

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrORGOVYX®
Comprimés de rélugolix
120 mg, voie orale

Antagoniste du récepteur de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH)

Sumitomo Pharma Switzerland GmbH
Aeschengraben 27
4051 Bâle
Suisse

Date d'approbation initiale :
6 octobre 2023

Date de révision :
30 octobre 2023

Numéro de contrôle de la
présentation : 269372

Importé et distribué par :
Sumitomo Pharma Canada, Inc.
7025 Langer Drive
Mississauga (Ontario)
L5N 0E8

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	11
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.3 Interactions médicament-comportement	12
9.4 Interactions médicament-médicament	13
9.5 Interactions médicament-aliment	14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	14
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14

10.1	Mode d'action	14
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		18
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	18
14	ESSAIS CLINIQUES	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats de l'étude.....	19
15	MICROBIOLOGIE	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ORGOVYX (comprimés de rélugolix, 120 mg) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ORGOVYX chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Parmi les 622 patients qui ont reçu ORGOVYX au cours de l'étude HERO, 81 % avaient 65 ans ou plus, et 35 % avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité. L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique d'ORGOVYX ni sur la réponse de la testostérone d'après les analyses de pharmacocinétique de population et de pharmacocinétique/pharmacodynamie réalisées chez les hommes de 45 à 91 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

Chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au rélugolix, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les manifestations suivantes sont des effets indésirables cliniquement importants :
Allongement de l'intervalle QT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#), et [Surveillance et tests de laboratoire](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Comme le traitement par le rélugolix ne fait pas augmenter les concentrations de testostérone, il n'est pas nécessaire d'y ajouter un antiandrogène comme mesure d'atténuation pour éviter la poussée clinique associée après son instauration.
- Chez les patients recevant ORGOVYX pour un cancer de la prostate, le traitement est habituellement continué après l'apparition d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique ou métastatique.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Instaurer le traitement par ORGOVYX à une dose d'attaque de 360 mg (3 comprimés) le premier jour et continuer le traitement à une dose de 120 mg (1 comprimé) prise par voie orale, une fois par jour, à environ la même heure chaque jour.
- *Modification posologique en cas d'emploi avec des inhibiteurs oraux de la P-gp* : L'administration concomitante d'ORGOVYX et d'un inhibiteur oral de la glycoprotéine de perméabilité (P-gp) doit être évitée. Si un traitement concomitant est inévitable, prendre ORGOVYX en premier et espacer la prise des deux médicaments d'au moins 6 heures (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Le traitement par ORGOVYX peut être interrompu pendant au plus 2 semaines si un traitement de courte durée par un inhibiteur oral de la P-gp est requis.
- *Modification posologique en cas d'emploi avec des agents étant à la fois des inducteurs de la P-gp et de puissants inducteurs des isoenzymes CYP3A* : L'administration concomitante d'ORGOVYX et d'agents qui sont des inducteurs de la P-gp et de puissants inducteurs des isoenzymes CYP3A doit être évitée. Si l'emploi concomitant est inévitable, augmenter la dose d'ORGOVYX à 240 mg une fois par jour. Après l'arrêt du traitement par l'inducteur de la P-gp et puissant inducteur des isoenzymes CYP3A, reprendre à la dose recommandée de 120 mg d'ORGOVYX une fois par jour (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- **Modification posologique pour les enfants (< 18 ans)**
Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1.1 Enfants](#)).
- **Modification posologique pour les personnes âgées (> 65 ans)**
Aucune modification posologique n'est requise chez les patients âgés (voir [1.2 Personnes âgées](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- **Modification posologique en cas d'insuffisance rénale**
Aucune modification posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Les effets d'une néphropathie terminale, avec ou sans hémodialyse, n'ont pas été évalués (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- **Modification posologique en cas d'insuffisance hépatique**
Aucune modification posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les effets d'une insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique du rélugolix n'ont pas été évalués (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.4 Administration

ORGOVYX se prend par voie orale, avec ou sans nourriture (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les patients doivent recevoir la consigne d'avalier les comprimés entiers et de ne pas les écraser ni les mâcher.

4.5 Dose oubliée

Indiquer aux patients de prendre une dose oubliée d'ORGOVYX dès qu'ils s'en aperçoivent. Si la dose est plus de 12 heures en retard, les patients doivent sauter la dose oubliée et prendre la prochaine dose à l'heure à laquelle elle est prévue.

Si le traitement par ORGOVYX est interrompu pendant plus de 7 jours, le reprendre à une dose d'attaque de 360 mg le premier jour et le poursuivre à une dose de 120 mg une fois par jour.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage d'ORGOVYX. Advenant un surdosage, cesser le traitement par ORGOVYX et instaurer des mesures de soutien générales jusqu'à l'atténuation ou la résolution de toute toxicité clinique. On ignore si le rélugolix est éliminé par hémodialyse.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 120 mg de rélugolix	Cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, mannitol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium

Chaque comprimé d'ORGOVYX contient 120 mg de rélugolix. Les comprimés sont rouge clair, sont en forme d'amande, sont pelliculés et portent l'inscription « R » gravée sur un côté et « 120 » sur l'autre. ORGOVYX est offert en flacons de 30 comprimés avec dessiccateur.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

Le rélugolix est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante d'ORGOVYX et d'un inhibiteur oral de la P-gp ou d'un agent étant à la fois un inducteur de la P-gp et un puissant inducteur du cytochrome P450 (CYP) 3A pourrait augmenter ou réduire l'exposition au rélugolix, respectivement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Cardiovasculaire

Un traitement antiandrogénique pourrait allonger l'intervalle QT.

Lors d'un essai clinique ouvert, contrôlé par agent actif et avec groupes parallèles, des patients atteints d'un cancer de la prostate ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des groupes suivants : rélugolix à 120 mg une fois par jour (N = 65) ou degarelix en dépôt toutes les 4 semaines (N = 38). Les variations moyennes de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales 2 h après l'administration de la dose le jour 1 des semaines 5 et 13 étaient respectivement de 13,0 ms (IC à 95 % : 8,8 à 17,2) et de 11,0 ms (IC à 95 % : 6,8 à 15,2) pour le rélugolix, et de 14,7 ms (IC à 95 % : 7,0 à 22,3) et de 10,3 ms (IC à 95 % : 1,6 à 19,1) pour le degarelix. La proportion de patients chez qui on a observé une ou plusieurs valeurs de QTcF > 480 ms était de 5 % dans le groupe rélugolix et de 3 % dans le groupe degarelix. La proportion de patients chez qui on a observé une ou plusieurs valeurs de QTcF > 500 ms était de 2 % dans le groupe rélugolix et de 3 % dans le groupe degarelix.

Avant de prescrire ORGOVYX, les médecins doivent déterminer si les bienfaits du traitement antiandrogénique l'emportent sur ses risques chez les patients qui présentent des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes, notamment des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, un syndrome du QT long congénital, des anomalies électrolytiques (p. ex, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), une insuffisance cardiaque congestive, une hypothyroïdie non maîtrisée et un traitement concomitant par des médicaments allongeant l'intervalle QT (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Une surveillance périodique comprenant un électrocardiogramme et la mesure des taux d'électrolytes sériques doit être envisagée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et tests de laboratoire](#)). Les anomalies électrolytiques doivent être rectifiées.

