

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orgovyx 120 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 120 mg di relugolix.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, rosso chiaro, a forma di mandorla (11 mm [lunghezza] × 8 mm [larghezza]) con “R” su un lato e “120” sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Orgovyx è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico in stadio avanzato sensibile agli ormoni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Orgovyx deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nel trattamento medico del cancro alla prostata.

Posologia

Il trattamento con Orgovyx deve essere iniziato con una dose di carico di 360 mg (tre compresse) il primo giorno, seguita da una dose di 120 mg (una compressa) assunta una volta al giorno all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

Poiché relugolix non induce un aumento delle concentrazioni di testosterone, non è necessario aggiungere un antiandrogeno come protezione all'inizio della terapia.

Modifica della dose per l'uso con inibitori della P-gp

La co-somministrazione di Orgovyx con inibitori orali della glicoproteina-P (P-gp) non è raccomandata. Se la co-somministrazione è richiesta, Orgovyx deve essere assunto per primo e la somministrazione deve essere separata di almeno 6 ore (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento con Orgovyx può essere interrotto per un massimo di 2 settimane se è necessario un breve ciclo di trattamento con un inibitore della P-gp.

Modifica della dose per l'uso con induttori della P-gp combinati con forti induttori del CYP3A

La co-somministrazione di Orgovyx con induttori della P-gp combinati con forti induttori del citocromo P450 (CYP) 3° non è raccomandata. Se la co-somministrazione è richiesta, la dose di Orgovyx deve essere aumentata a 240 mg una volta al giorno. Dopo l'interruzione dell'induttore della P-gp combinato con il forte induttore del CYP3A, la dose raccomandata di 120 mg di Orgovyx una volta al giorno deve essere ripresa (vedere paragrafo 4.5).

Dosi saltate

Se una dose viene saltata, Orgovyx deve essere assunto non appena il paziente se ne ricorda. Se la dose è stata saltata da più di 12 ore, la dose saltata non deve essere assunta e il giorno successivo deve essere ripreso il programma di assunzione regolare.

Se il trattamento con Orgovyx viene interrotto per più di 7 giorni, Orgovyx deve essere ripreso con una dose di carico di 360 mg il primo giorno, seguita da una dose di 120 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Orgovyx nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni per l'indicazione del trattamento del carcinoma prostatico in stadio avanzato sensibile agli ormoni.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Orgovyx può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere assunte con un po' di liquido secondo necessità e devono essere ingerite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetto sul prolungamento dell'intervallo QT/QTc

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT. In pazienti con anamnesi o fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), i medici dovrebbero valutare il rapporto rischi/benefici, compresa la possibilità di torsione di punta, prima di iniziare Orgovyx.

Uno studio approfondito sul QT/QTc ha mostrato che non vi era alcun effetto intrinseco di relugolix sul prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.8).

Malattie cardiovascolari

Malattie cardiovascolari come infarto miocardico e ictus sono state riportate nella letteratura medica in pazienti con terapia di deprivazione androgenica. Pertanto, dovrebbero essere presi in considerazione tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Alterazioni della densità ossea

La soppressione a lungo termine del testosterone negli uomini che hanno subito un'orchietomia o che sono stati trattati con un agonista del recettore del GnRH o un antagonista del GnRH è associata a una diminuzione della densità ossea. La diminuzione della densità ossea, nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, può portare all'osteoporosi e all'aumento del rischio di frattura ossea.

Compromissione epatica

I pazienti con malattia epatica nota o sospetta non sono stati inclusi negli studi clinici a lungo termine con relugolix. Sono stati osservati aumenti lievi e transitori dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST), ma non sono stati accompagnati da un aumento della bilirubina o associati a sintomi clinici (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento si consiglia il monitoraggio della funzionalità epatica nei pazienti con malattia epatica nota o sospetta. La farmacocinetica di relugolix in pazienti con grave compromissione epatica non è stata valutata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale grave

L'esposizione a relugolix nei pazienti con compromissione renale grave può essere aumentata fino a 2 volte (vedere paragrafo 5.2). Poiché non è disponibile una dose inferiore di relugolix, si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione renale grave in seguito a somministrazione di una dose da 120 mg di relugolix una volta al giorno. La quantità di relugolix rimossa mediante emodialisi non è nota.

Monitoraggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)

L'effetto di Orgovyx deve essere monitorato mediante parametri clinici e livelli di antigene prostatico specifico (PSA).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Possibilità che altri medicinali influiscano sull'esposizione a relugolix

Studi clinici di interazione con inibitori P-gp (eritromicina e azitromicina) e induttori P-gp combinati con forti induttori del CYP3A4 (rifampicina) hanno dimostrato di influenzare l'esposizione di relugolix in misura clinicamente rilevante. Gli effetti della co-somministrazione sull'esposizione a relugolix e le relative raccomandazioni di dosaggio sono riassunti nella Tabella 1. Questo elenco comprende anche gli effetti previsti e le raccomandazioni con altri medicinali potenzialmente interagenti.

Inibitori della P-gp

La co-somministrazione di Orgovyx e inibitori orali della P-gp non è raccomandata. Relugolix è un substrato della P-gp (vedere paragrafo 5.2).

Se è richiesta la co-somministrazione con inibitori orali della P-gp da assumere una o due volte al giorno, Orgovyx deve essere assunto per primo, con l'inibitore della P-gp assunto 6 ore dopo, e i pazienti devono essere monitorati più frequentemente per le reazioni avverse. In alternativa, il trattamento con Orgovyx può essere interrotto per un massimo di 2 settimane per un breve ciclo di trattamento con un inibitore della P-gp (ad es. per alcuni antibiotici macrolidi). Se il trattamento con Orgovyx viene interrotto per più di 7 giorni, riprendere la somministrazione di Orgovyx con una dose di carico di 360 mg il primo giorno seguita da 120 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Induttori della P-gp e forti induttori del CYP3A combinati

La co-somministrazione di Orgovyx con induttori della P-gp e forti induttori del CYP3A combinati non è raccomandata.

Se è richiesta la co-somministrazione, la dose di Orgovyx deve essere aumentata (vedere paragrafo 4.2). Dopo l'interruzione dell'induttore della P-gp combinato al forte induttore del CYP3A, la dose raccomandata di Orgovyx deve essere ripresa una volta al giorno.

