ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orgovyx 120 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 120 mg de rélugolix.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rouge clair en forme d'amande (11 mm [de long] × 8 mm [de large]) portant les mentions « R » sur une face et « 120 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Orgovyx est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Orgovyx doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate.

Posologie

Le traitement par Orgovyx doit être instauré à une dose de charge de 360 mg (trois comprimés) le premier jour et poursuivi à une dose de 120 mg (un comprimé) en une prise par jour à peu près à la même heure chaque jour.

Le rélugolix n'induisant pas de pic de testostérone, il n'est pas nécessaire de prescrire un anti-androgène comme protection contre les pics lors de l'instauration du traitement.

Modification de la posologie lors de l'utilisation avec des inhibiteurs de la P-gp

L'administration concomitante d'Orgovyx avec des inhibiteurs oraux de la glycoprotéine-P (P-gp) n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante est nécessaire, Orgovyx doit être pris en premier et un intervalle d'au moins 6 heures doit être respecté avant la prise de l'autre médicament (voir rubrique 4.5). Le traitement par Orgovyx peut être interrompu pendant une période allant jusqu'à deux semaines si un traitement de courte durée par un inhibiteur de la P-gp s'avère nécessaire.

Modification de la posologie lors de l'utilisation avec des inducteurs de la P-gp qui sont également des inducteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante d'Orgovyx avec des médicaments à la fois inducteurs de la P-gp et inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante est nécessaire, la dose d'Orgovyx doit être augmentée à 240 mg en une prise par jour. Après l'arrêt du traitement par un médicament à la fois inducteur de la P-gp et inducteur puissant du CYP3A, la dose recommandée de 120 mg d'Orgovyx en une prise par jour doit être reprise (voir rubrique 4.5).

Oubli de comprimés

En cas d'oubli d'un comprimé, Orgovyx doit être pris dès que le patient s'en rend compte. Si l'oubli de comprimés remonte à plus de 12 heures, le comprimé oublié ne doit pas être pris et le traitement doit être repris le lendemain à l'heure habituelle.

Si le traitement par Orgovyx est interrompu pendant plus de sept jours, il sera nécessaire de reprendre l'administration d'Orgovyx à une dose de charge de 360 mg le premier jour et poursuivre à une dose de 120 mg en une prise par jour.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Orgovyx chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement du cancer de la prostate avancé hormonodépendant.

Mode d'administration

Voie orale.

Orgovyx peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet sur l'intervalle QT/QTc

Un traitement par suppression androgénique est susceptible d'être à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT.
Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque, incluant le risque de torsades de pointes, avant l'instauration du traitement par Orgovyx.

Une étude approfondie sur l'intervalle QT/QTc a montré l'absence d'effet intrinsèque du rélugolix sur l'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.8).

Maladies cardiovasculaires

Des maladies cardiovasculaires, comme les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux, ont été décrits dans la littérature médicale chez des patients traités par suppression androgénique. Par conséquent, tout facteur de risque cardiovasculaire doit être pris en considération.

Modification de la densité osseuse

La diminution à long terme de la production de testostérone chez les hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste de la GnRH ou par un antagoniste de la GnRH est associée à une diminution de la densité osseuse. Chez les patients présentant des facteurs de risque additionnels, la diminution de la densité osseuse peut conduire à une ostéoporose avec un risque accru de fractures osseuses.

Insuffisance hépatique

Les essais cliniques à long terme du rélugolix n'ont pas inclus de patients ayant ou suspectés d'avoir une insuffisance hépatique. Des élévations légères et transitoires des alanine aminotransférases (ALAT) et des aspartate aminotransférases (ASAT) ont été observées, mais elles n'étaient pas associées à une augmentation de la bilirubine ou à une symptomatologie clinique (voir rubrique 4.8). Chez les patients ayant ou suspectés d'avoir une insuffisance hépatique, une surveillance de la fonction hépatique est recommandée durant le traitement. La pharmacocinétique du rélugolix n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale sévère

L'exposition au rélugolix peut être multipliée par deux chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). Dans la mesure où une dose plus faible de rélugolix n'est pas disponible, la prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère en cas d'administration d'une dose quotidienne de 120 mg de rélugolix en une prise. Les quantités de rélugolix éliminées par hémodialyse ne sont pas connues.

Surveillance du PSA (*prostate specific antigen* ou antigène prostatique spécifique)

La réponse thérapeutique à Orgovyx doit être évaluée par un examen clinique et le dosage sanguin de l'antigène prostatique spécifique (PSA).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets possibles des autres médicaments sur l'exposition au rélugolix

Des études d'interaction clinique avec des inhibiteurs de la P-gp (érythromycine et azithromycine) et des inducteurs combinés de la P-gp et puissants du CYP3A4 (rifampicine) ont montré qu'ils affectaient l'exposition au rélugolix dans une mesure cliniquement pertinente. Les effets de la co-administration sur l'exposition au rélugolix et les recommandations posologiques associées sont résumés dans le Tableau 1. Cette liste comprend également les effets attendus et les recommandations avec d'autres médicaments susceptibles d'interagir.

Inhibiteurs de la P-gp

L'administration concomitante d'Orgovyx avec des inhibiteurs oraux de la P-gp n'est pas recommandée. Le rélugolix est un substrat de la P-gp (voir rubrique 5.2).

Si l'administration concomitante avec des inhibiteurs oraux de la P-gp en une ou deux prises par jour est nécessaire, Orgovyx doit être pris en premier, l'inhibiteur de la P-gp devant être pris 6 heures plus tard ; une surveillance plus fréquente des patients visant à déceler les effets indésirables devra alors être mise en place. Il est également possible d'interrompre le traitement par Orgovyx pendant une période allant jusqu'à deux semaines pour un traitement de courte durée par un inhibiteur de la P-gp (p. ex. avec certains antibiotiques de la famille des macrolides). Si le traitement par Orgovyx est interrompu pendant plus de sept jours, il sera nécessaire de reprendre l'administration d'Orgovyx à une dose de charge de 360 mg le premier jour et poursuivre à une dose de 120 mg en une prise par jour (voir rubrique 4.2).

Inducteurs de la P-gp qui sont également des inducteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante d'Orgovyx avec des inducteurs de la P-gp qui sont également des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée.

Si l'administration concomitante est nécessaire, la dose d'Orgovyx doit être augmentée (voir rubrique 4.2). Après l'arrêt du traitement par l'inducteur de la P-gp qui est également un inducteur puissant du CYP3A, le traitement par Orgovyx doit être repris à la dose recommandée en une prise par jour.

Autres médicaments

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du rélugolix n'a été observée lors de l'administration concomitante du rélugolix avec des médicaments visant à diminuer l'acidité.