Il faut avertir les patients de la possibilité que le traitement antiandrogénique entraîne un allongement de l'intervalle QT. Il faut aussi informer les patients sur les signes et symptômes de l'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ainsi que sur les stratégies de réduction des risques. Il faut également conseiller aux patients de communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé en cas de signes ou de symptômes d'allongement de l'intervalle QT ou de torsade de pointes, ou s'ils commencent à prendre de nouveaux médicaments ou encore si un traitement médicamenteux en cours est modifié.

Surveillance et tests de laboratoire

Le traitement par ORGOVYX entraîne une inhibition du système hypophyso-gonadique. Les résultats de tests diagnostiques des fonctions hypophyso-gonadotrophique et gonadique effectués pendant et après un traitement par ORGOVYX pourraient être faussés.

L'effet thérapeutique d'ORGOVYX doit être surveillé périodiquement par des mesures des taux sériques d'antigène prostatique spécifique (APS). Si le taux d'APS augmente, les taux sériques de testostérone doivent être mesurés.

Une surveillance périodique par électrocardiogramme et mesure des taux d'électrolytes sériques pendant le traitement doit également être envisagée chez les personnes présentant un risque d'allongement de l'intervalle QTc et d'anomalie électrolytique. Il est recommandé d'obtenir un ECG initial ainsi que les taux sériques initiaux de potassium, de calcium et de magnésium. Les anomalies électrolytiques doivent être rectifiées.

Musculosquelettique

Une suppression à long terme de la testostérone chez des hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste du récepteur de la GnRH ou un antagoniste du récepteur de la GnRH est associée à une diminution de la densité osseuse. En présence de facteurs de risque additionnels, une densité osseuse réduite peut mener à l'ostéoporose et accroître le risque de fracture.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

L'innocuité et l'efficacité du rélugolix à la dose recommandée de 120 mg n'ont pas été établies chez les femmes. On ignore si le rélugolix ou ses métabolites se retrouvent dans le sperme. Compte tenu des résultats chez les animaux et du mode d'action, recommander aux hommes ayant des partenaires sexuelles fertiles d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et dans les 2 semaines suivant la prise de la dernière dose d'ORGOVYX (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Recommander aux hommes d'utiliser un condom s'ils ont des relations sexuelles avec une femme enceinte (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Fertilité**

D'après les résultats observés chez les animaux et d'après le mode d'action, ORGOVYX pourrait altérer la fertilité chez les hommes aptes à procréer (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

D'après des études sur la reproduction chez les animaux et d'après le mode d'action, le rélugolix peut être nocif pour le fœtus et causer une fausse couche lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il existe une quantité limitée de données sur l'emploi du rélugolix chez les femmes enceintes. Des études effectuées chez des animaux ont montré que l'exposition au rélugolix au début de la gestation pourrait augmenter le risque d'avortement précoce (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). À la lumière des effets pharmacologiques, un effet indésirable sur la grossesse ne peut être exclu.

7.1.2 Allaitement

Les résultats d'études non cliniques indiquent que le rélugolix est excrété dans le lait de rates en lactation (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On ne dispose d'aucune donnée concernant la présence de rélugolix ou de ses métabolites dans le lait maternel humain ou son effet sur l'enfant nourri au sein. Un effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 622 patients qui ont reçu ORGOVYX au cours de l'étude HERO, 81 % avaient 65 ans ou plus, et 35 % avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre ces sujets et

les sujets plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité. L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique d'ORGOVYX ni sur la réponse de la testostérone d'après les analyses de pharmacocinétique de population et de pharmacocinétique/pharmacodynamie réalisées chez les hommes de 45 à 91 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 2871 patients ont été exposés à au moins une dose de rélugolix administré en monothérapie, dont 935 patients atteints d'un cancer de la prostate, parmi lesquels 796 patients ont été exposés à ORGOVYX pendant au moins 6 mois, dont 543 patients, pendant au moins 12 mois. ORGOVYX a été étudié principalement dans le cadre d'un essai contrôlé par agent actif (N = 930) et d'essais non contrôlés visant à évaluer l'innocuité et la tolérabilité.

L'innocuité d'ORGOVYX a été évaluée au cours de l'étude HERO, une étude clinique ouverte à répartition aléatoire (2:1), chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Chez les patients qui ont reçu ORGOVYX, 90 % y ont été exposés pendant au moins 48 semaines. ORGOVYX a été utilisé en concomitance avec le docétaxel chez 8 patients, et en concomitance avec l'enzalutamide chez 17 patients pendant des durées moyennes respectives de 53,3 et de 98,6 jours. En plus de prendre ORGOVYX, 99 (15,9 %) des patients ont été traités en concomitance par une radiothérapie. Au total, 65 patients ont été affectés au hasard à ORGOVYX, une fois par jour, pendant 24 semaines après une seule dose d'attaque de 320 mg.

Les effets indésirables ont pour la plupart été de grade 1 ou 2, et la fréquence d'effets indésirables de grade 3/4 a été de 1,6 % ou moins. Des effets indésirables graves sont survenus chez 12 % des patients recevant ORGOVYX. Les effets indésirables graves observés chez $\geq 0,5$ % des patients comprenaient l'infarctus du myocarde (0,8 %), l'insuffisance rénale aiguë (0,6 %), l'arythmie (0,6 %), l'hémorragie (0,6 %) et l'infection urinaire (0,5 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 0,8 % des patients recevant ORGOVYX, notamment le cancer du poumon métastatique (0,3 %), l'infarctus du myocarde (0,3 %) et l'insuffisance rénale aiguë (0,2 %). Des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux, mortels ou non, ont été signalés chez 2,7 % des patients traités par ORGOVYX.

Le traitement par ORGOVYX a été définitivement arrêté en raison d'un effet indésirable chez 3,5 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif d'ORGOVYX chez $\geq 0,3$ % des patients incluaient le bloc auriculo-ventriculaire (0,3 %), l'insuffisance cardiaque (0,3 %), l'hémorragie (0,3 %), l'élévation des taux de transaminases (0,3 %), la douleur abdominale (0,3 %) et la pneumonie (0,3 %). Des interruptions du traitement par ORGOVYX en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 2,7 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une interruption du traitement chez $\geq 0,3$ % des patients incluaient les fractures (0,3 %).

Les effets indésirables observés le plus souvent durant le traitement par ORGOVYX au cours de l'étude HERO étaient les bouffées vasomotrices (54 %), les douleurs musculosquelettiques (30 %), la fatigue (26 %) et le gain de poids (8 %). La diarrhée et la constipation ont aussi été très souvent signalées (fréquence de 12 % chacune).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent

pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables signalés chez 5 % des patients ou plus, sans égard au lien de causalité, dans le cadre de l'étude HERO, sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé qui ont reçu ORGOVYX au cours de l'étude HERO

Effet indésirable	ORGOVYX N = 622	Acétate de leuprolide N = 308
	Tous les grades (%)	Tous les grades (%)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée ^a	12	7
Constipation	12	10
Nausées	6	4
Troubles généraux		
Fatigue ^b	26	24
Investigations		
Augmentation du poids	8	7
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ^c	30	29
Affections du système nerveux		
Étourdissements	6	6
Céphalée	6	4
Affections psychiatriques		
Insomnie	7	5
Affections vasculaires		
Bouffées vasomotrices	54	52
Hypertension	8	12

^a Comprend : diarrhée et colite.

^b Comprend : fatigue et asthénie.

