки  
релуголикс

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg релуголикс.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

30 филмирани таблетки  
90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не поглъщайте сушителя.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКОСЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1642/001 30 филмирани таблетки  
EU/1/22/1642/002 90 филмирани таблетки (3 опаковки по 30)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

orgovux

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Orgovux 120 mg филмирани таблетки  
релуголикс

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg релуголикс.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не поглъщайте сушителя.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКОСЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1642/001 30 филмирани таблетки  
EU/1/22/1642/002 90 филмирани таблетки (3 опаковки по 30)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Orgovux 120 mg филмирани таблетки релуголикс (relugolix)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Orgovux и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orgovux
3. Как да приемате Orgovux
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Orgovux
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Orgovux и за какво се използва

Orgovux съдържа активното вещество релуголикс. Използва се за лечение на възрастни пациенти с напреднал рак на простатата, които се повлияват от хормонална терапия.

Релуголикс действа, като блокира стъпка в процеса, който сигнализира на тестисите да произвеждат тестостерон (мъжкия полов хормон). Тъй като тестостеронът може да стимулира растежа на рака на простатата, с намаляването му до много ниски нива релуголикс предотвратява растежа и деленето на раковите клетки на простатата.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orgovux

##### Не приемайте Orgovux

- ако сте алергични към релуголикс или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Orgovux, ако имате някое от следните заболявания:

- Сърдечносъдови заболявания като проблеми със сърдечния ритъм (аритмия). Рискът от проблеми със сърдечния ритъм може да се увеличи при прием на Orgovux. Вашият лекар може да провери солите в организма Ви (електролити) и електрическата активност на сърцето по време на лечение с Orgovux.
- Кажете на Вашия лекар веднага, ако получите някакви признаци или симптоми като замаяване, прималяване, усещане за силно или учестено сърцебиене или болка в гърдите. Това може да са симптоми на сериозни проблеми със сърдечния ритъм.

- Чернодробно заболяване. Може да се наложи проследяване на чернодробната функция. Използването на Orgovux не е изследвано при пациенти с тежко чернодробно заболяване.
- Бъбречно заболяване
- Остеопороза или всяко състояние, което влияе на здравината на Вашите кости. Намалените нива на тестостерон може да доведат до изтъняване на костите.
- Проследяване на Вашето заболяване с кръвен тест за простатноспецифичен антиген (PSA).

### Деца и юноши

Orgovux не е предназначен за употреба от деца и юноши под 18-годишна възраст.

### Други лекарства и Orgovux

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Orgovux може да повлияе на някои лекарства, използвани за лечение на проблеми със сърдечния ритъм (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон и соталол), или да увеличи риска от проблеми със сърдечния ритъм, когато се използва с някои други лекарства (напр. метадон [използван за облекчаване на болка и като част от детоксикацията при пристрастяване към наркотици], моксифлоксацин [антибиотик], антипсихотици, използвани при сериозни психични заболявания).

Други лекарства могат да повлияят на абсорбцията на релуголикс, което да доведе или до увеличаване на нивата в кръвта, което може да увеличи нежеланите реакции, или до намаляване на нивата в кръвта, което може да намали ефективността на Orgovux. Примерите за лекарства, които могат да повлияят на Orgovux, включват:

- някои лекарства, използвани за лечение на **епилепсия** (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)
- някои лекарства, използвани за лечение на **бактериални инфекции** (напр. рифампицин, азитромицин, еритромицин, кларитромицин, гентамицин, тетрациклин)
- някои лекарства, използвани за лечение на **гъбични инфекции** (напр. кетоконазол, итраконазол)
- някои лекарства, използвани за лечение на **рак на простатата** (напр. апалутамид)
- билкови лекарства, съдържащи **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*)
- някои лекарства, използвани за лечение на **високо кръвно налягане** (напр. карведилол, верапамил)
- някои лекарства, използвани за лечение на **аритмии** (напр. амиодарон, дронедазон, пропafenон, хинидин)
- някои лекарства, използвани за лечение на **стенокардия** (напр. ранолазин)
- някои лекарства, използвани като **имуносупресори** (напр. циклоспорин)
- някои лекарства, използвани за лечение на **ХИВ инфекции** (напр. ритонавир [или комбинации, съдържащи ритонавир], ефавиренц)
- някои лекарства, използвани за лечение на **хепатит С** (напр. телупревивр).

Поради това Вашият лекар може да промени лекарствата Ви, да промени времето на прием на определени лекарства, дозата на лекарствата или да увеличи дозата на Orgovux.

### Бременност, кърмене и фертилитет

Orgovux е предназначен за употреба при мъже с рак на простатата. Възможно е това лекарство да има ефект върху мъжкия фертилитет.

Това лекарство не е показано за жени, които може да забременеят. То не се използва при жени, които са или може да забременеят, или които кърмят.