Compte tenu de la possible prolongation de l'intervalle QT lors du traitement par suppression androgénique, l'utilisation concomitante d'Orgovyx avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou capables d'induire des torsades de pointes comme les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, dysopyramide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

Tableau 1. Effet des médicaments coadministrés sur l'exposition au rélugolix (C_{max}, AUC_{0-inf}) et les recommandations

Interaction entre les médicaments	Schéma posologique de rélugolix	Modification de l'ASC_{0-inf} du rélugolix	Modification de la C_{max} du rélugolix	Recommandations
Médicaments qui sont des inhibiteurs de la P gp par voie orale				
érythromycine 500 mg quatre fois par jour, doses multiples (P-gp et inhibiteur modéré du CYP3A4)	120 mg en dose unique	3,5 fois ↑	2,9 fois ↑	L'utilisation concomitante d'Orgovyx avec l'érythromycine, azithromycine et d'autres inhibiteurs de la P-gp par voie orale n'est pas recommandée. Si l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp administrés une ou deux fois par jour par voie orale est nécessaire (par exemple, l'azithromycine), prendre Orgovyx en premier, séparer l'administration de l'inhibiteur de la P-gp d'au moins 6 heures et surveiller les patients plus fréquemment pour détecter les effets indésirables.
azithromycine 500 mg en dose unique (inhibiteur de la P-gp)	120 mg en dose unique	*1,5 fois ↑	*1,6 fois ↑	
azithromycine 500 mg en dose unique 6 heures après l'administration de rélugolix (inhibiteur de la P-gp)		1,4 fois ↑	1,3 fois ↑	
D'autres médicaments qui sont des inhibiteurs de la P-gp incluent	Dose thérapeutique pour Orgovyx	Attendu : ↑ Voir également les résultats des études cliniques	Attendu : ↑ Voir également les résultats des études cliniques	

Interaction entre les médicaments	Schéma posologique de rélugolix	Modification de l'$ASC_{0\text{-}inf}$ du rélugolix	Modification de la C_{max} du rélugolix	Recommandations
(mais ne sont pas limités à) : *Anti-infectieux :* azithromycine, érythromycine, clarithromycine, gentamicine, tétracycline. *Agents antifongiques* kétoconazole, itraconazole. *Antihypertenseurs* carvédilol, vérapamil. *Antiarythmiques* amiodarone, dronédarone, propafénone, quinidine. *Agents antiangineux* ranolazine *Agents immunosupresseurs* ciclosporine. *Inhibiteurs de la protéase du VIH ou du VHC* ritonavir, télaprévir.		avec l'érythromycine et l'azithromycine (ci-dessus).	avec l'érythromycine et l'azithromycine (ci-dessus).	
Médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP3A4				
voriconazole 200 mg deux fois par jour, doses multiples (inhibiteur puissant du CYP3A4)	120 mg en dose unique	12% ↑	18% ↓	Aucune modification de la dose n'est recommandée en cas d'administration concomitante de rélugolix et d'inhibiteurs du CYP3A4 sans inhibition de la P-gp.
fluconazole 200 mg quatre fois par jour, doses multiples	40 mg en dose unique	19% ↑	44% ↑	

Interaction entre les médicaments	Schéma posologique de rélugolix	Modification de l'ASC_{0-inf} du rélugolix	Modification de la C_{max} du rélugolix	Recommandations
(inhibiteur modéré du CYP3A4)				
atorvastatine 80 mg quatre fois par jour, doses multiples (inhibiteur léger du CYP3A4)	40 mg en dose unique	5% ↓	22% ↓	
Médicaments qui sont à la fois des inducteurs de la P gp et des inducteurs puissants du CYP3A4				
rifampicine 600 mg quatre fois par jour, doses multiples	40 mg en dose unique	55% ↓	23% ↓	L'administration concomitante d'Orgovyx avec la rifampicine et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp n'est pas recommandée, car cela peut diminuer l'ASC et la C_{max} du rélugolix et donc réduire les effets thérapeutiques d'Orgovyx. Une augmentation de la dose est recommandée si une co-administration est nécessaire (voir section 4.2).
Les médicaments qui sont à la fois inducteur de la P gp et inducteurs puissants du CYP3A4 comprennent (mais ne sont pas limités à) : *Inhibiteur des récepteurs androgéniques* apalutamide.	Dose thérapeutique pour Orgovyx	Attendu : ↓ Voir également les résultats des études cliniques avec l'érythromycine et l'azithromycine (ci-dessus).	Attendu : ↓ Voir également les résultats des études cliniques avec l'érythromycine et l'azithromycine (ci-dessus).	

Interaction entre les médicaments	Schéma posologique de rélugolix	Modification de l'ASC_{0-inf} du rélugolix	Modification de la C_{max} du rélugolix	Recommandations
Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital. *Anti-infectieux* rifampicine, rifabutine. *Plantes médicinales* Millepertuis (Hypericum perforatum). *Inhibiteurs de protéase du VIH ou du VHC* Ritonavir. *Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse* efavirenz.				
Association avec d'autres médicaments pour le traitement du cancer de la prostate hormono-sensible à un stade avancé				
Abiratérone (pas un inhibiteur/inducteur de CYP3A4 et/ou P-gp)	Dose thérapeutique pour Orgovyx	Attendu : ↔	Attendu : ↔	L'abiratérone et le docétaxel ne sont pas des inhibiteurs/inducteurs connus des enzymes et des transporteurs contribuant au métabolisme et au transport du rélugolix. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue et aucun ajustement de la dose d'Orgovyx n'est nécessaire.
Docétaxel (pas un inhibiteur/inducteur de CYP3A4 et/ou P-gp)	Dose thérapeutique pour Orgovyx	Attendu : ↔	Attendu : ↔	

Interaction entre les médicaments	Schéma posologique de rélugolix	Modification de l'ASC_{0-inf} du rélugolix	Modification de la C_{max} du rélugolix	Recommandations
Darolutamide (inducteur léger du CYP3A4)	Dose thérapeutique pour Orgovyx	Attendu : ↔	Attendu : ↔	Le darolutamide est un faible inducteur du CYP3A4. Cependant, la diminution potentielle de l'exposition ne devrait pas être cliniquement significative. Aucun ajustement de la dose d'Orgovyx n'est nécessaire.
Enzalutamide (inducteur puissant du CYP3A4 et inhibiteur de la P-gp)	Dose thérapeutique pour Orgovyx	Attendu : ↔	Attendu : ↔	L'enzalutamide peut diminuer (induction du CYP3A4) et/ou augmenter (inhibition de la P-gp) l'exposition au rélugolix. Sur la base de données limitées (n=20) chez des hommes ayant reçu une dose de 120 mg de relugolix et des doses de 80 à 160 mg d'enzalutamide de manière concomitante pendant une durée allant jusqu'à 266 jours dans le cadre de l'étude de phase 3, les concentrations plasmatiques minimales de rélugolix n'ont pas changé de manière cliniquement significative lors de l'ajout d'enzalutamide à la monothérapie par rélugolix.