^c Comprend : arthralgie, dorsalgie, douleur aux membres, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur osseuse, cervicalgie, arthrite, raideur musculosquelettique, douleur thoracique non cardiaque, douleur musculosquelettique du thorax, douleur rachidienne et gêne musculosquelettique.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu courants (fréquence < 5 %) suivants ont été signalés durant l'étude HERO :

- Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie
- Affections cardiaques : infarctus du myocarde
- Affections psychiatriques : baisse de la libido/perte de la libido, dépression
- Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, éruption cutanée

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les résultats de laboratoire anormaux obtenus pendant l'étude HERO sont résumés au tableau 3.

Tableau 3 – Certains résultats de laboratoire anormaux (≥ 15 %) qui se sont aggravés par rapport à la valeur initiale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avancé qui ont reçu ORGOVYX dans le cadre de l'étude HERO

Test de laboratoire	ORGOVYX ^a		Acétate de leuprolide ^a	
	Tous les grades	Grade 3-4	Tous les grades	Grade 3-4
	(%)	(%)	(%)	(%)
Chimie				
Glycémie augmentée	44	2,9	54	6
Triglycérides augmentés	35	2	36	0,7
Cholestérol augmenté ^b	2	0	2	0
ALT augmentée	27	0,3	28	0
AST augmentée	18	0	19	0,3
Hématologie				
Réduction du taux d'hémoglobine	29	0,5	29	0,6

^a Le dénominateur ayant servi à calculer le taux variait de 611 à 619 dans le groupe ORGOVYX et de 301 à 306 dans le groupe leuprolide, selon le nombre de patients pour qui une valeur initiale et au moins une valeur ultérieure avaient été recueillies.

^b Inclus dans le groupe malgré des valeurs < 15 %.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été décelés après l'approbation d'ORGOVYX. Puisque ces effets indésirables sont signalés de façon volontaire par une population de taille incertaine, leur fréquence est inconnue.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : angio-œdème, urticaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Inhibiteurs oraux de la P-gp

L'administration concomitante d'ORGOVYX et d'un inhibiteur oral de la P-gp augmente l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) du rélugolix (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables associés à ORGOVYX. L'administration concomitante d'ORGOVYX et d'un inhibiteur oral de la P-gp doit être évitée. Si un traitement concomitant est inévitable, ORGOVYX doit être pris en premier, les doses des deux médicaments doivent être espacées d'au moins 6 heures et la surveillance des effets indésirables chez les patients doit être plus fréquente. L'administration d'ORGOVYX peut être interrompue pendant au plus 2 semaines pour un traitement de courte durée par certains inhibiteurs oraux de la P-gp.

Agents qui sont à la fois des inducteurs de la P-gp et de puissants inducteurs des CYP3A

L'administration concomitante d'ORGOVYX et d'un agent étant un inducteur de la P-gp et un puissant inducteur des CYP3A diminue l'ASC et la C_{max} du rélugolix, ce qui peut réduire les effets d'ORGOVYX. Éviter l'administration concomitante d'ORGOVYX et d'agents qui sont des inducteurs de la P-gp et de puissants inducteurs des CYP3A. Si l'administration concomitante est inévitable, la dose d'ORGOVYX doit être augmentée à 240 mg une fois par jour. Après l'arrêt du traitement par l'agent inducteur de la P-gp et puissant inducteur des CYP3A, revenir à la dose recommandée de 120 mg d'ORGOVYX une fois par jour (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Autres médicaments allongeant l'intervalle QTc

Le traitement antiandrogénique peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [Surveillance et tests de laboratoire](#)). L'administration concomitante d'ORGOVYX et d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit être évitée. Il convient de consulter des sources d'information à jour pour obtenir la liste des médicaments qui allongent l'intervalle QTc.

Médicaments pouvant influencer sur les taux d'électrolytes

Il faut faire preuve de prudence lorsque des médicaments susceptibles de réduire les taux d'électrolytes sériques sont administrés en concomitance avec ORGOVYX, car les troubles électrolytiques peuvent augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [Surveillance et tests de laboratoire](#)). Ces médicaments comprennent notamment les diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés, les laxatifs et lavements, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à forte dose et les inhibiteurs de la pompe à protons.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicament-comportement n'a été notée avec ORGOVYX.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant au tableau 4 sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs oraux de la P-gp et inhibiteurs modérés des CYP3A (p. ex., érythromycine)	EC	L'administration concomitante a augmenté l'ASC _{0-∞} et la C _{max} du rélugolix de 3,5 et de 2,9 fois, respectivement.	Éviter l'emploi concomitant d'ORGOVYX et d'un inhibiteur oral de la P-gp. Si l'emploi concomitant est inévitable, ORGOVYX doit être pris en premier et les doses des deux médicaments doivent être espacées d'au moins 6 heures (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
Inducteurs de la P-gp et puissants inducteurs des CYP3A (p. ex., rifampine)	EC	L'administration concomitante avec la rifampine (inducteur de la P-gp et puissant inducteur des CYP3A) a diminué l'ASC et la C _{max} du rélugolix de 55 % et de 23 %, respectivement.	Éviter d'utiliser ORGOVYX avec des agents qui sont à la fois des inducteurs de la P-gp et de puissants inducteurs des CYP3A (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Si l'administration concomitante ne peut être évitée, la dose d'ORGOVYX doit être augmentée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Abréviation : EC = essai clinique.

Aucune différence cliniquement importante de la pharmacocinétique du rélugolix n'a été observée lorsque celui-ci a été administré en concomitance avec le voriconazole (puissant inhibiteur des CYP3A), l'atorvastatine, l'enzalutamide ou des agents réducteurs de l'acidité gastrique. Aucune différence cliniquement importante de la pharmacocinétique du midazolam (substrat des CYP3A sensibles), de la rosuvastatine (substrat de la protéine de résistance au traitement du cancer du sein [BCRP, pour *breast cancer resistant protein*] ou du dabigatran etexilate (substrat de la P-gp) n'a été observée lors d'une administration concomitante avec le rélugolix.

Études in vitro :

Enzymes du cytochrome P450 (CYP) : Le rélugolix est un substrat des isoenzymes CYP3A et CYP2C8. Le rélugolix n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5. Le rélugolix est un inducteur des isoenzymes CYP3A4 et CYP2B6, mais n'est pas un inducteur de l'isoenzyme CYP1A2.

Systèmes de transporteurs : Le rélugolix est un substrat de la P-gp, mais n'est pas un substrat de la BCRP. Le rélugolix est un inhibiteur de la BCRP et de la P-gp, mais n'est pas un inhibiteur des polypeptides de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3, des transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3, du transporteur de cations organiques (OCT) 2, de MATE1, de MATE2-K ni de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP).