Altri medicinali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di relugolix in caso di somministrazione concomitante di relugolix con voriconazolo (forte inibitore del CYP3A; dosi da 400 mg due volte al giorno il primo giorno seguite da dosi da 200 mg due volte al giorno per 8 giorni), atorvastatina (dosi da 80 mg una volta al giorno per 10 giorni) o antiacidi.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di Orgovyx con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o medicinali in grado di indurre torsioni di punta come gli antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacin, antipsicotici, ecc. deve essere valutato attentamente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1. Effetto dei medicinali co-somministrati sull'esposizione a relugolix (Cmax, AUC0-inf) e raccomandazioni

Regime di dosaggio dei farmaci interagenti	Relugolix regime posologico	Alterazione dell'AUC _{0-inf} di relugolix	Alterazione della C _{max} di relugolix	Raccomandazioni
Medicinali che sono inibitori P-gp orali				
eritromicina 500 mg QID, dosi multiple (inibitore P-gp e moderato inibitore del CYP3A4)	120 mg dose singola	3.5 -volte ↑	2.9 -volte ↑	L'uso concomitante di Orgovyx con eritromicina, azitromicina e altri inibitori orali della P-gp non è raccomandato Se l'uso concomitante con inibitori orali della P-gp una o due volte al giorno è richiesto (ad es. azitromicina), assumere prima Orgovyx e separare il dosaggio con l'inibitore della P-gp di almeno 6 ore e monitorare i pazienti più frequentemente per reazioni avverse.
azitromicina Dose singola da 500 mg (inibitore P-gp)	120 mg dose singola	1.5 -volte ↑	1.6 -volte ↑	
azitromicina Dose singola da 500 mg 6 ore dopo la somministrazione di relugolix (inibitore P-gp)		1.4 -volte ↑	1.3 -volte ↑	
Altri Prodotti medicinali che sono inibitori P-gp includono (ma non sono limitati a): <i>Antinfettivi</i> azitromicina,	Dose terapeutica di Orgovyx	Atteso: ↑ Vedere anche i risultati degli studi clinici con eritromicina e	Atteso: ↑ Vedere anche i risultati degli studi clinici con eritromicina e	

eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina. <i>Agenti antifungini</i> ketoconazolo, itraconazolo. <i>Antipertensivi</i> Carvedilol, verapamil. <i>Antiaritmici</i> amiodarone, dronedarone, propafenone, chinidine. <i>Agenti antianginosi</i> ranolazina <i>Agenti immunosoppressivi</i> ciclosporina. <i>Inibitori della proteasi HIV o HCV</i> ritonavir, telaprevir		azitromicina (sopra).	azitromicina (sopra).	
Medicinali che sono inibitori CYP3A4				
voriconazolo 200 mg BID, dosi multiple (forte inibitore del CYP3A4)	120 mg dose singola	12% ↑	18% ↓	Nessuna modifica della dose raccomandata per la co-somministrazione di relugolix e inibitori del CYP3A4 privi di inibizione della P-gp
fluconazolo 200 mg QD, dosi multiple (moderato inibitore del CYP3A4)	40 mg dose singola	19%↑	44% ↑	
atorvastatina 80 mg QD, dosi multiple (debole inibitore del CYP3A4)	40 mg dose singola	5%↓	22%↓	
Medicinali che combinano induttori P gp e forti induttori CYP3A4				

rifampicina 600 mg QD, dosi multiple	40 mg dose singola	55%↓	23%↓	<p>La co-somministrazione di Orgovyx con rifampicina e altri potenti induttori del CYP3A4 e della P-gp non è raccomandata, poiché ciò può ridurre l'AUC e C_{max} di relugolix e può quindi ridurre gli effetti terapeutici di Orgovyx.</p> <p>Si raccomanda di aumentare la dose se è richiesta la co-somministrazione (vedere paragrafo 4.2).</p>
<p>I medicinali che combinano induttori P gp e forti induttori CYP3A4 includono (ma non sono limitati a):</p> <p><i>Inibitore del recettore degli androgeni</i> apalutamide.</p> <p><i>Anticonvulsivanti</i> carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale.</p> <p><i>Anti infettivi</i> rifampicina, rifabutina.</p> <p><i>Erbe medicinali</i> Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum).</p> <p><i>Inibitori della proteasi HIV o HCV</i> Ritonavir.</p> <p><i>Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidica</i> efavirenz.</p>	Dose terapeutica di Orgovyx	<p>Atteso: ↓</p> <p>Vedere anche i risultati degli studi clinici con eritromicina e azitromicina (sopra).</p>	<p>Atteso: ↓</p> <p>Vedere anche i risultati degli studi clinici con eritromicina e azitromicina (sopra).</p>	

Combinazione con altri farmaci per il cancro della prostata ormone-sensibile avanzato				
<p>Abiraterone</p> <p>(non inibitore/induttore di CYP3A4 e/o P-gp)</p> <p>Docetaxel</p> <p>(non inibitore/induttore di CYP3A4 e/o P-gp)</p>	<p>Dose terapeutica di Orgovyx</p>	<p>Atteso: ↔</p>	<p>Atteso: ↔</p>	<p>L'abiraterone e il docetaxel non sono noti inibitori/induttori di enzimi e trasportatori che contribuiscono al metabolismo e al trasporto di relugolix.</p> <p>Non è prevista alcuna interazione clinicamente significativa e non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Orgovyx.</p>
<p>Darolutamide</p> <p>(debole induttore del CYP3A4)</p>	<p>Dose terapeutica di Orgovyx</p>	<p>Atteso: ↔</p>	<p>Atteso: ↔</p>	<p>Darolutamide è un debole induttore di CYP3A4. Tuttavia, la potenziale diminuzione dell'esposizione non dovrebbe essere clinicamente significativa.</p> <p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Orgovyx.</p>
<p>Enzalutamide</p> <p>(forte induttore del CYP3A4 ed inibitore P-gp)</p>	<p>Dose terapeutica di Orgovyx</p>	<p>Atteso: ↔</p>	<p>Atteso: ↔</p>	<p>Enzalutamide può diminuire (induzione CYP3A4) e/ o aumentare (inibizione P-gp) l'esposizione a relugolix.</p> <p>Sulla base di dati limitati (n = 20) negli uomini che hanno ricevuto una dose di 120 mg di relugolix e da 80 a 160 mg come dose di enzalutamide in concomitanza per un massimo di 266 giorni nello studio di fase 3, le concentrazioni plasmatiche di relugolix non sono</p>

				<p>cambiate in misura clinicamente significativa aggiungendo enzalutamide alla monoterapia relugolix.</p> <p>Pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose di relugolix ed enzalutamide.</p>
<p>Apalutamide (induttore P-gp e forte induttore del CYP3A4)</p>	<p>Dose terapeutica di Orgovyx</p>	<p>Atteso: ↓</p>	<p>Atteso: ↓</p>	<p>In uno studio clinico, Orgovyx 120 QD (senza apalutamide) e Orgovyx 240 QD (con 240 QD apalutamide) hanno portato a valori di C_{trough} simili.</p> <p>Una dose maggiore di Orgovyx è raccomandata se è richiesta la co-somministrazione con apalutamide (vedere paragrafo 4.2).</p>

Abbreviazioni: **QD**: una volta al giorno, **BID**: due volte al giorno, **QID**: quattro volte al giorno, **HIV**: virus dell'immunodeficienza umana, **HCV**: virus dell'epatite C.