Interaction entre les médicaments	Schéma posologique de rélugolix	Modification de l'$ASC_{0\text{-}inf}$ du rélugolix	Modification de la C_{max} du rélugolix	Recommandations
				Par conséquent, aucune modification de la dose n'est recommandée en cas d'administration concomitante de rélugolix et d'enzalutamide.
Apalutamide (inducteur P-gp et inducteur puissant du CYP3A4)	Dose thérapeutique pour Orgovyx	Attendu : ↓	Attendu : ↓	Dans une étude clinique, Orgovyx 120 1x/j (sans apalutamide) et Orgovyx 240 1x/j (avec 240 1x/j d'apalutamide) ont donné des valeurs de concentration résiduelle à l'état d'équilibre (C_{trough}) similaires. Une augmentation de la dose d'Orgovyx est recommandée en cas de coadministration avec l'apalutamide (voir rubrique 4.2).

Abréviations : **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine, **VHC** : virus de l'hépatite C.

* : Lors de l'administration concomitante d'azithromycine et de rélugolix, des augmentations de l'exposition au rélugolix allant jusqu'à 5 fois ont été observées dans les 3 premières heures après l'administration dans les courbes médianes de concentration en fonction du temps. Après une fenêtre de séparation des doses de 6 heures, l'augmentation de l'exposition au relugolix dans les courbes médianes de concentration en fonction du temps a été au maximum de 1,6 fois dans les 3 premières heures suivant l'administration.

Effets possibles du rélugolix sur l'exposition à d'autres médicaments

Le rélugolix est un inducteur léger du métabolisme médié par le CYP3A et un inhibiteur de la BCRP et de la P-gp *in vitro*. Les effets de l'administration concomitante de rélugolix sur l'exposition au midazolam, à la rosuvastatine et au dabigatran, ainsi que les recommandations posologiques associées, sont résumés dans le Tableau 2. Cette liste comprend également les effets d'interaction potentiels attendus du rélugolix sur d'autres médicaments.

Études in vitro

Enzymes du cytochrome P450 (CYP) : le rélugolix n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A4 ni un inducteur du CYP1A2 ou du CYP2B6 aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes.

Transporteurs : le rélugolix n'est pas un inhibiteur des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K ou BSEP aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes.

Tableau 2. Effet du rélugolix sur l'exposition (C_{max}, AUC_{0-inf}) des médicaments coadministrés et recommandations

Schéma posologique de rélugolix	Schéma d'administration du médicament	Modification de l'ASC_{0-inf} du médicament	Modification de la C_{max} du médicament	Recommendations
Médicaments substrats du CYP3A				
120 mg 1x/j, doses multiples	Midazolam 5 mg dose unique (substrat sensible du CYP3A)	22% ↓	14% ↓	Aucun ajustement de la dose de midazolam et d'autres substrats du CYP3A n'est nécessaire. Des interactions cliniquement significatives avec d'autres substrats du CYP3A que le midazolam ne sont pas attendues. En cas de diminution des effets thérapeutiques, les médicaments (par exemple les statines) peuvent être titrés pour obtenir les effets thérapeutiques souhaités.
Médicaments qui sont des substrats de la BCRP				
120 mg 1x/j, doses multiples	Rosuvastatine 10 mg dose unique (substrat sensible de la BCRP et de l'OATP1B1)	27% ↓	34% ↓	La diminution de l'exposition à la rosuvastatine n'est pas considérée comme cliniquement significative ; cependant, la

Schéma posologique de rélugolix	Schéma d'administration du médicament	Modification de l'$ASC_{0\text{-}inf}$ du médicament	Modification de la C_{max} du médicament	Recommendations
				rosuvastatine peut être titrée pour obtenir les effets thérapeutiques souhaités. L'effet du rélugolix sur d'autres substrats de la BCRP n'a pas été évalué et la pertinence pour d'autres substrats de la BCRP est inconnue.
120 mg en dose unique	Dabigatran exetilate 150 mg dose unique (substrat de la P-gp)	17% ↑	18% ↑	L'augmentation de l'exposition au dabigatran n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, les effets cliniquement significatifs d'une dose de 120 mg de rélugolix sur d'autres substrats de la P gp ne sont pas attendus. Étant donné que la dose de charge de 360 mg de relugolix n'a pas été testée, il est conseillé de séparer la dose de charge de rélugolix de l'administration d'autres substrats de la P-gp.
Association avec d'autres médicaments pour le traitement du cancer de la prostate hormono-sensible à un stade avancé				
Dose thérapeutique pour Orgovyx	Abiratérone (substrat du CYP3A4)	Attendu : ↔	Attendu : ↔	Aucune modification cliniquement significative de

Schéma posologique de rélugolix	Schéma d'administration du médicament	Modification de l'$ASC_{0\text{-}inf}$ du médicament	Modification de la C_{max} du médicament	Recommendations
Dose thérapeutique pour Orgovyx	Docetaxel (substrat du CYP3A)	Attendu : ↔	Attendu : ↔	l'exposition n'est attendue et aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour l'abiratérone, l'enzalutamide, l'apalutamide, le darolutamide ou le docétaxel lorsqu'ils sont administrés en même temps que le rélugolix.
Dose thérapeutique pour Orgovyx	Darolutamide (substrat du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP)	Attendu : ↔	Attendu : ↔	
Dose thérapeutique pour Orgovyx	Enzalutamide (substrat du CYP2C8 et du CYP3A4)	Attendu : ↔	Attendu : ↔	
Dose thérapeutique pour Orgovyx	Apalutamide (substrat du CYP2C8 et du CYP3A4)	Attendu : ↔	Attendu : ↔	

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Ce médicament n'est pas indiqué chez les femmes en âge de procréer. Il ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont enceintes ou susceptibles de l'être ou qui allaitent (voir rubrique 4.1).

Contraception

La présence de rélugolix ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. D'après les données observées chez l'animal et le mécanisme d'action du rélugolix, en cas de rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant deux semaines après la dernière dose d'Orgovyx.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du rélugolix chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une augmentation possible du risque d'interruption de grossesse précoce en cas d'exposition au rélugolix en début de grossesse (voir rubrique 5.3). Sur la base des effets pharmacologiques, on ne peut exclure un effet délétère sur la grossesse.