9.5 Interactions médicament-aliment

La prise après la consommation d'un repas riche en calories et en matières grasses a réduit l'ASC et la C_{max} du rélugolix de 19 % et de 21 %, respectivement, par rapport à la prise à jeun; toutefois, la diminution de l'exposition au rélugolix n'est pas considérée comme étant cliniquement importante (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

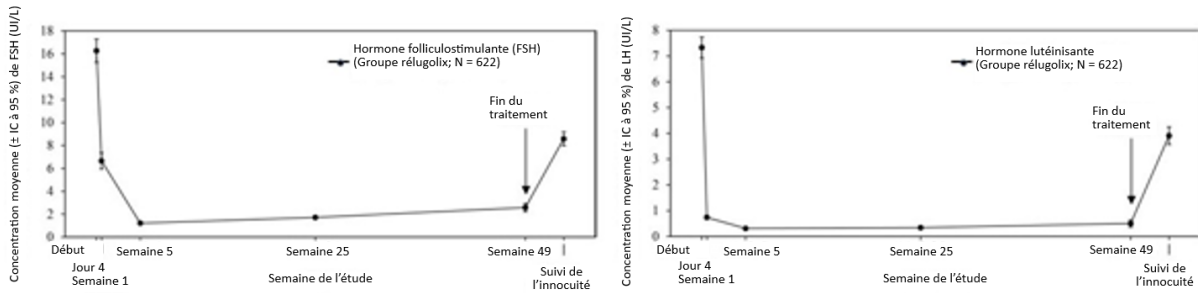
10.1 Mode d'action

Le rélugolix est un antagoniste non peptidique du récepteur de la GnRH qui se lie de façon compétitive aux récepteurs hypophysaires de la GnRH, réduisant ainsi la libération d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH) dans la circulation générale, et qui, par conséquent, fait diminuer la production de testostérone dans les testicules. Chez l'être humain, les concentrations de FSH et de LH chutent rapidement après l'administration par voie orale du rélugolix, et les concentrations de testostérone deviennent inférieures aux concentrations physiologiques.

10.2 Pharmacodynamie

Le rélugolix a réduit les concentrations de LH, de FSH (figure 1) et de testostérone après l'administration par voie orale d'une dose d'attaque de 360 mg et de doses de 120 mg une fois par jour. Dans le groupe rélugolix (n = 622), un taux de testostérone au seuil de castration (< 50 ng/dL) a été atteint chez 56 % des patients dès le premier point temporel de prélèvement d'un échantillon le jour 4, et le taux de testostérone s'est maintenu au seuil de castration chez 97 % des patients du jour 29 jusqu'à la semaine 48 du traitement.

Figure 1 – Concentrations moyennes (\pm intervalle de confiance à 95 %) d’hormone folliculostimulante et d’hormone lutéinisante au fil du temps chez les patients de l’étude HERO



Électrophysiologie cardiaque

Au cours d’une étude approfondie de l’intervalle QTc menée avec répartition aléatoire, double insu, contrôle par placebo et témoin positif et groupes parallèles chez des sujets sains (N = 70 par groupe de traitement; 51 % d’hommes et 49 % de femmes) recevant des doses uniques de 60 mg ou de 360 mg de rélugolix (0,2 ou 1 fois la dose d’attaque, respectivement), aucun effet pharmacodynamique n’a été observé sur l’intervalle QTc. Les effets possibles d’un traitement par des doses multiples de rélugolix n’ont pas été évalués dans cette étude (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Surveillance et tests de laboratoire; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du rélugolix après l’administration d’ORGOVYX sont résumés au tableau 5.

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du rélugolix après l’administration d’ORGOVYX

	C_{max} (ng/mL), moyenne (\pm É.-T.)	ASC_{0-24 h} (ng·h/mL), moyenne (\pm É.-T.)	T_{max} (h), médiane (plage)	V_{éq} (L)	t_½ (h)	CL (L/h)
Dose d’attaque unique de 360 mg	215 (\pm 184)	985 (\pm 742)	2,25 (0,5 – 5,0)	3867	60,8	29,4
Multiples doses quotidiennes de 120 mg	70 (\pm 65)	407 (\pm 168)				

Abréviations : ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; ASC_{0-24 h} = ASC durant un intervalle posologique de 24 heures (après l’administration de multiples doses une fois par jour); CL = clairance totale; C_{max} = concentration maximale observée; É.-T. = écart-type; t_½ = demi-vie d’élimination; T_{max} = temps d’atteinte de la C_{max}; V_{éq} = volume de distribution à l’état d’équilibre.

Après l'administration de doses uniques allant de 60 mg à 360 mg (0,17 à 1 fois la dose d'attaque recommandée), l' ASC_{0-inf} et la C_{max} du rélugolix augmentent de manière à peu près proportionnelle à la dose. Après l'administration de doses multiples allant de 20 mg à 180 mg de rélugolix une fois par jour (0,17 à 1,5 fois la dose quotidienne recommandée), l' $ASC_{0-24 h}$ du rélugolix augmente de façon à peu près proportionnelle à la dose, et la C_{max} augmente d'une manière plus que proportionnelle à la dose. Le profil de proportionnalité par rapport à la dose du rélugolix concorde avec la saturation, dépendante de la dose, de la P-gp intestinale et avec la contribution décroissante correspondante de l'efflux de la P-gp intestinale à la biodisponibilité du rélugolix oral à mesure que la dose augmente. Après la saturation de la P-gp intestinale, une proportion accrue de l'absorption du rélugolix est régie par diffusion passive, et l'exposition au rélugolix augmente de façon proportionnelle à la dose.

Absorption

Le rélugolix est un substrat pour la P-gp intestinale. La biodisponibilité absolue moyenne [pourcentage du coefficient de variation (% du CV)] du rélugolix est d'environ 12 % (62 %). Le T_{max} médian (plage) du rélugolix est de 2,25 heures (0,5 à 5,0 heures).

Aucune différence cliniquement importante de la pharmacocinétique du rélugolix n'a été observée après la consommation d'un repas riche en calories et en matières grasses (contenant quelque 800 à 1000 calories dont 500, 220 et 124 provenant de matières grasses, de glucides et de protéines, respectivement).

Distribution

Le rélugolix est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion de 68 à 71 %, principalement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à l' α_1 -glycoprotéine acide. Le rapport moyen entre les concentrations sanguine et plasmatique est de 0,78. D'après le volume de distribution apparent (V_z), le rélugolix se distribue largement dans les tissus. Le volume de distribution estimatif à l'état d'équilibre (V_{eq}) est de 3900 L.

Métabolisme

Le rélugolix est métabolisé principalement par les isoenzymes CYP3A et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme CYP2C8 *in vitro*.

Élimination

La demi-vie effective moyenne du rélugolix est de 25 heures, et la demi-vie d'élimination terminale moyenne (% du CV), de 60,8 heures (11 %). La clairance totale moyenne (% du CV) du rélugolix est de 29,4 L/h (15 %), et la clairance rénale, de 8 L/h.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 80 mg de rélugolix radiomarqué, environ 81 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces (4,2 % sous forme inchangée) et 4,1 %, dans l'urine (2,2 % sous forme inchangée).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Origine ethnique** : Aucun effet cliniquement important de la race ou de l'origine ethnique sur l'exposition au rélugolix n'est ressorti d'une analyse de diverses études et d'une analyse de la pharmacocinétique de population (patients asiatiques [19 %], patients de race blanche [71 %], patients noirs/afro-américains [6 %]).
- **Personnes âgées** : Parmi les 622 patients qui ont reçu ORGOVYX au cours de l'étude HERO, 81 % avaient 65 ans ou plus, et 35 % avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune

différence n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes en ce qui a trait à l'innocuité ou à l'efficacité. L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique du rélugolix ni sur la réponse de la testostérone d'après les analyses de pharmacocinétique de population et de pharmacocinétique/pharmacodynamie réalisées chez les hommes de 45 à 91 ans.

- **Insuffisance hépatique** : Après l'administration d'une dose unique de 40 mg de rélugolix à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), l' $ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} du rélugolix ont été réduites de 31 % et de 24 %, respectivement, comparativement aux valeurs mesurées chez des sujets témoins en santé ayant une fonction hépatique normale. Après l'administration d'une dose unique de 40 mg de rélugolix à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l' $ASC_{0-\infty}$ du rélugolix a été réduite de 5 %, et la C_{max} a augmenté de 17 % comparativement aux valeurs mesurées chez des sujets témoins en santé ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie moyenne du rélugolix a été similaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et chez les sujets témoins en santé. Aucune des différences de la pharmacocinétique du rélugolix en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée n'est considérée comme étant cliniquement importante.