*: Dopo co-somministrazione di azitromicina e relugolix, aumenti fino a 5 volte dell'esposizione a relugolix sono stati osservati nelle prime 3 ore dopo la somministrazione nelle curve mediane concentrazione-tempo. Dopo un intervallo di separazione della dose di 6 ore, l'aumento dell'esposizione relugolix nelle curve mediane concentrazione-tempo è stato massimo di 1,6 volte nelle prime 3 ore dopo la somministrazione.

Possibilità che relugolix influisca sull'esposizione ad altri medicinali

Relugolix è un debole induttore del metabolismo mediato da CYP3A e un inibitore di BCRP e P-gp *in vitro*. L'effetto della co-somministrazione di relugolix sull'esposizione di midazolam, rosuvastatina e dabigatran e le relative raccomandazioni di dosaggio sono riassunte nella Tabella 2. Questo elenco comprende anche i potenziali effetti di interazione previsti di relugolix su altri medicinali.

Studi in vitro

Enzimi del citocromo P450 (CYP): relugolix non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 né un induttore di CYP1A2 o CYP2B6 a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti.

Sistemi di trasporto: relugolix non è un inibitore di OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K o BSEP a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti.

Tabella 2. Effetti del relugolix sull'esposizione (C_{\max} , $AUC_{0-\infty}$) dei medicinali somministrati congiuntamente e raccomandazioni

Relugolix regime posologico	Medicinale regime posologico	Alterazione nel medicinale della AUC _{0-inf}	Alterazione nel medicinale della C _{max}	Raccomandazione
Medicinali che sono substrati del CYP3A				
120 mg QD, dosi multiple	Midazolam 5 mg dose singola (substrato CYP3A sensibile)	22% ↓	14% ↓	<p>Non è necessario aggiustare la dose del midazolam e di altri substrati CYP3A.</p> <p>Non sono previste interazioni clinicamente significative con altri substrati CYP3A rispetto al midazolam. Se si verifica una diminuzione degli effetti terapeutici, i medicinali (ad es. le statine) possono essere titolati per ottenere gli effetti terapeutici desiderati</p>
Medicinali che sono substrati del BCRP				

120 mg QD, dosi multiple	Rosuvastatin 10 mg dose singola (substrato BCRP e OATP1B1 sensibile)	27% ↓	34% ↓	La diminuzione dell'esposizione alla rosuvastatina non è considerata clinicamente significativa; tuttavia, la rosuvastatina può essere titolata per ottenere gli effetti terapeutici desiderati. L'effetto di relugolix su altri substrati BCRP non è stato valutato e la rilevanza per altri substrati BCRP è sconosciuta.
Medicinali che sono substrati del P-gp				

120mg dose singola	Dabigatran exetilato 150 mg dose singola (substrato del P-gp)	17% ↑	18% ↑	<p>L'aumento dell'esposizione al dabigatran non è considerato clinicamente significativo. Pertanto, non sono previsti effetti clinicamente significativi di una dose di 120 mg di relugolix su altri substrati P gp.</p> <p>Considerando che la dose di carico di 360 mg di relugolix non è stata testata, si consiglia di separare la dose di carico di relugolix dalla somministrazione di altri substrati P-gp.</p>
Combinazione con altri medicinali per il cancro della prostata ormone sensibile avanzato				

Dose terapeutica di Orgovyx	Abiraterone (substrato CYP3A4)	Atteso: ↔	Atteso: ↔	Non sono previsti cambiamenti clinicamente significativi nell'esposizione e non sono necessari aggiustamenti della dose per abiraterone, enzalutamide, apalutamide, darolutamide o docetaxel quando co-somministrati con relugolix.
Dose terapeutica di Orgovyx	Docetaxel (substrato CYP3A)	Atteso: ↔	Atteso: ↔	
Dose terapeutica di Orgovyx	Darolutamide (substrato CYP3A, P-gp e BCRP)	Atteso: ↔	Atteso: ↔	
Dose terapeutica di Orgovyx	Enzalutamide (substrato CYP2C8 e CYP3A4)	Atteso: ↔	Atteso: ↔	
Dose terapeutica di Orgovyx	Apalutamide (substrato CYP2C8 e CYP3A4)	Atteso: ↔	Atteso: ↔	

Abbreviazioni: QD: una volta al giorno

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Questo medicinale non è indicato nelle donne in età fertile. Non deve essere usato nelle donne che sono, o potrebbero essere, in gravidanza o che allattano (vedere paragrafo 4.1).

Contracezione

Non è noto se relugolix o i suoi metaboliti siano presenti nello sperma. Sulla base dei risultati negli animali e del meccanismo d'azione, se un paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, deve essere utilizzata una contraccezione efficace durante il trattamento e per 2 settimane dopo l'ultima dose di Orgovyx.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di relugolix in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che l'esposizione a relugolix all'inizio della gravidanza può aumentare il rischio di interruzione precoce della gravidanza (vedere paragrafo 5.3). In base agli effetti farmacologici, non può essere escluso un effetto avverso sulla gravidanza.