Allaitement

Les études non cliniques rapportent une excrétion de rélugolix dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de rélugolix ou de ses métabolites dans le lait maternel ni sur leurs effets chez les nourrissons allaités. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Fertilité

D'après les données observées chez l'animal et son mécanisme d'action, Orgovyx peut diminuer la fertilité chez les hommes susceptibles de procréer (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Orgovyx n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des effets indésirables très fréquents tels que la fatigue et fréquents comme les sensations vertigineuses ont été rapportés avec le rélugolix et peuvent influer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement par le rélugolix sont les effets physiologiques de la diminution des taux de testostérone, incluant des bouffées de chaleur (54 %), des douleurs musculo-squelettiques (30 %) et une fatigue (26 %). La diarrhée et la constipation figurent parmi les autres effets indésirables très fréquents (12 % chacun).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 2 sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Effets indésirables rapportés dans le cadre des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent	Anémie
Affections endocriniennes	
Fréquent	Gynécomastie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
	Dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
	Céphalées
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquent	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée[a]
	Constipation
Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
	Rash
Peu fréquent	Urticaire
	Angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques[b]
Peu fréquent	Ostéoporose/ostéopénie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue[c]

Investigations	
Fréquent	Prise de poids
	Glucose augmenté[d]
	Triglycérides augmentés[d]
	Cholestérolémie augmentée[e]
Peu fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée
	Alanine aminotransférase augmentée[d]

[a] Inclut diarrhées et colite.

[b] Inclut arthralgies, dorsalgies, douleurs aux extrémités, douleurs musculo-squelettiques, myalgies, douleurs osseuses, cervicalgies, arthrite, raideur musculo-squelettique, douleurs thoraciques non cardiaques, douleurs rachidiennes et gêne musculo-squelettique.

[c] Inclut fatigue et asthénie.

[d] Élévations de grades 3/4 identifiées dans les analyses de biologie clinique (voir ci-après).

[e] Aucune augmentation de la cholestérolémie de grade > 2 n'a été rapportée.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Modifications des paramètres biologiques

Les valeurs biologiques observées à un an dans l'étude de phase III (N = 622) entre Orgovyx et un agoniste de la GnRH (leuproréline) utilisé comme comparateur étaient similaires. Des concentrations d'ALAT et/ou d'ASAT supérieures à 3 fois la valeur limite haute ont été rapportées après traitement par Orgovyx chez 1,4 % des patients qui avaient des valeurs normales avant le traitement. Des augmentations des ALAT de grades 3/4 ont été observées chez 0,3 % des patients et des augmentations des ASAT de grades 3/4 ont été observées chez 0 % des patients traités par Orgovyx. Aucun événement n'a été associé à une bilirubine élevée.

À un an, le taux d'hémoglobine a diminué de 10 g/L. Une diminution importante du taux d'hémoglobine (≤ 105 g/L) a été observée chez 4,8 % des patients après traitement par Orgovyx, avec des diminutions de grades 3/4 chez 0,5 % des patients. Des augmentations de grades 3/4 de la glycémie et des triglycérides ont été observées respectivement chez 2,9 % et 2,0 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par Orgovyx. En cas de surdosage, le traitement par Orgovyx doit être arrêté et des mesures générales de soutien doivent être mises en place jusqu'à ce que tout effet toxique clinique éventuel ait diminué ou soit résolu, en tenant compte de la demi-vie de 61,5 heures. Aucun effet indésirable dans un contexte de surdosage n'a été observé à ce jour ; le cas échéant, ces effets indésirables seraient semblables à ceux répertoriés dans la rubrique 4.8. On ne sait pas si le rélugolix est éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormonothérapie, autres antagonistes hormonaux et agents apparentés, Code ATC : L02BX04

Mécanisme d'action

Le rélugolix est un antagoniste non peptidique des récepteurs de la GnRH qui se lie de manière compétitive aux récepteurs de la GnRH situés dans l'antéhypophyse, empêchant ainsi la liaison de la GnRH native et la transmission du signal de secrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Il en résulte une diminution de la production de testostérone par les testicules. Chez l'homme, les concentrations de FSH et de LH diminuent rapidement après l'instauration du traitement par Orgovyx et les concentrations de testostérone chutent pour atteindre des valeurs inférieures aux concentrations physiologiques (seuil de castration). Contrairement aux agonistes de la GnRH, les antagonistes de la GnRH n'induisent pas de pic de LH et FSH, responsable du pic de testostérone/d'une stimulation de la tumeur et d'une possible exacerbation des symptômes (effet « flare up »), après l'initiation du traitement. Après l'arrêt du traitement, les concentrations des hormones hypophysaires et gonadiques retrouvent des valeurs physiologiques.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'Orgovyx ont été évaluées dans l'étude HERO, une étude randomisée en ouvert menée chez des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant nécessitant un traitement par suppression androgénique pendant au moins un an et qui étaient non éligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie à visée curative. Les patients éligibles à l'étude présentaient des signes de récidive biochimique (PSA) ou clinique après une intervention primaire localisée à visée curative et n'étaient pas éligibles à une chirurgie de rattrapage, présentaient un cancer métastatique hormonodépendant nouvellement diagnostiqué ou un cancer localement avancé peu susceptible d'être guéri par une intervention primaire par chirurgie ou radiothérapie. Les patients éligibles à l'étude devaient avoir un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1. Les patients dont la maladie progressait pendant la période de traitement ont été encouragés à rester dans l'étude et, si cela était indiqué, ils pouvaient recevoir une radiothérapie comme prescrit par l'investigateur. En cas d'augmentation des taux de PSA, les patients étaient autorisés à recevoir de l'enzalutamide après confirmation de la progression du taux de PSA ou bien du docétaxel pendant l'étude.

Le critère principal d'efficacité était le taux de castration médicale définie comme l'obtention et le maintien d'une diminution de la testostéronémie à des taux de castration (< 50 ng/dL) au jour 29 et jusqu'à la semaine 48 de traitement ; la non-infériorité du rélugolix par rapport à la leuproréline a également été évaluée (voir le tableau 3). Les autres critères secondaires principaux incluaient les taux de castration aux jours 4 et 15, les taux de castration avec une testostéronémie < 20 ng/dL au jour 15 et le taux de diminution du PSA au jour 15 (voir le tableau 4).

Au total, 934 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir Orgovyx ou la leuproréline pendant 48 semaines :

a) Orgovyx à une dose de charge de 360 mg le premier jour puis à des doses de 120 mg par jour par voie orale.
b) Leuproréline en injections sous-cutanées de 22,5 mg (ou 11,25 mg au Japon, à Taïwan et en Chine) tous les 3 mois.

L'âge médian de la population (N = 930) pour les deux groupes de traitement était de 71 ans (de 47 à 97 ans). Les groupes ethniques étaient répartis ainsi : Caucasiens 68 %, Asiatiques 21 %, Noirs 4,9 %, Autres 5 %. Les stades tumoraux étaient répartis de la façon suivante : tumeur métastatique (M1) 32 %, tumeur localement avancée (T3/4 NX M0 ou toute tumeur T N1 M0) 31 %, tumeur localisée (T1 ou T2 N0 M0) 28 % et tumeur inclassifiable 10 %.