Aucune modification de la posologie d'ORGOVYX n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les effets de l'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du rélugolix n'ont pas été évalués.

- **Obésité** : Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du rélugolix n'a été observée en fonction du poids corporel (41 à 193 kg).
- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité d'ORGOVYX chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.
- **Insuffisance rénale** : Après l'administration d'une dose unique de 40 mg de rélugolix à des patients atteints d'insuffisance rénale grave, l' $ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} du rélugolix ont été multipliées par 1,5 et par 1,1, respectivement, comparativement aux valeurs mesurées chez des sujets témoins en santé ayant une fonction rénale normale. Après l'administration d'une dose unique de 40 mg de rélugolix à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée, l' $ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} du rélugolix ont toutes deux été 1,5 fois plus élevées que chez des sujets témoins en santé ayant une fonction rénale normale. Aucune des hausses observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave n'est considérée comme étant cliniquement importante.

Aucune modification de la posologie d'ORGOVYX n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave.

L'effet d'une néphropathie terminale, avec ou sans hémodialyse, sur la pharmacocinétique du rélugolix n'a pas été évalué. La quantité de rélugolix retiré par hémodialyse est inconnue.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température de 15 à 30 °C.

Délivrer aux patients dans le contenant d'origine seulement.

Garder les flacons fermés hermétiquement après la première ouverture.

Tenir hors de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés ORGOVYX devenus inutiles ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Ils doivent être rapportés à la pharmacie ou mis au rebut d'une autre manière sécuritaire conformément aux exigences locales. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

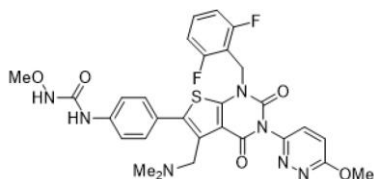
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Nom propre/nom usuel : rélugolix

Nom chimique : *N*-(4-{1-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-5-[(diméthylamino)méthyl]-3-(6-méthoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-6-yl}phényl)-*N*-méthoxyurée

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₉H₂₇F₂N₇O₅S et poids moléculaire de 623,63 daltons



Formule de structure :

Propriétés physicochimiques : Le rélugolix est un solide blanc, blanc cassé ou jaunâtre. Il est légèrement hygroscopique et ne requiert aucune protection particulière contre l'humidité durant la manipulation, l'expédition ou l'entreposage. Le point de fusion n'a pu être déterminé, car le rélugolix s'est décomposé avant de fondre. La solubilité du rélugolix a été évaluée dans des solutions tampons aqueuses de diverses valeurs de pH à 37 °C, de même que dans l'eau et dans des solvants non aqueux de diverses valeurs de pH à 25 °C. Les solubilités dans la plage des pH physiologiques sont de 1,10 mg/mL au pH de 1,2, de 9,62 mg/mL au pH de 4,5 et de 0,062 mg/mL au pH de 6,8. Le pKa est de 8,63.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité d'ORGOVYX ont été évaluées dans le cadre de l'étude ouverte à répartition aléatoire HERO, menée chez des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé sensible aux androgènes ayant nécessité au moins 1 an de traitement antiandrogénique. Les critères d'admissibilité étaient les suivants : signes de récurrence biochimique (taux d'APS) ou clinique après une intervention primaire locale, maladie métastatique sensible aux androgènes nouvellement diagnostiquée ou maladie localisée avancée peu susceptible d'être guérie par une intervention chirurgicale ou une radiothérapie utilisée comme modalité primaire. Les patients admissibles devaient avoir un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou de 1. En cas de progression de la maladie durant la période de traitement, les patients étaient encouragés à poursuivre l'étude et

pouvaient recevoir, si elle était indiquée, une radiothérapie prescrite par le chercheur. En cas de progression objectivée par une hausse du taux d'APS, les patients pouvaient recevoir l'enzalutamide ou le docétaxel durant l'étude.

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de castration médicale, défini comme l'atteinte et le maintien d'un taux sérique de testostérone abaissé jusqu'au seuil de castration (< 50 ng/dL) du jour 29 jusqu'à la semaine 48 de traitement (tableau 6). Le taux de castration les jours 4 et 15, le taux de castration défini par un taux de testostérone < 20 ng/dL le jour 15, le taux de réponse fondée sur le taux d'APS le jour 15 et le taux de FSH le jour 176 (jour 1 de la semaine 25) (tableau 7) étaient d'autres paramètres d'évaluation secondaires clés.

Au total, 930 patients ont été soumis à la répartition aléatoire et ont reçu ORGOVYX ou le leuprolide dans un rapport 2:1 pendant 48 semaines :

- a) ORGOVYX à une dose d'attaque de 360 mg le premier jour, puis à des doses quotidiennes de 120 mg prises par voie orale.
- b) acétate de leuprolide à 22,5 mg (ou à 11,25 mg au Japon et à Taiwan) par injection sous-cutanée tous les 3 mois. L'acétate de leuprolide à 11,25 mg est un schéma posologique qui n'est pas recommandé pour cette indication au Canada.

L'âge médian de la population (N = 930) dans les deux groupes de traitement était de 71 ans (plage de 47 à 97 ans). La population était composée à 68 % de Blancs, à 21 % d'Asiatiques, à 5 % de Noirs et à 5 % de patients d'autres origines ethniques ou races. Le stade de la maladie était distribué comme suit : maladie métastatique (M1) chez 32 % des patients, localement avancée (T3/4 NX M0 ou tout T N1 M0) chez 31 % des patients, localisée (T1 ou T2 N0 M0) chez 28 % des patients et non classifiable chez 10 % des patients.

14.2 Résultats de l'étude

Le tableau 6 montre les résultats obtenus avec ORGOVYX et le leuprolide pour le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, soit l'atteinte et le maintien d'un taux sérique de testostérone au seuil de castration (< 50 ng/dL). La figure 2 illustre les taux initiaux de testostérone et la variation de la suppression de testostérone au fil du temps par ORGOVYX et l'acétate de leuprolide durant la période de traitement de 48 semaines.

Tableau 6 – Taux de castration médicale (concentration de testostérone < 50 ng/dL) du jour 29 jusqu'à la semaine 48 de l'étude HERO

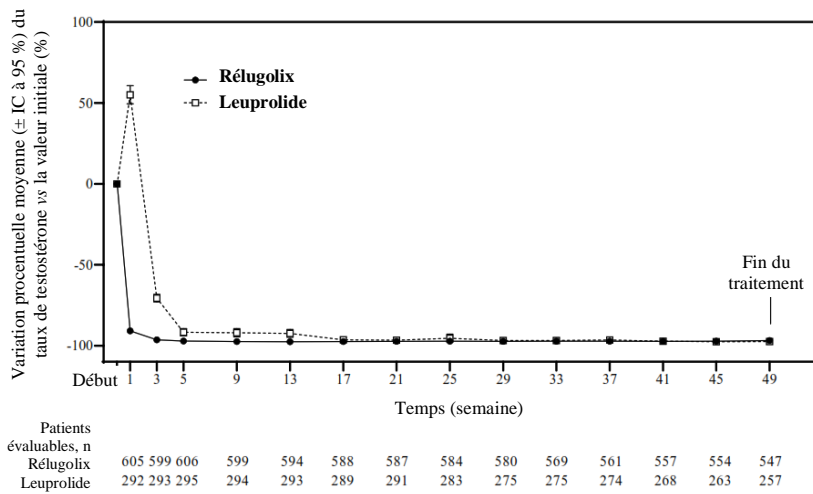
	ORGOVYX 360/120 mg (N = 622)^b	Acétate de leuprolide 22,5 ou 11,25 mg^a (N = 308)^b
Taux de castration (IC à 95 %) ^c	96,7 % (94,9 % à 97,9 %)	88,8 % (84,6 % à 91,8 %)

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

^b Deux patients de chaque groupe n'ont pas reçu le traitement à l'étude et ont été exclus.