Allattamento

I risultati di studi preclinici indicano che relugolix viene escreto nel latte di ratti che allattano (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sulla presenza di relugolix o dei suoi metaboliti nel latte materno umano o sui suoi effetti sui lattanti. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Fertilità

Sulla base dei risultati negli animali e del meccanismo d'azione, Orgovyx può compromettere la fertilità nei maschi con potenziale riproduttivo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Orgovyx non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Stanchezza e capogiro sono reazioni avverse molto comuni (stanchezza) e comuni (capogiro) che possono influenzare la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente osservate durante la terapia con relugolix sono gli effetti fisiologici della soppressione del testosterone, comprese vampate di calore (54%), dolore muscoloscheletrico (30%) e stanchezza (26%). Altre reazioni avverse molto comuni includono diarrea e stipsi (12% ciascuna).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella Tabella 2 sono classificate in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse riportate in studi clinici e durante l'esperienza post-marketing

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Anemia
Patologie endocrine	
Comune	Ginecomastia
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia
	Depressione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro
	Cefalea
Patologie cardiache	
Non comune	Infarto miocardico
Non nota	QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	
Molto comune	Vampata di calore
Comune	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Diarrea ^a
	Stipsi
Comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
	Eruzione cutanea
Non comune	Orticaria
	Angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Dolore muscoloscheletrico ^b
Non comune	Osteoporosi/osteopenia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Libido diminuita
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Stanchezza ^c
Esami diagnostici	
Comune	Peso aumentato
	Glucosio aumentato ^d
	Trigliceridi aumentati ^d
	Colesterolo ematico aumentato ^e
Non comune	Aspartato aminotransferasi aumentata
	Alanina aminotransferasi aumentata ^d

^a Include diarrea e colite

^b Include artralgia, dolore dorsale, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore osseo, dolore al collo, artrite, rigidità muscoloscheletrica, dolore toracico non cardiaco, dolore spinale e fastidio muscoloscheletrico

^c Include stanchezza e astenia

^d Aumenti di grado 3/4 identificati attraverso il monitoraggio dei test clinici di laboratorio (vedere sotto)

^e Non sono stati segnalati aumenti del colesterolo >grado 2

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cambiamenti nei parametri di laboratorio

I cambiamenti nei valori di laboratorio osservati per un massimo di 1 anno di trattamento nello studio di fase 3 (N = 622) erano nello stesso intervallo per Orgovyx e un agonista del GnRH (leuprorelina) usato come confronto attivo. Dopo il trattamento con Orgovyx, sono state riportate concentrazioni di ALT e/o AST >3 volte il limite superiore della norma (ULN) per l'1,4% dei pazienti con valori normali prima del trattamento. È stato osservato un aumento rispettivamente di ALT al grado 3/4 nello 0,3% dei pazienti e di AST al grado 3/4 nello 0% dei pazienti trattati con Orgovyx. Nessun evento è stato associato all'aumento della bilirubina.

La concentrazione di emoglobina è diminuita di 10 g/L fino a 1 anno di trattamento. Una marcata diminuzione dell'emoglobina (≤ 105 g/L) è stata osservata nel 4,8% dei pazienti dopo il trattamento con Orgovyx, con riduzioni al grado 3/4 nello 0,5%. Un aumento del glucosio al grado 3/4 è stato osservato nel 2,9% dei pazienti e un aumento dei trigliceridi al grado 3/4 nel 2,0% dei pazienti..

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto un antidoto specifico per il sovradosaggio di Orgovyx. In caso di sovradosaggio, Orgovyx deve essere interrotto e dovrebbero essere intraprese misure generali di supporto fino a quando qualsiasi tossicità clinica non sia diminuita o risolta, tenendo conto dell'emivita di 61,5 ore. Non sono state ancora osservate reazioni avverse in caso di sovradosaggio; si prevede che tali reazioni assomiglino alle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8. Non è noto se relugolix venga rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, altri antagonisti ormonali e agenti correlati, codice ATC: L02BX04

Meccanismo d'azione

Relugolix è un antagonista non peptidico del recettore del GnRH che si lega in modo competitivo ai recettori del GnRH nella ghiandola pituitaria anteriore, impedendo al GnRH nativo di legarsi e segnalare la secrezione dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH). Di conseguenza, la produzione di testosterone dai testicoli è ridotta. Nell'uomo, le concentrazioni di FSH e LH diminuiscono rapidamente all'inizio del trattamento con Orgovyx e le concentrazioni di testosterone vengono sopresse al di sotto delle concentrazioni fisiologiche. Il trattamento non è associato agli aumenti iniziali delle concentrazioni di FSH e LH e successivamente del testosterone (“potenziale riacutizzazione sintomatica”) osservati all'inizio del trattamento con un analogo del GnRH. Dopo l'interruzione del trattamento, le concentrazioni di ormoni ipofisari e gonadici tornano alle concentrazioni fisiologiche.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Orgovyx sono state valutate in HERO, uno studio randomizzato in aperto su uomini adulti con carcinoma prostatico in stadio avanzato sensibile agli androgeni che richiedevano almeno 1 anno di terapia di deprivazione androgenica e che non erano candidati per la chirurgia o la radioterapia con intento curativo. I pazienti idonei avevano evidenza di recidiva biochimica (PSA) o clinica a seguito di intervento primario locale con intento curativo e non erano candidati per la chirurgia di salvataggio, avevano malattia metastatica sensibile agli androgeni di nuova diagnosi o presentavano una malattia localizzata avanzata che difficilmente poteva essere curata con un intervento primario mediante chirurgia o radioterapia. I pazienti idonei dovevano avere un performance status secondo l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di 0 o 1. I pazienti con progressione della malattia durante il periodo di trattamento sono stati incoraggiati a rimanere nello studio e, se indicato, potrebbero aver ricevuto la radioterapia come prescritto dallo sperimentatore. Se i livelli di PSA aumentavano, i pazienti potevano ricevere enzalutamide dopo la conferma della progressione del PSA o docetaxel durante lo studio.

L'outcome primario di efficacia era il tasso di castrazione medica definito come il raggiungimento e il mantenimento della soppressione del testosterone sierico a livelli di castrazione (<50 ng/dL) entro il giorno 29 fino a 48 settimane di trattamento; è stata inoltre valutata la non inferiorità di relugolix rispetto a leuprorelina (vedere Tabella 2). Altri endpoint secondari chiave includevano i tassi di castrazione al giorno 4 e 15, i tassi di castrazione con testosterone <20 ng/dL al giorno 15 e il tasso di risposta del PSA al giorno 15 (vedere Tabella 3).

Un totale di 934 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Orgovyx o leuprorelina in un rapporto 2:1 per 48 settimane:

- a) Orgovyx a una dose di carico di 360 mg il primo giorno seguita da dosi giornaliere di 120 mg per via orale.
- b) Iniezione di leuprorelina da 22,5 mg (o 11,25 mg in Giappone, Taiwan e Cina) per via sottocutanea ogni 3 mesi.

La popolazione (N = 930) in entrambi i gruppi di trattamento aveva un'età mediana di 71 anni (range da 47 a 97 anni). La distribuzione etnica/razziale era 68% bianca, 21% asiatica, 4,9% nera e 5% altro. Lo stadio della malattia era distribuito come segue: 32% metastatico (M1), 31% localmente avanzato (T3/4 NX M0 o qualsiasi T N1 M0), 28% localizzato (T1 o T2 N0 M0) e 10% non classificabile.