Les résultats du critère principal d'efficacité d'Orgovyx comparé à la leuproréline pour l'obtention et le maintien de la testostéronémie à des taux de castration (testostéronémie < 50 ng/dL) sont présentés dans le tableau 3 et la figure 1. Les taux de testostérone à l'inclusion et l'évolution au cours du temps de la diminution du taux de testostérone par Orgovyx et par la leuproréline pendant les 48 semaines de la période de traitement sont présentées dans la figure 2.

Tableau 4. Taux de castration médicale (testostéronémie < 50 ng/dL) du jour 1 de la semaine 5 (jour 29) au jour 1 de la semaine 49 (jour 337) dans l'étude HERO

	Orgovyx 360/120 mg	**Leuproréline 22,5 ou 11,25 mg[a]**
Nombre de patients traités	622[b]	308[b]
Taux de répondeurs (IC à 95 %)[c]	96,7 % (94,9 % ; 97,9 %)	88,8 % (84,6 % ; 91,8 %)
Différence avec la leuproréline (IC à 95 %)	7,9 % (4,1 % ; 11,8 %)[d] Valeur p < 0,0001	

[a] Dose de 22,5 mg en Europe et en Amérique du Nord ; dose de 11,25 mg en Asie. Le taux de castration du sous-groupe de patients recevant 22,5 mg de leuproréline (n = 264) était de 88,0 % (IC à 95 % : 83,4 % ; 91,4 %).

[b] Deux patients dans chaque groupe n'ont pas reçu le traitement expérimental et n'ont pas été inclus.

[c] Estimations de Kaplan-Meier intragroupe.

[d] La non-infériorité a été testée avec une marge de -10 %.

Figure 1 : Incidence cumulée des taux de testostérone < 50 ng/dL dans l'étude HERO

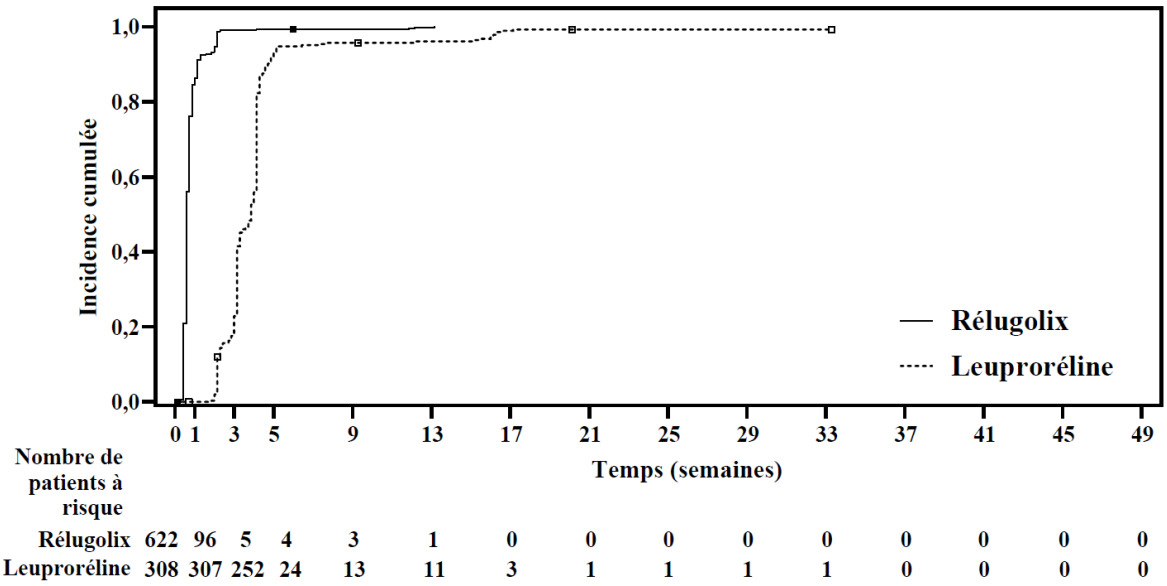
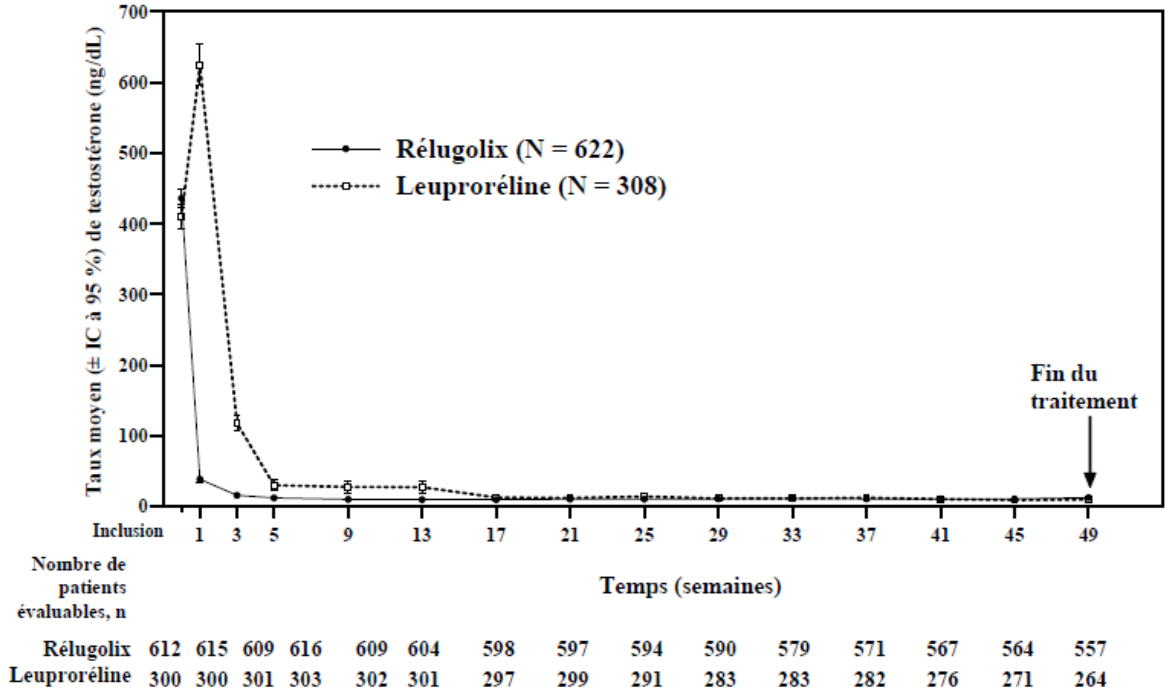


Figure 2 : Taux de testostérone entre l'inclusion et la semaine 49 (moyenne et IC à 95 %) dans l'étude HERO



Le tableau 4 présente une synthèse des résultats des principaux critères secondaires.