^c Estimations de Kaplan-Meier intragroupe.

Figure 2 – Variation procentuelle moyenne (IC à 95 %) des concentrations de testostérone entre le début et la semaine 49 de l'étude HERO, par groupe de traitement



Le tableau 7 résume les résultats des paramètres d'évaluation secondaires clés.

Tableau 7 – Résumé des paramètres d'évaluation secondaires clés

Paramètre d'évaluation secondaire	ORGOVYX (N = 622)	Leuprolide (N = 308)
Probabilité cumulative d'un taux de testostérone réduit à < 50 ng/dL avant la prise de la dose le jour 4	56,0 %	0,0 %
Probabilité cumulative d'un taux de testostérone réduit à < 50 ng/dL avant la prise de la dose le jour 15	98,7 %	12,1 %
Probabilité cumulative d'un taux de testostérone réduit à < 50 ng/dL avant la prise de la dose le jour 29	79,4 %	19,8 %
Probabilité cumulative d'un taux de testostérone réduit à < 20 ng/dL avant la prise de la dose le jour 15	78,4 %	1,0 %
Taux de FSH moyen (UI/L) le jour 176	1,7	6,0

Abréviation : FSH = hormone folliculostimulante.

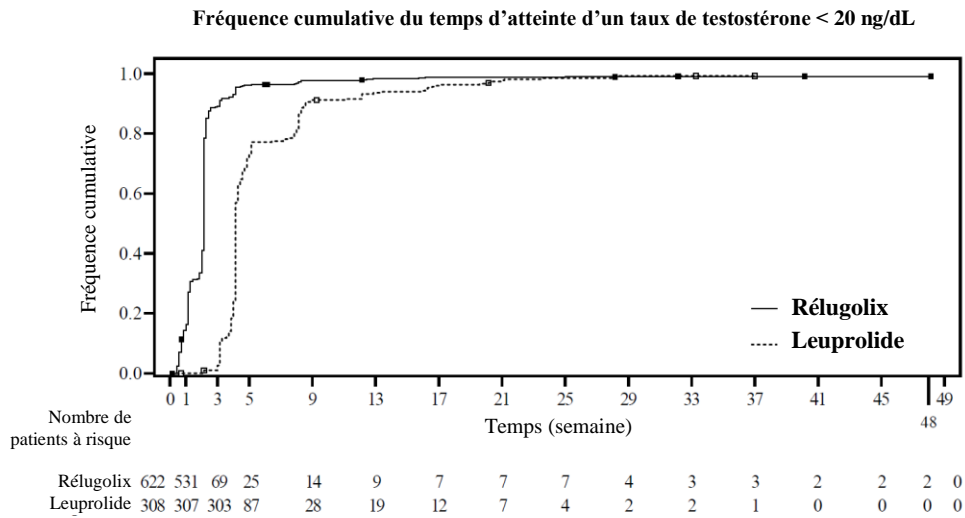
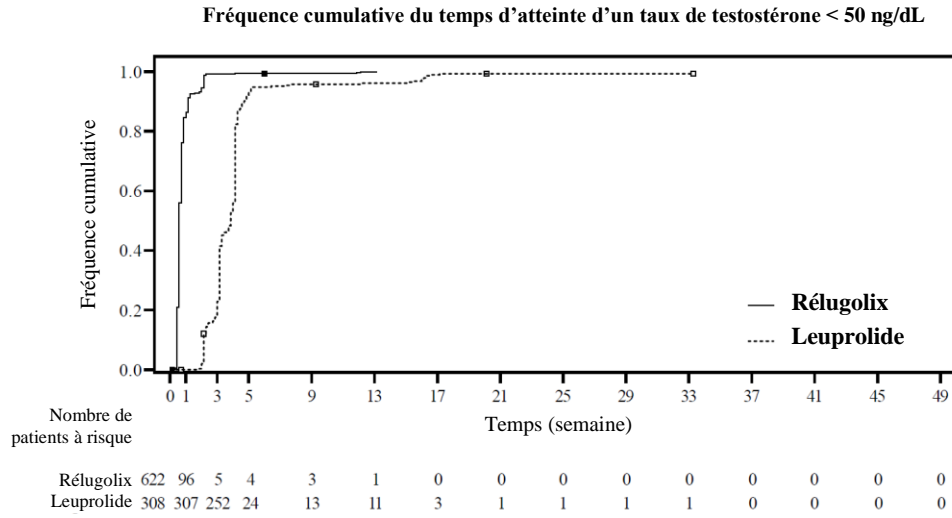
Le pourcentage de patients ayant atteint les seuils de castration médicale définis comme des taux de testostérone < 50 ng/dL et < 20 ng/dL dans les 29 premiers jours de traitement est résumé au tableau 8, et les fréquences cumulatives du temps d'atteinte de taux de testostérone < 50 ng/dL et < 20 ng/dL sont illustrées à la figure 3.

Tableau 8 – Pourcentage de patients ayant obtenu une baisse du taux de testostérone dans les 29 premiers jours de l'étude HERO^a

	Taux de testostérone < 50 ng/dL		Taux de testostérone < 20 ng/dL	
	ORGOVYX (N = 622)	Acétate de leuprolide (N = 308)	ORGOVYX (N = 622)	Acétate de leuprolide (N = 308)
Jour 4	56 %	0 %	7 %	0 %
Jour 8	91 %	0 %	27 %	0 %
Jour 15	99 %	12 %	78 %	1 %
Jour 29	99 %	82 %	95 %	57 %

^a Estimations de Kaplan-Meier intragroupe (en %).

Figure 3 – Fréquence cumulative du temps d'atteinte d'un taux de testostérone < 50 ng/dL et < 20 ng/dL chez les patients de l'étude HERO



Le jour 4 de la semaine 1 (jour 4) de traitement, les concentrations moyennes de testostérone ont été de 38,27 ng/dL avec ORGOVYX et de 625,04 ng/dL avec le leuprolide, et la proportion de patients ayant des taux de testostérone en deçà du seuil de 50 ng/dL a été de 56,0 % avec ORGOVYX et de 0,0 % avec le leuprolide (tableau 7).

Au cours de l'essai clinique, les taux d'APS ont été surveillés et ont été abaissés en moyenne de 65 % après 2 semaines d'administration d'ORGOVYX, de 83 % après 4 semaines et de 92 % après 3 mois, et sont demeurés bas jusqu'à la semaine 48 de traitement. Ces résultats sur les taux d'APS doivent être interprétés avec prudence en raison de l'hétérogénéité de la population de patients étudiée. Aucune donnée n'indique que la rapidité de la baisse du taux d'APS est liée à un bienfait clinique.

Le rétablissement des taux de testostérone a été évalué dans un sous-groupe de 184 patients ayant terminé un traitement de 48 semaines et n'ayant reçu aucun traitement antiandrogénique de rechange pendant au moins 90 jours après la fin du traitement à l'étude par ORGOVYX ou le leuprolide. Les caractéristiques démographiques de ces patients étaient semblables à celles de l'ensemble de la population de l'étude HERO. La fréquence cumulative de rétablissement d'un taux de testostérone > 280 ng/dL 90 jours après l'arrêt du traitement a été de 53,93 % dans le groupe ORGOVYX contre 3,23 % dans le groupe leuprolide. La comparaison de la probabilité cumulative de rétablissement des taux de testostérone dans les groupes ORGOVYX et leuprolide a été considérée comme étant descriptive.

ORGOVYX a été utilisé en concomitance avec le docétaxel chez 8 patients, et en concomitance avec l'enzalutamide chez 17 patients pendant des durées moyennes respectives de 53,3 et de 98,6 jours.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Le rélugolix a fait l'objet d'études de toxicologie comprenant des études sur la toxicité de doses uniques chez des rats et des singes, de même que des études sur la toxicité de doses répétées chez des souris (durée allant jusqu'à 13 semaines), des rats (durée allant jusqu'à 26 semaines) et des singes (durée allant jusqu'à 39 semaines). Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les humains d'après les études classiques de la pharmacologie d'innocuité, de la toxicité de doses répétées, de la génotoxicité et du pouvoir cancérogène.

Toxicité de doses uniques

Au cours d'une étude sur la toxicité de doses orales uniques, le rélugolix a été administré à des doses de 200, de 600 ou de 2000 mg/kg à des souris, à des rats et à des singes. La dose maximale tolérée (DMT) a été de 2000 mg/kg chez toutes les espèces.

Toxicité de doses répétées

Souris

Au cours d'une étude de 13 semaines sur la toxicité de doses orales chez des souris (n = 10 par sexe par groupe) ayant reçu des doses de 0, de 200, de 600 ou de 2000 mg/kg par jour de rélugolix, la dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 600 mg/kg par jour (environ 200 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la dose quotidienne de 120 mg) chez les deux sexes. La DSENO chez les souris mâles était basée

sur la réduction du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du poids des reins observée à la dose de 2000 mg/kg par jour. Une infiltration de cellules inflammatoires et une hyperplasie de l'épithélium de la muqueuse du cæcum chez les femelles et du côlon chez les souris mâles et femelles ont été observées à la dose de 2000 mg/kg par jour.

Rats

Dans une étude de 26 semaines sur la toxicité du rélugolix administré par gavage oral, des rats (15 par sexe par groupe) ont reçu le rélugolix à des doses de 0, de 10, de 30, de 100 ou de 300 mg/kg par jour. Le rélugolix a été généralement bien toléré. Des observations histologiques associées à une phospholipidose (PLD) ont été notées aux doses > 30 mg/kg par jour chez les mâles, d'après une infiltration de cellules spumeuses dans l'interstice testiculaire aux doses \geq 100 mg/kg par jour, mais n'ont pas été associées à une toxicité pour les organes, ni à des signes cliniques défavorables ni à une mortalité. La DSENO a été de 300 mg/kg par jour chez les deux sexes; la valeur de l'ASC moyenne du rélugolix a été de 30,514 ng·h/mL, ce qui est environ 55 fois supérieur à l'exposition chez les hommes à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 120 mg par jour, d'après l'ASC.

Singes

Au cours d'une étude de 39 semaines sur la toxicité de doses orales, des macaques de Buffon mâles et femelles (4 par sexe par groupe) ont reçu le rélugolix à des doses de 0, de 1,5, de 5, de 15 ou de 50 mg/kg par jour, et le traitement a été suivi d'une période de rétablissement de 13 semaines visant à évaluer la réversibilité de tout effet. Le rélugolix a été généralement bien toléré. Des observations attribuables aux effets pharmacologiques du rélugolix ont été notées, dont une réduction de la fréquence des menstruations (à la dose de 50 mg/kg par jour) et du poids des ovaires (aux doses \geq 5 mg/kg par jour). Des anomalies associées à une hépatotoxicité (taux accrus d'ALT et d'AST et changements histologiques) ont été observées à la dose de 50 mg/kg par jour chez les deux sexes, et leur réversibilité a été démontrée après la période de rétablissement de 13 semaines. Des anomalies évoquant une PLD généralisée ont été observées chez les deux sexes aux doses de rélugolix supérieures à 1,5 mg/kg par jour, mais n'ont pas été associées à une toxicité pour les organes, ni à des signes cliniques défavorables ni à une mortalité, et ont été réversibles après l'arrêt du traitement. La DSENO a été de 15 mg/kg par jour chez les deux sexes, d'après l'hépatotoxicité; la valeur de l'ASC moyenne du rélugolix a été de 5198 ng·h/mL, ce qui est environ 9,3 fois supérieur à l'exposition chez les hommes à la DMRH de 120 mg par jour, d'après l'ASC.

Cancérogénicité : Des études de 2 ans sur la cancérogénicité ont porté sur le rélugolix administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg par jour chez des souris et jusqu'à 600 mg/kg par jour chez des rats. Le rélugolix n'a pas été cancérogène chez les souris et les rats à des expositions environ 51 et 151 fois plus élevées, respectivement, que l'exposition chez les hommes à la DMRH de 120 mg par jour, d'après l'ASC.

Génotoxicité : Le rélugolix n'a pas été mutagène au test *in vitro* de mutation inverse bactérienne (Ames) ni clastogène au test *in vitro* d'aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamster chinois ou au test *in vivo* du micronoyau de moelle osseuse de rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Chez des souris mâles knock-in exprimant le récepteur de la GnRH humaine, l'administration de rélugolix par voie orale a réduit le poids de la prostate et des vésicules séminales aux doses \geq 3 mg/kg deux fois par jour pendant 28 jours. Les effets du rélugolix ont été réversibles, à l'exception du poids des testicules qui n'a pas été entièrement rétabli dans les 28 jours suivant l'arrêt de l'administration du médicament. Au cours d'une étude de 39 semaines sur la toxicité de doses répétées chez des singes, le rélugolix n'a pas eu d'effets importants

sur les organes reproducteurs mâles à des doses orales allant jusqu'à 50 mg/kg par jour (environ 36 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 120 mg par jour, d'après l'ASC).

Chez des lapines gravides ayant reçu des doses de rélugolix par voie orale durant la période de l'organogenèse, un avortement spontané et une perte totale de la portée sont survenus à des degrés d'exposition (ASC) inférieurs à ceux que produit la dose recommandée chez l'humain de 120 mg/jour. Aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été observé chez les rats; toutefois, le rélugolix n'interagit pas de façon importante avec les récepteurs de la GnRH chez cette espèce.

Lactation : Chez des rates en lactation ayant reçu par voie orale une dose unique de 30 mg/kg de rélugolix radiomarqué le 14^e jour du postpartum, le rélugolix et/ou ses métabolites ont été présents dans le lait à des concentrations jusqu'à 10 fois plus élevées que dans le plasma 2 heures après l'administration de la dose, diminuant à des valeurs faibles 48 heures après l'administration de la dose. La radioactivité dérivée du rélugolix dans le lait consistait en majeure partie de rélugolix inchangé.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ORGOVYX

Comprimés de rélugolix, 120 mg

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ORGOVYX** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ORGOVYX**.

Mises en garde et précautions importantes

- Les effets secondaires graves possibles comprennent **l'allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque)**.
 - Dites-le sans tarder à votre professionnel de la santé si vous présentez tout signe ou symptôme tel que des étourdissements, des évanouissements, une sensation que votre cœur bat trop fort ou trop vite (palpitations) ou une douleur dans la poitrine. Ce pourrait être des symptômes d'un grave problème du rythme cardiaque.

Pour quoi ORGOVYX est-il utilisé?

ORGOVYX est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé.

Comment ORGOVYX agit-il?

ORGOVYX agit en bloquant une étape dans le processus qui commande aux testicules de produire de la testostérone (l'hormone sexuelle mâle) et aide ainsi à empêcher les cellules cancéreuses de la prostate de croître et de se diviser.

Quels sont les ingrédients dans ORGOVYX?

Ingrédient médicamenteux : rélugolix

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, mannitol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

ORGOVYX est disponible sous la forme posologique suivante :

Comprimés, 120 mg

Ne prenez pas ORGOVYX si :

- Vous êtes allergique au rélugolix, à l'un des autres ingrédients de ce médicament ou à un

composant du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ORGOVYX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu des problèmes de cœur, comme des problèmes du rythme cardiaque ou de l'insuffisance cardiaque;
 - Dites-le sans tarder à votre professionnel de la santé si vous présentez tout signe ou symptôme tel que des étourdissements, des évanouissements, une sensation que votre cœur bat trop fort ou trop vite (palpitations) ou une douleur dans la poitrine.
- si vous avez des problèmes de thyroïde;
- si vous avez des problèmes de reins ou de foie;
- si vous souffrez d'ostéoporose ou de toute maladie qui diminue la force de vos os. Des taux réduits de testostérone peuvent entraîner un amaigrissement des os.

Autres mises en garde à connaître :

Bilan de santé et examens : Vous aurez régulièrement rendez-vous avec votre professionnel de la santé avant de commencer votre traitement, pendant votre traitement et à la fin de celui-ci. Votre professionnel de la santé :

- vérifiera le fonctionnement de votre hypophyse et de vos gonades;
- vérifiera le fonctionnement de votre cœur (son activité électrique);
- vous fera passer des analyses sanguines pour vérifier votre taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) et vos taux de sels (électrolytes).

Grossesse et allaitement :

Femmes

- Si vous êtes enceinte, si vous pouvez devenir enceinte ou si vous pensez l'être, il existe des risques spécifiques dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes apte à procréer :
 - Vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez ORGOVYX. Employez une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ORGOVYX et au moins deux semaines après la prise de la dernière dose.
 - Si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant votre traitement par ORGOVYX, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.
- Si vous envisagez d'allaiter pendant que vous prenez ORGOVYX, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Hommes

- Évitez de concevoir un enfant pendant que vous prenez ORGOVYX.
- Pendant votre traitement par ORGOVYX, utilisez un condom chaque fois que vous avez des rapports sexuels avec une femme enceinte, qui pourrait l'être ou qui pourrait le devenir.

Continuez à utiliser des condoms jusqu'à deux semaines après votre dernière dose.

- Si, au cours de votre traitement par ORGOVYX, votre partenaire sexuelle devient enceinte ou pense l'être, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Hommes – Fertilité

- Le traitement par ORGOVYX pourrait compromettre votre capacité à concevoir un enfant. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ORGOVYX :

- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine et la rifampine;
- Médicaments qui peuvent réduire les taux de sels (électrolytes) dans le sang, comme les diurétiques (médicaments qui aident à uriner), les laxatifs et les lavements (injections de liquide dans le rectum);
- Amphotéricine B, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques.

Comment prendre ORGOVYX :

- Prenez ORGOVYX exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le prendre.
- Prenez ORGOVYX à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture.
- Avalez les comprimés ORGOVYX entiers. Vous ne devez pas écraser ni mâcher les comprimés.
- Prenez ORGOVYX aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous dit de le faire. Ne changez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre ORGOVYX sans en avoir d'abord parlé avec votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Dose quotidienne recommandée chez l'adulte : Le premier jour de votre traitement, vous devez prendre trois comprimés (360 mg) par voie orale. Par la suite, la dose habituelle est d'un comprimé (120 mg) pris par voie orale une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ORGOVYX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez une dose d'ORGOVYX, prenez la dose oubliée dès que vous y pensez ce jour-là. Prenez la dose suivante le lendemain, à l'heure habituelle.
- S'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis l'heure d'administration habituelle, sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante le lendemain, à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ORGOVYX?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ORGOVYX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- bouffées de chaleur
- douleurs musculaires, articulaires et osseuses
- sensation d'épuisement (fatigue)
- diarrhée
- constipation
- prise de poids
- hypertension (« haute pression »)
- insomnie
- étourdissements
- maux de tête
- nausées
- augmentation du volume des seins chez les hommes (gynécomastie)
- nombre bas de globules rouges (anémie)
- éruption cutanée
- sudation accrue
- dépression
- faible libido

ORGOVYX peut entraîner des résultats anormaux dans les tests sanguins. Pendant votre traitement, votre professionnel de la santé vous fera passer des tests sanguins. Les résultats de ces tests permettront à votre professionnel de la santé de savoir comment ORGOVYX affecte votre sang, votre cœur, votre foie, vos reins et vos hormones.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Insuffisance rénale aiguë (problèmes sévères aux reins) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, bouffissure du visage et des mains,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
enflure des pieds ou des chevilles, diminution ou arrêt de la production d'urine, prise de poids			
Problème de saignement : présence de sang dans les selles, l'urine ou les yeux, vomissement de sang, toux avec crachats contenant du sang, éruption de taches violettes sur la peau		√	
Fracture osseuse (os cassé) : zone autour de la fracture douloureuse et gonflée, renflement ou bosse à l'endroit de la fracture, possibilité que l'os cassé traverse la peau		√	
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, diminution de la capacité à faire de l'exercice			√
Problèmes pulmonaires (y compris la pneumonie, les maladies pulmonaires et le cancer du poumon) : douleur thoracique pendant la respiration ou la toux, confusion, toux pouvant produire du mucus, fatigue, fièvre, transpiration et frissons avec tremblements, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement, respiration sifflante, serrement dans la poitrine		√	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement dans la poitrine, la mâchoire, ou le bras gauche ou encore entre les omoplates ou dans le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
vertiges, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et parfois battements de cœur irréguliers			
Allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : étourdissements, palpitations, évanouissement ou quasi-évanouissement, convulsions, rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier, douleurs thoraciques			√
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire, notamment des reins, des uretères, de la vessie et de l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, envie fréquente d'uriner, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine à l'odeur forte, urine trouble		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue, des mains, des pieds ou de la gorge, gonflement du tube digestif entraînant de la diarrhée, des nausées ou des vomissements			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez ORGOVYX à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.
- Gardez le flacon fermé hermétiquement après la première ouverture.
- Le flacon d'ORGOVYX contient un dessiccant qui aide à garder le médicament au sec (le protège de l'humidité). Ne retirez pas le dessiccant du flacon.
- Ne jetez pas les comprimés inutilisés dans la toilette.
- Rapportez les comprimés inutilisés à la pharmacie ou jetez-les d'une manière sécuritaire conformément aux exigences locales. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.
- Gardez ORGOVYX hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ORGOVYX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.ca.sumitomo-pharma.com>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 866 260-6291.

Le présent dépliant a été rédigé par Sumitomo Pharma Switzerland GmbH.

Dernière révision : 30 octobre 2023