I risultati primari di efficacia di Orgovyx rispetto alla leuprorelina sul raggiungimento e mantenimento del testosterone sierico a livelli di castrazione ($T < 50$ ng/dL) sono mostrati nella Tabella 2 e nella Figura 1. I livelli basali di testosterone e il decorso temporale della soppressione del testosterone da parte di Orgovyx e leuprorelina durante il periodo di trattamento di 48 settimane sono mostrati nella Figura 2.

Tabella 4. Tassi di castrazione medica (concentrazioni di testosterone <50 ng/dL) dalla settimana 5, giorno 1 (giorno 29) alla settimana 49, giorno 1 (giorno 337) in HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelina 22,5 o 11,25 mg^a
N. trattati	622 ^b	308 ^b
Tasso di responder (IC al 95%) ^c	96,7% (94,9%, 97,9%)	88,8% (84,6%, 91,8%)
Differenza rispetto a leuprorelina (IC al 95%)	7,9% (4,1%, 11,8%) ^d valore-p <0,0001	

^a 22,5 mg somministrati in Europa e Nord America; 11,25 mg somministrati in Asia. Il tasso di castrazione del sottogruppo di pazienti che ha ricevuto 22,5 mg di leuprorelina (n = 264) è stato dell'88,0% (IC al 95%: 83,4%, 91,4%).

^b Due pazienti in ciascun braccio non hanno ricevuto il trattamento in studio e non sono stati inclusi.

^c Stime di Kaplan-Meier all'interno del gruppo.

^d La non-inferiorità è stata testata con un margine del -10%.

Figura 1: Incidenza cumulativa delle concentrazioni di testosterone <50 ng/dL in HERO

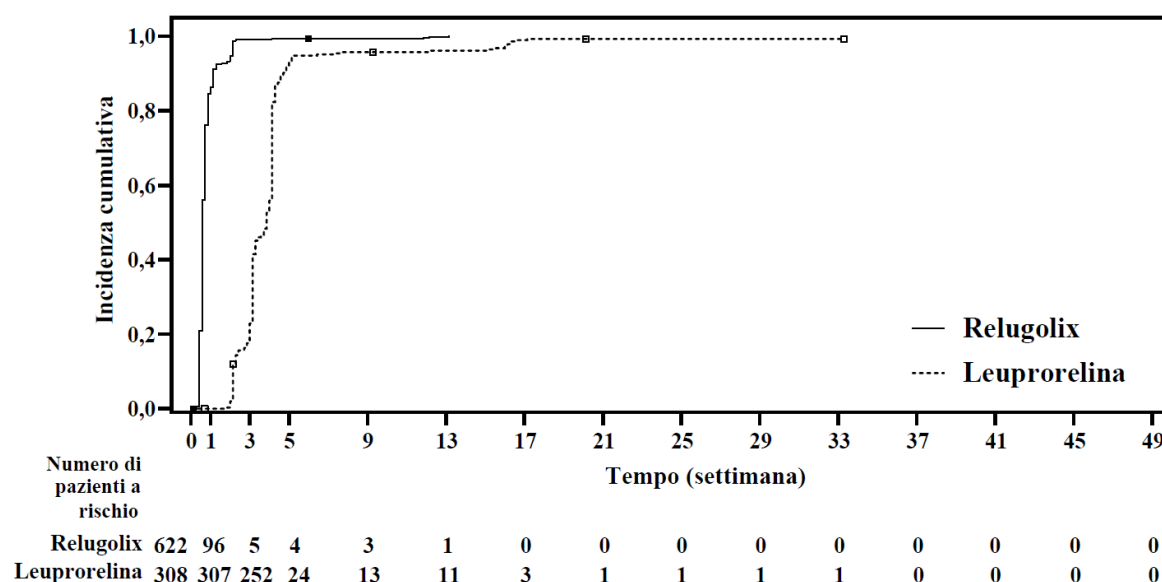
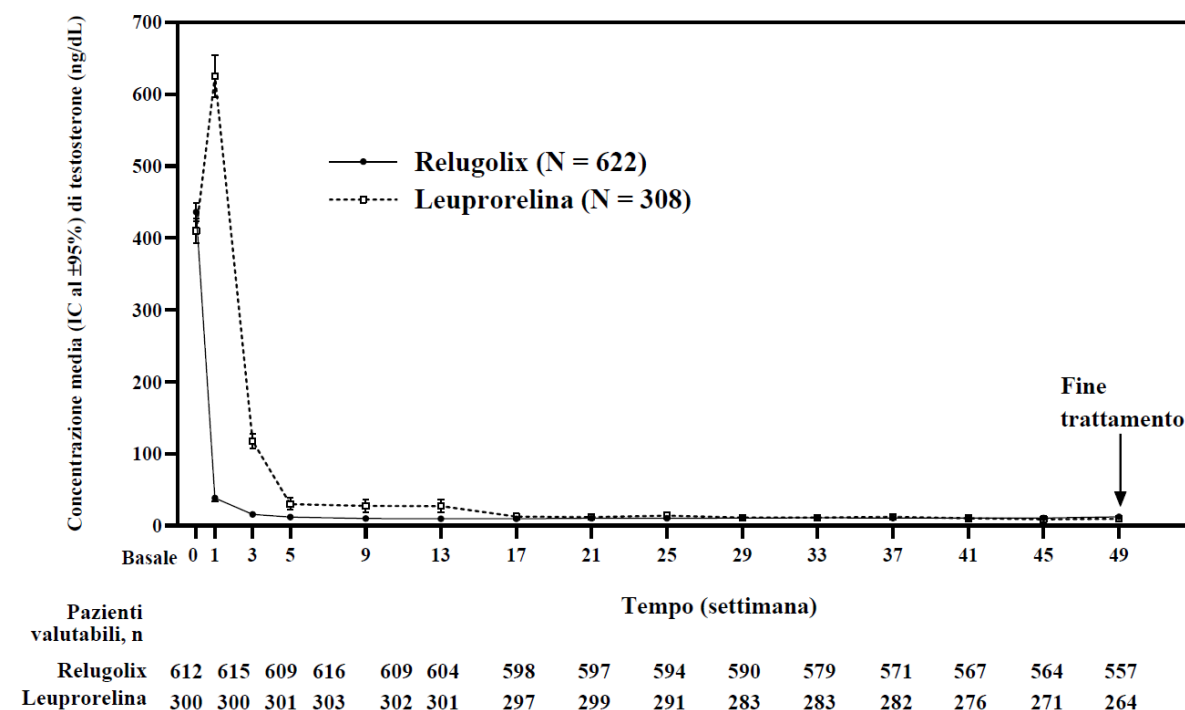


Figura 2: Concentrazioni di testosterone dal basale alla settimana 49 (media e IC al 95%) in HERO



Un riepilogo dei risultati degli endpoint secondari chiave è mostrato nella Tabella 5.

Tabella 5. Riepilogo degli endpoint secondari chiave

Endpoint secondario	Orgovyx (N = 622)	Leuprorelina (N = 308)	valore-p
Probabilità cumulativa di soppressione del testosterone a <50 ng/dL prima della somministrazione il giorno 4	56,0	0,0	<0,0001
Probabilità cumulativa di soppressione del testosterone a <50 ng/dL prima della somministrazione il giorno 15	98,7	12,1	<0,0001
Percentuale di pazienti con risposta del PSA al giorno 15 seguita da conferma al giorno 29	79,4	19,8	<0,0001
Probabilità cumulativa di soppressione del testosterone a <20 ng/dL prima della somministrazione il giorno 15	78,4	1,0	<0,0001

Abbreviazioni: PSA = antigene prostatico specifico.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Orgovyx in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma prostatico in stadio avanzato sensibile agli ormoni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di una singola dose di carico di 360 mg, la media (\pm deviazione standard [\pm DS]) di AUC_{0-24} e C_{max} di relugolix era 985 (\pm 742) ng.hr/mL e 215 (\pm 184) ng/mL, rispettivamente. Dopo la somministrazione di una dose di 120 mg una volta al giorno, la media (\pm DS), C_{max} , C_{avg} (concentrazione plasmatica media nell'intervallo di somministrazione di 24 ore) e C_{trough} di relugolix allo stato stazionario erano 70 (\pm 65) ng/mL, 17,0 (\pm 7) ng/mL e 10,7 (\pm 4) ng/mL, rispettivamente.

L'accumulo dell'esposizione a relugolix dopo la somministrazione una volta al giorno di una dose da 120 mg di relugolix è di circa 2 volte. Dopo la somministrazione una volta al giorno di relugolix dopo una dose di carico da 360 mg il primo giorno di somministrazione, lo stato stazionario di relugolix viene raggiunto entro il giorno 7.

Assorbimento

L'assorbimento di relugolix dopo somministrazione orale è mediato principalmente dalla P-gp intestinale, di cui relugolix è un substrato. Dopo somministrazione orale, relugolix viene assorbito rapidamente, raggiungendo una concentrazione quantificabile entro 0,5 ore dopo la dose seguita da uno o più picchi di assorbimento successivi. Il tempo mediano (intervallo) di C_{max} (t_{max}) di relugolix è di 2,25 ore (da 0,5 a 5,0 ore). La biodisponibilità assoluta di relugolix è dell'11,6%.

Dopo la somministrazione di una singola dose di 120 mg di relugolix dopo il consumo di un pasto ipercalorico e ricco di grassi (da circa 800 a 1.000 calorie di cui 500, 220 e 124 rispettivamente da grassi, carboidrati e proteine), l' $AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} sono diminuite rispettivamente del 19% e del 21%. Le diminuzioni dell'esposizione a relugolix con il cibo non sono considerate clinicamente significative e pertanto Orgovyx può essere somministrato indipendentemente dal cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Relugolix è legato dal 68 al 71% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e, in misura minore, alla glicoproteina α_1 acida. Il rapporto sangue-plasma medio è 0,78. In base al

volume apparente di distribuzione (V_z), relugolix si distribuisce ampiamente ai tessuti. Il volume di distribuzione stimato allo stato stazionario (V_{ss}) è di 3.900 L.

Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* indicano che i principali enzimi CYP che contribuiscono al metabolismo ossidativo epatico generale di relugolix sono CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (<1%) con i metaboliti ossidativi metabolita-A e metabolita-B, formati rispettivamente da CYP3A4/5 e CYP2C8.

Eliminazione

Una volta assorbito, circa il 19% di relugolix viene eliminato come principio attivo immodificato nelle urine e circa l'80% viene eliminato attraverso molteplici vie di biotrasformazione, inclusi CYP3A e CYP2C8 e molte altre vie metaboliche minori, con un contributo minore dovuto alla secrezione biliare del medicinale immodificato e/o dei metaboliti. Il 38% circa della dose somministrata è escreto come metaboliti (diversi dal metabolita-C) nelle feci e nelle urine. Il metabolita-C, che è formato dalla microflora intestinale, è il metabolita principale nelle feci (51%) e rispecchia ulteriormente il farmaco non assorbito.

Linearità/Non linearità

Relugolix è associato ad aumenti dell'esposizione più che proporzionali alla dose a dosi inferiori a circa 80 mg, il che è coerente con la saturazione dose-dipendente della P-gp intestinale e il corrispondente contributo decrescente dell'efflusso della P-gp intestinale alla biodisponibilità orale di relugolix quando la dose viene aumentata. Dopo la saturazione della P-gp intestinale, una percentuale maggiore dell'assorbimento di relugolix è regolata dalla diffusione passiva e l'esposizione a relugolix aumenta in proporzione alla dose entro l'intervallo di dose da 80 a 360 mg. La saturazione della P-gp intestinale con dosi più elevate di relugolix è dimostrata dall'aumento dose-correlato dell'esposizione a relugolix associato all'eritromicina, un forte inibitore della P-gp (e moderato inibitore del CYP3A), dove l'aumento dell'esposizione era inferiore per una dose di 120 mg rispetto a dosi inferiori di relugolix (20 o 40 mg) (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Le analisi PK di popolazione (PopPK) e PopPK/PD suggeriscono che non ci sono differenze clinicamente significative nell'esposizione di relugolix o nelle concentrazioni di testosterone in base a età, razza o etnia, dimensioni corporee (peso corporeo o indice di massa corporea) o stadio del cancro.

Compromissione renale

In base agli studi dedicati sulla compromissione renale con relugolix 40 mg, l'esposizione a relugolix (AUC_{0-t}) è aumentata di 1,5 volte nei pazienti con compromissione renale moderata e di fino a 2,0 volte nei pazienti con compromissione renale grave rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Gli aumenti nei pazienti con compromissione renale moderata non sono considerati clinicamente significativi. Riguardo ai pazienti con compromissione renale grave, si raccomanda cautela dopo la somministrazione una volta al giorno di una dose da 120 mg di relugolix. (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto della malattia renale in stadio terminale con o senza emodialisi sulla farmacocinetica di relugolix non è stato valutato. La quantità di relugolix eliminata dall'emodialisi non è nota.