Tableau 5. Synthèse des principaux critères secondaires

Critère secondaire	Orgovyx (N = 622)	Leuproréline (N = 308)	Valeur *p*
Probabilité cumulée de diminution de la testostéronémie à < 50 ng/dL avant la dose du jour 4	56,0	0,0	< 0,0001
Probabilité cumulée de diminution de la testostéronémie à < 50 ng/dL avant la dose du jour 15	98,7	12,1	< 0,0001
Proportion de patients présentant une diminution du PSA au jour 15 suivie d'une confirmation au jour 29	79,4	19,8	< 0,0001
Probabilité cumulée de diminution de la testostéronémie à < 20 ng/dL avant la dose du jour 15	78,4	1,0	< 0,0001

Abréviations : PSA = antigène prostatique spécifique.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Orgovyx dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer de la prostate avancé hormonodépendant (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale d'une dose de charge unique de 360 mg, les moyennes (± écarts-types [± ET]) de l'ASC_{0-24} et de la C_{max} du rélugolix étaient respectivement de 985 (± 742) ng.h/mL et de 215 (± 184) ng/mL. Après administration d'une dose de 120 mg en une prise par jour, les moyennes (± ET) de la C_{max}, de la C_{moy} (concentration plasmatique moyenne sur un intervalle de 24 heures entre deux administrations) et de la $C_{résiduelle}$ du rélugolix à l'état d'équilibre étaient respectivement de 70 (± 65) ng/mL, de 17,0 (± 7) ng/mL et de 10,7 (± 4) ng/mL.

L'accumulation de l'exposition au rélugolix lors de l'administration quotidienne d'une dose de 120 mg de rélugolix en une prise est approximativement multipliée par 2. Le schéma d'administration du rélugolix, une dose de charge de 360 mg le premier jour suivie d'une dose quotidienne de 120 mg en une prise, permet d'obtenir l'état d'équilibre au 7^{eme} jour.

Absorption

L'absorption du rélugolix après administration orale est principalement médiée par la P-gp intestinale, dont le rélugolix est un substrat. Après administration orale, le rélugolix est rapidement absorbé, atteignant une concentration quantifiable 0,5 heure après la prise, suivie d'un ou de plusieurs pics d'absorption. Le délai médian (plage) pour atteindre la C_{max} (t_{max}) du rélugolix est de 2,25 heures (0,5 à 5,0 heures). La biodisponibilité absolue du rélugolix est de 11,6 %.

Après administration d'une dose unique de 120 mg de rélugolix après la consommation d'un repas hypercalorique riche en graisses (environ 800 à 1 000 calories dont 500 calories, 220 calories et 124 calories respectivement provenant des graisses, des glucides et des protéines), l'$ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} avaient diminué respectivement de 19 % et 21 %. Les diminutions d'exposition au rélugolix avec les aliments ne sont pas considérées comme cliniquement significatives et, par conséquent, Orgovyx peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le taux de liaison du rélugolix aux protéines plasmatiques est compris entre 68 et 71 %. Il est essentiellement lié à l'albumine et, dans une moindre mesure, à l'α_1-glycoprotéine acide. Le ratio sang/plasma moyen est de 0,78. Sur la base du volume de distribution apparent (Vz), la distribution tissulaire du rélugolix est importante. Le volume de distribution estimé à l'état d'équilibre (Vss) est de 3 900 L.

Biotransformation

Les études *in vitro* montrent que les principales enzymes du CYP impliquées dans le métabolisme oxydatif global du rélugolix au niveau hépatique sont le CYP3A4/5 (45 %) > le CYP2C8 (37 %) > le

CYP2C19 (< 1 %), les métabolites oxydatifs produits étant le métabolite-A et le métabolite-B, respectivement par le CYP3A4/5 et le CYP2C8.

Élimination

Après absorption, environ 19 % du rélugolix sont éliminés dans les urines sous forme de substance active inchangée et environ 80 % sont éliminés via différentes voies de biotransformation, y compris les voies du CYP3A et du CYP2C8 et plusieurs autres voies métaboliques mineures, avec une contribution mineure provenant de la sécrétion biliaire du médicament sous forme inchangée et/ou des métabolites. Environ 38 % de la dose administrée sont excrétés sous forme de métabolites (autres que le métabolite-C) dans les fèces et les urines. Le métabolite-C, produit par la flore intestinale, est le principal métabolite présent dans les fèces (51 %) et reflète également le médicament non absorbé.

Linéarité/non-linéarité

Le rélugolix est associé à des augmentations de l'exposition plus que proportionnelles à la dose, à des doses inférieures à 80 mg environ, ce qui est cohérent avec la saturation dose-dépendante de la P-gp intestinale et avec la diminution correspondante de la contribution de l'efflux par la P-gp intestinale pour la biodisponibilité orale du rélugolix à mesure que la dose est augmentée. Lorsque la P-gp intestinale est saturée, une proportion plus élevée de l'absorption du rélugolix est soumise à la diffusion passive et l'exposition au rélugolix augmente proportionnellement à la dose sur un niveau de doses comprises entre 80 et 360 mg. La saturation de la P-gp intestinale avec des doses plus élevés de rélugolix est démontrée par les augmentations dose-dépendante de l'exposition au rélugolix associé à l'érythromycine, un inhibiteur puissant de la P-gp (et un inhibiteur modéré du CYP3A), où les augmentations de l'exposition étaient moindres pour une dose de 120 mg par rapport aux doses plus faibles de rélugolix (20 ou 40 mg) (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

L'analyse pharmacocinétique de population et l'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique de population laissent supposer qu'il n'existe pas de différences cliniquement significatives de l'exposition au rélugolix ou des taux de testostérone en fonction de l'âge, de l'appartenance ethnique, de la corpulence (poids ou indice de masse corporelle) ou du stade du cancer.

Insuffisance rénale

Sur la base des études portant spécifiquement sur l'insuffisance rénale menées avec le rélugolix à la dose de 40 mg, l'exposition au rélugolix (ASC_{0-t}) avait augmenté de 1,5 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et jusqu'à 2 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Les augmentations chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la prudence s'impose lors de l'administration de doses de 120 mg de rélugolix en une prise par jour (voir rubrique 4.4).

L'effet de l'insuffisance rénale terminale avec ou sans recours à l'hémodialyse sur la pharmacocinétique du rélugolix n'a pas été évalué. La quantité de rélugolix éliminée par hémodialyse est inconnue.

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 40 mg de rélugolix à des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, l'exposition totale au rélugolix ($ASC_{0-\infty}$) était diminuée de 31 % ou était comparable, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie d'élimination moyenne du rélugolix chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée était comparable à celle observée chez les sujets sains du groupe témoin.