- Информация за мъже:
  - Ако правите секс с жена, която може да забременее, използвайте презерватив и друг ефективен метод, използван от Вашата партньорка за контрол на раждаемостта, по време на лечението и за 2 седмици след лечението с това лекарство, за да

- предотвратите бременност.
- Ако правите секс с бременна жена, използвайте презерватив, за да защитите нероденото дете.

### **Шофиране и работа с машини**

Умората и замаяността са много чести (умора) и чести (замаяност) нежелани реакции, които може да повлияят на способността Ви за шофиране и работа с машини. Тези нежелани реакции може да се дължат на лечението или да са реакции, произхождащи от основното заболяване.

### **Orgovux съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Orgovux**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

- Три таблетки в първия ден от лечението.
- По една таблетка на ден след това приблизително по едно и също време всеки ден. Вашият лекар може да промени дозата.

Гълтайте таблетката цяла. Таблетката може да се приема със или без храна с малко течност.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Orgovux**

Няма съобщения за сериозни вредни ефекти от приемането на няколко дози от това лекарство наведнъж. Ако сте взели твърде много таблетки Orgovux или ако разберете, че дете е взело таблетка, трябва да съобщите на Вашия лекар възможно най-скоро. Вземете лекарството със себе си, за да го покажете на лекаря.

### **Ако сте пропуснали да приемете Orgovux**

Ако си спомните, че сте пропуснали доза по-малко от 12 часа след обичайното време, по което е трябвало да я вземете, вземете я веднага щом си спомните и след това продължете приема на следващите таблетки през следващите дни, както обикновено. Ако пропуснете доза с повече от 12 часа, не приемайте дозата. Просто вземете следващата доза на следващия ден както обикновено.

### **Ако сте спрели приема на Orgovux**

Ако искате да спрете приема на това лекарство, първо говорете с Вашия лекар. Вашият лекар ще обясни ефектите от спирането на лечението и ще обсъди с Вас други възможности.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако развиете:

- Бързо подуване на лицето, устата, устните, езика, гърлото, корема или ръцете и краката (ангиоедем) (нечести: може да засегнат до 1 на 100 души).

Следните нежелани реакции са съобщени при Orgovux и са изброени по-долу според честотата на проявата им.

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- горещи вълни
- диария
- запек
- болка в мускулите и ставите
- умора

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- нисък брой червени кръвни клетки (анемия)
- уголемяване на гърдите при мъже (гинекомастия)
- безсъние
- депресия
- замаяност
- главоболие
- високо кръвно налягане
- разстроен стомах, включително гадене
- повишено изпотяване
- обрив
- намален интерес към секса
- повишаване на телното
- повишени нива на кръвната захар
- повишени нива на масти в кръвта (триглицериди)
- повишено ниво на холестерола в кръвта

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- изтъняване на костите (остеопороза)
- повишени чернодробни ензими
- копривна треска (уртикария)

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- инфаркт на сърцето

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- промени в електрокардиограмата (удължаване на QT интервала)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Orgovux**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху вторичната картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Orgovux**

- Активно вещество: релуголикс.
- Други съставки: манитол (E421), натриев нишестен гликолат (E468), хидроксипропилцелулоза (E463), магнезиев стеарат (E572), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172) и карнаубски восък (E903).

Вижте „Orgovux съдържа натрий“ в точка 2 за повече информация.

### **Как изглежда Orgovux и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки Orgovux са светлочервени филмирани таблетки с форма на бадем (11 mm [дължина] × 8 mm [ширина]) с обозначение „R“ от едната страна и „120“ от другата. Orgovux се предлага в бяла пластмасова бутилка, съдържаща 30 филмирани таблетки, в опаковки от 30 филмирани таблетки и 90 филмирани таблетки (3 бутилки по 30 филмирани таблетки). Всяка бутилка съдържа сушител, който помага лекарството да се поддържа сухо (да е защитено от влага), не отстранявайте сушителя от бутилката. Всяка бутилка е затворена с капачка с индукционно запечатване, защитена от деца. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice,  
Полша

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

EL  
Win Medica Pharmaceutical S.A.  
Tel: +30 210 7488 821

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА В УСЛОВИЯТА НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за релуголикс, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на наличните данни за уртикария и ангиоедем от клинични изпитвания и спонтанни съобщения, включително случаи с тясна времева връзка, отзвучаване след спиране на лекарството и/или възобновяване след повторно започване на лекарството, и предвид правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между релуголикс и уртикария и ангиоедем най-малкото е възможно да съществува и заключава, че продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи комбинацията релуголикс трябва да бъде съответно изменена.

След разглеждане на препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

### **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за релуголикс, CHMP счита, че съотношението полза/риск на лекарствения продукт, съдържащ релуголикс, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението за употреба.