Compromissione epatica

Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di relugolix a pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, l'esposizione totale a relugolix ($AUC_{0-\infty}$) è stata ridotta del 31% o era paragonabile, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. L'emivita media di eliminazione di relugolix nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata e nei soggetti sani di controllo era comparabile.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Orgovyx nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Gli effetti di una compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di relugolix non sono stati valutati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno non rivelano rischi particolari per l'uomo oltre a quelli discussi di seguito.

Nei topi maschi knock-in per il recettore del GnRH umano, la somministrazione orale di relugolix ha ridotto il peso della prostata e delle vescicole seminali a dosi ≥ 3 mg/kg due volte al giorno per 28 giorni. Gli effetti di relugolix erano reversibili, ad eccezione del peso dei testicoli, che non è stato completamente recuperato entro 28 giorni dalla sospensione del farmaco. Questi effetti nei topi maschi knock-in sono probabilmente associati alla farmacodinamica di relugolix; tuttavia, la rilevanza di questi risultati per l'uomo è sconosciuta. In uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 39 settimane nelle scimmie, non ci sono stati effetti significativi sugli organi riproduttivi maschili a dosi orali di relugolix fino a 50 mg/kg/die (circa 36 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata di 120 mg al giorno sulla base dell' AUC). Relugolix (dosi ≥ 1 mg/kg) ha soppresso le concentrazioni di LH nei maschi castrati di scimmia cynomolgus; tuttavia, l'effetto soppressivo di relugolix sull'LH e sugli ormoni sessuali non è stato valutato nello studio di tossicità di 39 settimane nelle scimmie non castrate. Pertanto, la rilevanza per l'uomo della mancanza di effetto sugli organi riproduttivi nei maschi di scimmie non castrate è sconosciuta.

In coniglie gravide a cui era stato somministrato relugolix per via orale durante il periodo dell'organogenesi, sono stati osservati aborti spontanei e perdita totale della cucciolata a livelli di esposizione (AUC) inferiori a quelli raggiunti alla dose raccomandata nell'uomo di 120 mg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto; tuttavia, relugolix non interagisce significativamente con i recettori per il GnRH in tale specie.

In ratti che allattano a cui è stata somministrata una singola dose orale di 30 mg/kg di relugolix radiomarcato il giorno 14 dopo il parto, relugolix e/o i suoi metaboliti erano presenti nel latte a concentrazioni fino a 10 volte superiori a quelle plasmatiche 2 ore dopo la dose, decrescendo a bassi livelli entro 48 ore dopo la dose. La maggior parte della radioattività derivata da relugolix nel latte era costituita da relugolix immodificato.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che relugolix può rappresentare un rischio per il comparto acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Sodio amido glicolato (E468)

Idrossipropilcellulosa (E463)

Magnesio stearato (E572)

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Cera carnauba (E903)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di Orgovyx sono fornite in un flacone. Ogni flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) contiene 30, 33, 90 o 95 compresse rivestite con film e un essiccante ed è chiuso con un tappo in polipropilene (PP) a prova di bambino sigillato a induzione.

Confezione da 30, 33, 90 (3 confezioni da 30 o 1 confezione da 90) e da 95 compresse rivestite con film.

Le compresse rivestite con film di Orgovyx sono fornite in blister in Alu/Alu contenente 30 e 90 compresse rivestite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 Aprile 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO
 DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA
 E UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO
 RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL
 MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia
Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – CONFEZIONE FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orgovyx 120 mg compresse rivestite con film
relugolix

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 120 mg di relugolix

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

30 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

90 (3 confezioni da 30) compresse rivestite con film.

33 compresse rivestite con film

95 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1642/001- 30 compresse rivestite con film
EU/1/22/1642/002- 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30)
EU/1/22/1642/005 90 compresse rivestite con film
EU/1/22/1642/006 33 compresse rivestite con film
EU/1/22/1642/007 95 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

orgovyx

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Orgovyx 120 mg compresse rivestite con film
relugolix

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 120 mg di relugolix

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
33 compresse rivestite con film
95 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1642/001- 30 compresse rivestite con film
EU/1/22/1642/002- 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30)
EU/1/22/1642/005 90 compresse rivestite con film
EU/1/22/1642/006 33 compresse rivestite con film
EU/1/22/1642/007 95 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – CONFEZIONE BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orgovyx 120 mg compresse rivestite con film
relugolix

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 120 mg di relugolix

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE
NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1642/003
EU/1/22/1642/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

orgovyx

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orgovyx 120 mg compresse rivestite con film
relugolix

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. ALTRO

Uso orale

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Orgovyx 120 mg compresse rivestite con film

relugolix

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Orgovyx e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Orgovyx
3. Come prendere Orgovyx
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Orgovyx
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Orgovyx e a cosa serve

Orgovyx contiene il principio attivo relugolix. È usato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico in stadio avanzato che rispondono alla terapia ormonale.

Relugolix agisce bloccando un passaggio nel processo che segnala ai testicoli di produrre testosterone (l'ormone sessuale maschile). Poiché il testosterone può stimolare la crescita del carcinoma prostatico, relugolix, diminuendolo a livelli molto bassi, previene la crescita e la divisione delle cellule tumorali della prostata.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Orgovyx

Non prenda Orgovyx

- se è allergico a relugolix o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Orgovyx nei casi seguenti:

- Disturbi della circolazione cardiaca come problemi del ritmo cardiaco (aritmia). Il rischio di problemi del ritmo cardiaco può aumentare durante l'uso di Orgovyx. Il medico potrebbe controllare i suoi sali corporei (elettroliti) e l'attività elettrica del suo cuore durante il trattamento con Orgovyx.
- Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi come capogiri, svenimento, sensazione che il cuore batta forte o sia accelerato (palpitazioni) o dolore al petto. Questi possono essere sintomi di gravi problemi del ritmo cardiaco.
- Malattia del fegato. Potrebbe essere necessario monitorare la funzionalità epatica. L'uso di Orgovyx non è stato studiato in pazienti con malattia epatica grave.
- Malattia renale.
- Osteoporosi o qualsiasi malattia che influisca sulla forza delle ossa. Livelli ridotti di testosterone possono portare all'assottigliamento delle ossa.
- Monitoraggio della sua malattia con un'analisi del sangue per l'antigene prostatico specifico (PSA).

Bambini e adolescenti

Orgovyx non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Orgovyx

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Orgovyx può interferire con alcuni medicinali usati per trattare i problemi del ritmo cardiaco (ad es. chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo) o potrebbe aumentare il rischio di problemi del ritmo cardiaco se usato con altri farmaci, ad es. metadone [usato per alleviare il dolore e parte della disintossicazione dei tossicodipendenti], moxifloxacina [un antibiotico], antipsicotici usati per gravi malattie mentali.

Altri medicinali possono interferire con l'assorbimento di relugolix, determinando un aumento dei livelli ematici che può aumentare gli effetti indesiderati o una diminuzione dei livelli ematici che può ridurre l'efficacia di Orgovyx. Esempi di medicinali che possono interferire con Orgovyx includono:

- Alcuni medicinali usati per trattare l'**epilessia** (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital).
- Alcuni medicinali usati per trattare le **infezioni batteriche** (ad es. rifampicina, azitromicina, eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina).
- Alcuni medicinali usati per trattare le **infezioni fungine** (ad es. ketoconazolo, itraconazolo).
- Alcuni medicinali usati per trattare il **carcinoma prostatico** (ad es. apalutamide).
- Rimedi erboristici a base di **erba di S. Giovanni** (*Hypericum perforatum*).
- Alcuni medicinali usati per trattare la **pressione alta** (ad es. carvedilolo, verapamil).
- Alcuni medicinali usati per trattare le **aritmie** (ad es. amiodarone, dronedarone, propafenone, chinidina).
- Alcuni medicinali usati per trattare l'**angina** (ad es. ranolazina).
- Alcuni medicinali usati come **immunosoppressori** (ad es. ciclosporina).
- Alcuni medicinali usati per trattare le **infezioni da HIV** (ad es. ritonavir [o combinazioni contenenti ritonavir], efavirenz).
- Alcuni medicinali usati per trattare l'**epatite C** (ad es. telaprevir).

Il suo medico può pertanto modificare i suoi medicinali, modificare il momento di assunzione di determinati medicinali, la dose dei medicinali o aumentare la dose di Orgovyx.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Orgovyx è destinato all'uso negli uomini con carcinoma prostatico. Questo medicinale potrebbe avere un effetto sulla fertilità maschile.

Questo medicinale non è indicato nelle donne potenzialmente fertili. Non viene usato nelle donne che sono, o potrebbero essere, in gravidanza o che allattano con latte materno.

- Informazioni per gli uomini:
 - Se ha rapporti sessuali con una donna in grado di procreare, usi un preservativo e un altro metodo contraccettivo efficace usato dalla sua partner, durante il trattamento e per 2 settimane dopo il trattamento con questo medicinale per prevenire la gravidanza.
 - Se ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, usi un preservativo per proteggere il nascituro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Stanchezza e capogiri sono effetti indesiderati molto comuni (stanchezza) e comuni (capogiri) che possono compromettere la capacità di guidare e di usare macchinari. Questi effetti indesiderati possono essere dovuti al trattamento o agli effetti derivanti dalla malattia sottostante.

Orgovyx contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Orgovyx

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

- Tre compresse il primo giorno di trattamento.
- In seguito, una compressa una volta al giorno, assunta più o meno alla stessa ora ogni giorno.

Il medico può modificare la dose se necessario.

Le ingerisca intere. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo con un po' di liquido.

Se prende più Orgovyx di quanto deve

Non sono stati segnalati casi di effetti nocivi gravi legati all'assunzione contemporanea di diverse dosi di questo medicinale. Se ha assunto troppe compresse di Orgovyx o se scopre che un bambino ne ha assunte alcune, si rivolga al medico il prima possibile. Porti con sé il medicinale per mostrarlo al medico.

Se dimentica di prendere Orgovyx

Se si accorge di avere saltato una dose meno di 12 ore dopo l'orario abituale in cui avrebbe dovuto prenderla, la prenda non appena se ne ricorda e quindi continui ad assumere le compresse successive il giorno seguente come al solito. Se ha saltato una dose da più di 12 ore, non la assuma. Prenda soltanto la dose successiva il giorno seguente come al solito.

Se interrompe il trattamento con Orgovyx

Se desidera interrompere il trattamento con questo medicinale, ne parli prima con il medico. Il medico le spiegherà gli effetti dell'interruzione del trattamento e discuterà con lei delle altre possibilità.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

Richieda urgentemente assistenza medica se sviluppa:

- Rapido gonfiore del viso, della bocca, delle labbra, della lingua, della gola, dell'addome o delle braccia e delle gambe (angioedema) (non comune: può interessare fino a 1 persona su 100).

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con Orgovyx e sono elencati in base alla frequenza con cui si manifestano.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- vampata di calore
- diarrea
- stipsi
- dolori muscolari e articolari
- stanchezza

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- basso numero di globuli rossi (anemia)
- ingrossamento del seno negli uomini (ginecomastia)
- insonnia
- depressione
- capogiro
- cefalea
- pressione del sangue alta
- mal di stomaco compresa sensazione di nausea
- aumento della sudorazione
- eruzione cutanea
- riduzione dell'interesse sessuale
- aumento di peso
- aumento dei livelli di zucchero nel sangue
- aumento dei livelli di grassi (trigliceridi) nel sangue
- aumento del livello di colesterolo nel sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- assottigliamento delle ossa (osteoporosi)
- aumento degli enzimi del fegato
- orticaria
- attacco cardiaco

Non noti (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili):

- alterazioni dell'elettrocardiogramma (prolungamento dell'intervallo QT)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Orgovyx

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sull'etichetta del flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Orgovyx

- Il principio attivo è relugolix.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), sodio amido glicolato (E468), idrossipropilcellulosa (E463), magnesio stearato (E572), ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), cera carnauba (E903).

Vedere “Orgovyx contiene sodio” nel paragrafo 2 per maggiori informazioni.

Descrizione dell'aspetto di Orgovyx e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Orgovyx sono di colore rosso chiaro, a forma di mandorla (11 mm [lunghezza] × 8 mm [larghezza]) con “R” su un lato e “120” sull'altro. Orgovyx è disponibile in un flacone di plastica bianco contenente 30, 33, 90 o 95 compresse rivestite con film, in confezioni da 30, 33, 95 e 90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30 compresse rivestite con film o 1 flacone da 90 compresse rivestite con film). Ogni flacone contiene anche un essiccante per aiutare a mantenere il medicinale asciutto (proteggerlo dall'umidità). Non rimuovere l'essiccante dal flacone. Ogni flacone è chiuso con un tappo a prova di bambino sigillato a induzione. Le compresse rivestite con film di Orgovyx sono disponibili in blister Alu/Alu contenente 30 e 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spagna

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia
Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.