Aucun ajustement posologique d'Orgovyx n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). Les effets de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du rélugolix n'ont pas été évalués.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en dehors de ceux mentionnés ci-après.

Chez la souris mâle knock-in exprimant le récepteur de la GnRH humain, l'administration orale de rélugolix a entraîné une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales à des doses ≥ 3 mg/kg en deux prises par jour pendant 28 jours. Les effets du rélugolix étaient réversibles, sauf sur le poids des testicules qui n'a pas été récupéré complètement dans les 28 jours suivant la fin du traitement. Il est probable que ces effets sur la souris mâle knock-in soient associés à la pharmacodynamique du rélugolix ; cependant, la pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue. Lors d'une étude de toxicité à doses répétées d'une durée de 39 semaines menée chez des singes, aucun effet significatif n'a été observé sur les organes de reproduction mâles à des doses orales de rélugolix allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (environ 36 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 120 mg par jour sur la base de l'ASC). Le rélugolix (à des doses ≥ 1 mg/kg) a diminué les concentrations de LH chez des singes cynomolgus mâles castrés ; cependant, l'effet suppresseur du rélugolix sur la LH et les hormones sexuelles n'a pas été évalué dans l'étude de toxicité de 39 semaines chez des singes non castrés. Par conséquent, la pertinence pour l'homme de l'absence d'effet sur les organes de la reproduction de singes mâles non castrés n'est pas connue.

Chez les lapines gestantes ayant reçu des doses orales de rélugolix pendant la période d'organogenèse, des avortements spontanés et une perte de toute la portée ont été observés à des niveaux d'exposition (ASC) inférieurs à ceux obtenus en clinique à la dose humaine recommandée de 120 mg/jour. Aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été observé chez les rats ; cependant, le rélugolix n'interagit pas de façon significative avec les récepteurs de la GnRH dans cette espèce.

Chez les rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 30 mg/kg de rélugolix radiomarqué au jour 14 post-partum, le rélugolix et/ou ses métabolites étaient présents dans le lait à des concentrations

pouvant atteindre 10 fois la concentration plasmatique deux heures après l'administration, avec une diminution à des taux faibles dans les 48 heures suivant la prise. La majorité de la radioactivité retrouvée dans le lait provenait du rélugolix sous forme inchangée.

Les études portant sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que le rélugolix peut entraîner un risque pour le milieu aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

Carboxyméthylamidon sodique (E468)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Stéarate de magnésium (E572)

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Cire de carnauba (E903)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Orgovyx sont présentés dans un flacon. Chaque flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) contient 30, 33, 90 ou 95 comprimés pelliculés et un agent déshydratant et est fermé par un bouchon en polypropylène (PP) doté d'une sécurité enfant et scellé par induction.

Conditionnements en flacon de 30, 33, 90 (3 flacons de 30 ou un flacon de 90) et 95 comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés d'Orgovyx sont également disponibles en plaquettes Alu/Alu de 30 et 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut entraîner un risque pour le milieu aquatique (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1642/001

EU/1/22/1642/002

EU/1/22/1642/003

EU/1/22/1642/004

EU/1/22/1642/005

EU/1/22/1642/006

EU/1/22/1642/007

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50, 95-200 Pabianice,
Pologne

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grèce

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE – FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orgovyx 120 mg comprimés pelliculés

rélugolix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 120 mg de rélugolix.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

33 comprimés pelliculés

95 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler l'agent déshydratant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1642/001 : 30 comprimés pelliculés

EU/1/22/1642/002 : 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30)

EU/1/22/1642/005 : 90 comprimés pelliculés

EU/1/22/1642/006 : 33 comprimés pelliculés

EU/1/22/1642/007 : 95 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

orgovyx

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orgovyx 120 mg comprimés pelliculés

rélugolix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 120 mg de rélugolix.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

33 comprimés pelliculés

95 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler l'agent déshydratant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1642/001 : 30 comprimés pelliculés

EU/1/22/1642/002 : 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30)

EU/1/22/1642/005 : 90 comprimés pelliculés

EU/1/22/1642/006 : 33 comprimés pelliculés

EU/1/22/1642/007 : 95 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE - PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orgovyx 120 mg comprimés pelliculés

rélugolix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 120 mg de rélugolix.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1642/003

EU/1/22/1642/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

orgovyx

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orgovyx 120 mg comprimés pelliculés
rélugolix

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Orgovyx 120 mg comprimés pelliculés

rélugolix

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Orgovyx et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orgovyx
3. Comment prendre Orgovyx
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Orgovyx
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Orgovyx et dans quels cas est-il utilisé

Orgovyx contient la substance active rélugolix. Il est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé qui répondent à l'hormonothérapie.

Le rélugolix agit en bloquant une étape de la transmission du signal de production de la testostérone (l'hormone sexuelle masculine) par les testicules. Dans la mesure où la testostérone peut stimuler la

croissance du cancer de la prostate, en diminuant les taux de testostérone à des taux très bas, le rélugolix empêche les cellules cancéreuses de la prostate de croître et de se diviser.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orgovyx

Ne prenez jamais Orgovyx

- si vous êtes allergique au rélugolix ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Orgovyx si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- Vous avez des troubles de la circulation cardiaque, tels que des troubles du rythme cardiaque (arythmies). Le risque de troubles du rythme cardiaque peut être augmenté lors de l'utilisation d'Orgovyx. Votre médecin pourra contrôler les taux de sels (électrolytes) dans votre organisme et l'activité électrique de votre cœur pendant le traitement par Orgovyx ;
- Informez immédiatement votre médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes tels que des vertiges, une perte de conscience, la sensation que votre cœur bat fort ou vite (palpitations) ou une douleur thoracique. Ces symptômes peuvent être évocateurs de graves troubles du rythme cardiaque ;
- Vous avez une maladie hépatique. Il pourra être nécessaire de surveiller votre fonction hépatique. L'utilisation d'Orgovyx n'a pas été étudiée chez les patients présentant une maladie hépatique sévère ;
- Vous avez une maladie rénale ;
- Vous avez de l'ostéoporose ou une affection qui a un impact sur la solidité de vos os. Une diminution des taux de testostérone peut entraîner une fragilisation des os ;
- Votre maladie est surveillée par un dosage sanguin de l'antigène prostatique spécifique (PSA).

Enfants et adolescents

Orgovyx ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Orgovyx

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Orgovyx peut interférer avec certains médicaments utilisés dans le traitement des troubles du rythme cardiaque (par exemple : quinidine, procaïnamide, amiodarone et sotalol) ou pourrait augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque lorsqu'il est utilisé avec certains médicaments (par exemple : méthadone [utilisée pour soulager les douleurs et traiter la dépendance à certaines drogues], moxifloxacine [un antibiotique], antipsychotiques [utilisés dans les maladies mentales graves]).

D’autres médicaments peuvent interférer avec l’absorption du rélugolix, entraînant soit une augmentation des concentrations sanguines avec un risque de majoration des effets indésirables, soit une diminution des concentrations sanguines avec un risque de perte d’efficacité d’Orgovyx.
Exemples de médicaments susceptibles d’interférer avec Orgovyx :

- Certains médicaments utilisés dans le traitement de l’**épilepsie** (par exemple : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) ;
- Certains médicaments utilisés dans le traitement des **infections bactériennes** (par exemple : rifampicine, azithromycine, érythromycine, clarithromycine, gentamicine, tétracycline) ;
- Certains médicaments utilisés dans le traitement des **mycoses** (par exemple : kétoconazole, itraconazole) ;
- Certains médicaments utilisés dans le traitement du **cancer de la prostate** (par exemple : apalutamide) ;
- Des médicaments à base de plantes contenant du **millepertuis** (*hypericum perforatum*) ;
- Certains médicaments utilisés dans le traitement de l’**hypertension artérielle** (par exemple : carvédilol, vérapamil) ;
- Certains médicaments utilisés dans le traitement des **arythmies** (par exemple : amiodarone, dronédarone, propafénone, quinidine) ;
- Certains médicaments utilisés dans le traitement de l’**angine de poitrine** (par exemple : ranolazine) ;
- Certains médicaments utilisés comme **immunosuppresseurs** (par exemple : ciclosporine) ;
- Certains médicaments utilisés dans le traitement des **infections par le VIH** (par exemple : ritonavir [ou associations à base de ritonavir], éfavirenz) ;
- Certains médicaments utilisés dans le traitement de l’**hépatite C** (par exemple : télaprévir).

Votre médecin pourra donc changer vos médicaments, modifier la dose de certains des médicaments que vous prenez ou augmenter la dose d’Orgovyx.

Grossesse, allaitement et fertilité

Orgovyx est destiné à être utilisé chez les hommes ayant un cancer de la prostate. Ce médicament est susceptible d’avoir un effet sur la fertilité masculine.

Ce médicament n’est pas indiqué chez les femmes enceintes, susceptibles de tomber enceintes ou qui allaitent.

- Informations destinées aux hommes :
  - si vous avez des rapports sexuels avec une femme susceptible de tomber enceinte, utilisez un préservatif associé à une autre méthode de contraception efficace utiliséepar votre partenaire pendant le traitement et pendant deux semaines après l’arrêt du traitement afin d’éviter une grossesse ;
  - si vous avez des rapports sexuels avec une femme enceinte, utilisez un préservatif afin de protéger l’enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Une fatigue et des vertiges sont des effets indésirables très fréquents (fatigue) et fréquents (vertiges) susceptibles d’altérer l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ces effets indésirables peuvent être dus au traitement ou résulter de la maladie sous-jacente.

Orgovyx contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Orgovyx

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de :

- trois comprimés le premier jour du traitement ;
- puis, d'un comprimé une fois par jour, pris à peu près à la même heure chaque jour.

Votre médecin pourra modifier votre dose si nécessaire.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas, avec un peu de liquide.

Si vous avez pris plus d'Orgovyx que vous n'auriez dû

Aucun cas d'effet indésirable grave n'a été rapporté après la prise de plusieurs doses de ce médicament en une fois. Si vous avez pris trop de comprimés d'Orgovyx ou si vous découvrez qu'un enfant en a pris, contactez votre médecin dès que possible. Apportez le médicament pour le montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Orgovyx

Si vous constatez que vous avez oublié de prendre un comprimé moins de 12 heures après l'heure de la prise habituelle, prenez-le tout de suite, puis poursuivez votre traitement le lendemain à l'heure habituelle. Si vous constatez que vous avez oublié de prendre un comprimé plus de 12 heures après l'heure de la prise habituelle, ne le prenez pas. Prenez le comprimé suivant le lendemain à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre Orgovyx

Si vous souhaitez arrêter de prendre ce médicament, parlez-en d'abord à votre médecin. Votre médecin vous expliquera les effets résultant de l'arrêt du traitement et discutera avec vous des alternatives.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

Consultez un médecin de toute urgence si vous présentez :

- Gonflement rapide du visage, de la bouche, des lèvres, de la langue, de la gorge, de l'abdomen ou des bras et des jambes (angiœdème) (peu fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Orgovyx et sont cités ci-après en fonction de la fréquence à laquelle ils surviennent.

Très fréquents (peuvent toucher plus d'1 patient sur 10) :

- bouffées de chaleur ;
- diarrhée ;
- constipation ;
- douleurs au niveau des muscles et des articulations ;
- fatigue.

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- faible nombre de globules rouges (anémie) ;
- gonflement des seins chez l'homme (gynécomastie) ;
- insomnies ;
- dépression ;
- vertiges ;
- maux de tête ;
- hypertension artérielle ;
- maux d'estomac incluant des nausées ;
- transpiration excessive ;
- éruption cutanée ;
- diminution de la libido ;
- prise de poids ;
- augmentation du taux de sucre dans le sang ;
- augmentation des taux de graisses (triglycérides) dans le sang ;
- augmentation du taux de cholestérol dans le sang.

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- fragilisation des os (ostéoporose) ;
- élévation des enzymes hépatiques ;

- démangeaisons (urticaire) ,
- crise cardiaque.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- modifications au niveau de l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Orgovyx

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Orgovyx

- La substance active est le rélugolix.
- Les autres composants sont le mannitol (E421), le carboxyméthylamidon sodique (E468), l'hydroxypropylcellulose (E463), le stéarate de magnésium (E572), l'hypromellose (E464), le dioxyde de titane (E171), l'oxyde de fer rouge (E172) et la cire de carnauba (E903).

Voir « Orgovyx contient du sodium » à la rubrique 2 pour plus d'informations.

Comment se présente Orgovyx et contenu de l'emballage extérieur

Orgovyx comprimés pelliculés se présente sous la forme de comprimés pelliculés rouge clair en forme d'amande (11 mm [de long] × 8 mm [de large]) portant les mentions « R » sur une face et « 120 » sur l'autre face. Orgovyx est disponible dans un flacon de plastique blanc contenant 30, 33, 90 ou 95 comprimés pelliculés dans des conditionnements de 30, 33, 95 comprimés pelliculés et 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30 comprimés pelliculés ou 1 flacon de 90 comprimés pelliculés). Chaque flacon contient également un agent déshydratant qui permet de maintenir le médicament au sec (à l'abri de l'humidité) ; cet agent déshydratant ne doit pas être retiré du flacon. Les flacons sont fermés par un bouchon de sécurité enfant scellé par induction.

Les comprimés pelliculés d'Orgovyx sont également disponibles en plaquettes Alu/Alu de 30 et 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50 ,95-200 Pabianice
Pologne

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grèce

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu