

BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orgovyx 120 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg relugolix.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserød, mandelformet, filmovertrukket tablet (11 mm [længde] × 8 mm [bredde]) med "R" på den ene side og "120" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Orgovyx er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden hormonfølsom prostatacancer.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Orgovyx skal indledes og overvåges af speciallæger med erfaring i medicinsk behandling af prostatacancer.

Dosering

Behandling med Orgovyx skal indledes med en initialdosis på 360 mg (tre tabletter) på førstedagen efterfulgt af en dosis på 120 mg (én tablet), der tages én gang om dagen på cirka det samme tidspunkt hver dag.

Da relugolix ikke inducerer en stigning i testosteronkoncentrationen, er det ikke nødvendigt at tilføje et antiandrogen som beskyttelse mod sådanne stigninger ved behandlingsstart.

Dosisjustering ved brug sammen med p-gp-hæmmere

Samtidig administration af Orgovyx og orale P-glykoproteinhæmmere (P-gp-hæmmere) frarådes. Hvis samtidig administration er påkrævet, skal Orgovyx tages først, og doseringen skal separeres med mindst 6 timer (se pkt. 4.5). Behandling med Orgovyx kan afbrydes i op til 2 uger, hvis der er behov for et kort behandlingsforløb med en P-gp-hæmmer.

Dosisjustering ved brug sammen med kombinerede P-gp- og potente CYP 3A-induktorer
Samtidig administration af Orgovyx og kombinerede P-gp- og potente cytochrom P450 (CYP) 3A-induktorer frarådes. Hvis samtidig administration er påkrævet, skal doseringen af Orgovyx øges til 240 mg én gang dagligt. Efter seponering af den kombinerede P-gp- og potente CYP3A-induktor skal den anbefalede dosis på 120 mg Orgovyx én gang dagligt genoptages (se pkt. 4.5).

Glemte doser

Hvis en dosis glemmes, skal Orgovyx tages, så snart patienten kommer i tanke om det. Hvis dosis glemmes i mere end 12 timer, må den manglende dosis ikke tages, og den normale doseringsplan skal genoptages den følgende dag.

Hvis behandlingen med Orgovyx afbrydes i mere end 7 dage, skal Orgovyx opstartes på ny med en initialdosis på 360 mg på førstedagen efterfulgt af en dosis på 120 mg én gang dagligt.

Særlige populationer

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Orgovyx til børn og unge under 18 år til indikationen behandling af fremskreden, hormonfølsom prostatacancer.

Administration

Oral anvendelse.

Orgovyx kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne kan efter behov tages med en smule væske og skal sluges hele.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virkning på forlængelse af QT/QTc-intervallet

Androgen deprivationsterapi kan forlænge QT-intervallet.

Hos patienter med risiko for QT-forlængelse eller med QT-forlængelse i anamnesen og hos patienter, der får samtidige lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal lægen evaluere benefit/risk-forholdet, herunder potentialet for torsades de pointes, forud for initiering af Orgovyx.

Et grundigt QT/QTc-studie viste, at relugolix i sig selv ikke havde nogen virkning på forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulær sygdom

Der har været rapporter om kardiovaskulær sygdom som f.eks. myokardieinfarkt og apopleksi i den medicinske litteratur hos patienter med androgen deprivationsterapi. Derfor skal der tages højde for alle kardiovaskulære risikofaktorer.

Ændringer i knogletæthed

Langvarig undertrykkelse af testosteron hos mænd, som har gennemgået orkiektomi eller har været behandlet med en GnRH-receptoragonist eller GnRH-antagonist, er forbundet med nedsat knogletæthed. Hos patienter med yderligere risikofaktorer kan nedsat knogletæthed føre til osteoporose og øget risiko for knoglefrakturer.

Nedsat leverfunktion

Patienter med kendt eller mistænkt leversygdom har ikke været inkluderet i kliniske langtidsforsøg med relugolix. Lette, forbigående stigninger i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) er blevet observeret. Disse var ikke ledsaget af stigninger i bilirubin eller forbundet med kliniske symptomer (se pkt. 4.8). Monitorering af leverfunktionen hos patienter med kendt eller mistænkt leversygdom anbefales under behandlingen. Relugolix' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Svært nedsat nyrefunktion

Eksponeringen for relugolix hos patienter med svært nedsat nyrefunktion kan være op til 2 gange forhøjet (se pkt. 5.2). Da der ikke findes en lavere dosis af relugolix, skal der udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion efter administration af en dosis på 120 mg relugolix én gang dagligt. Mængden af relugolix, der fjernes ved hæmodialyse, er ukendt.

Monitorering af prostataspecifikt antigen (PSA)

Virkningen af Orgovyx skal monitoreres ved hjælp af kliniske parametre og prostataspecifikt antigen (PSA) i serum.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmoverttrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers potentiale for at påvirke eksponeringen for relugolix
Kliniske interaktionsstudier med P-gp-hæmmere (erythromycin og azithromycin) og kombinerede P-gp og stærke CYP3A4-inducere (rifampicin) har vist at påvirke eksponeringen af relugolix i et klinisk relevant omfang. Virkningen af samtidig administration på eksponeringen for relugolix og tilhørende doseringsanbefalinger er opsummeret i tabel 1. Denne liste omfatter også forventet virkning samt anbefalinger med andre potentielt interagerende lægemidler.

P-gp-hæmmere

Samtidig administration af Orgovyx og orale P-gp-hæmmere frarådes. Relugolix er et P-gp-substrat (se pkt. 5.2).

Hvis samtidig administration med orale P-gp-hæmmere en eller to gange dagligt er påkrævet, skal Orgovyx tages først, og den orale P-gp-hæmmer tages 6 timer derefter, og patienten skal overvåges hyppigere for bivirkninger. Alternativt kan behandlingen med Orgovyx afbrydes i op til 2 uger til et kort behandlingsforløb med en P-gp-hæmmer (f.eks. visse makrolide antibiotika). Hvis behandlingen med Orgovyx afbrydes i mere end 7 dage, skal administrationen af Orgovyx genoptages med en initialdosis på 360 mg på førstedagen efterfulgt af en dosis på 120 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

Kombinerede P-gp- og potente CYP3A-induktorer

Samtidig administration af Orgovyx og kombinerede P-gp- og potente CYP3A-induktorer sfrarådes.

Hvis samtidig administration er påkrævet, skal dosis af Orgovyx øges (se pkt. 4.2). Efter seponering af den kombinerede P-gp- og potente CYP3A-induktor skal den anbefalede dosis Orgovyx én gang dagligt genoptages.

Andre lægemidler

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for relugolix efter samtidig administration af relugolix og syrereducerende midler.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan forlænge QT-intervallet, skal samtidig brug af Orgovyx og lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, eller lægemidler, som kan inducere torsades de pointes, såsom antiarytmika af klasse IA (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika osv., vurderes nøje (se pkt. 4.4).

Tabel 1. Virkning af samtidigt administrerede lægemidler på eksponering for relugolix (C_{max} , AUC_{0-inf}) og anbefalinger

Interagerende lægemiddeldosisregime	Dosisregime for Relugolix	Ændring i relugolix AUC _{0-inf}	Ændring i relugolix C _{max}	Anbefaling
Lægemidler der er orale P-gp-hæmmere				
Erythromycin 500 mg QID, flere doser (P-gp- og moderat CYP3A4-hæmmer)	120 mg enkeltdosis	3,5 gange ↑	2,9 gange ↑	Samtidig brug af Orgovyx og erythromycin, azithromycin og andre orale P-gp-hæmmere frarådes
Azithromycin 500 mg enkeltdosis (P-gp-hæmmer)	120 mg enkeltdosis	*1,5 gange ↑	*1,6 gange ↑	Hvis samtidig brug med orale P-gp-hæmmere en eller to gange dagligt er påkrævet (f.eks. azithromycin), skal Orgovyx indtages først og doseringen skal adskilles med P-gp-hæmmeren med mindst 6 timer og patienterne skal overvåges hyppigere for bivirkninger.
Azithromycin 500 mg enkeltdosis 6 timer efter administration af relugolix (P-gp-hæmmer)		1,4 gange ↑	1,3 gange ↑	
Andre lægemidler, der er P-gp-hæmmere, omfatter (men ikke begrænset til): <u>Antiinfektiva</u> azithromycin, erythromycin, clarithromycin, gentamicin, tetracyclin. <u>Antimykotika</u> ketoconazol, itraconazol. <u>Antihypertensiva</u> carvedilol, verapamil. <u>Antiarytmika</u> amiodaron, dronedaron,	Terapeutisk dosis for Orgovyx	Forventet: ↑ Se også kliniske forsøgsresultater med erythromycin og azithromycin (herover).	Forventet: ↑ Se også kliniske forsøgsresultater med erythromycin og azithromycin (herover).	

propafenon, quinidin.				
<u>Antianginale midler</u> ranolazin				
<u>Immunosuppressiva</u> cyclosporin.				
<u>hiv- eller HCV- proteasehæmmere</u> ritonavir, telaprevir.				
Lægemidler der er CYP3A4-hæmmere				
Voriconazol 200 mg BID, flere doser (stærk CYP3A4- hæmmer)	120 mg enkeltdosis	12 % ↑	18 % ↓	Ingen dosisjustering anbefales til samtidig administration af relugolix- og CYP3A4-hæmmere uden P-gp-hæmning
fluconazol 200 mg QD, flere doser (moderat CYP3A4- hæmmer)	40 mg enkeltdosis	19 %↑	44 % ↑	
Atorvastatin 80 mg QD, flere doser (svag CYP3A4- hæmmer)	40 mg enkeltdosis	5 %↓	22 %↓	
Lægemidler der er kombinerede P-gp- og stærke CYP3A4-hæmmere				
rifampicin 600 mg QD, flere doser	40 mg enkeltdosis	55 %↓	23 %↓	Samtidig administration af Orgovyx og rifampicin og andre stærke CYP3A4- og P-gp-induktorer frarådes, da dette kan reducere AUC og C _{max} af relugolix og derfor kan reducere den terapeutiske virkning af Orgovyx. En øget dosis anbefales, hvis samtidig

				administration er påkrævet (se pkt. 4.2).
Lægemidler, der er kombinerede P-gp- og stærke CYP3A4-hæmmere, omfatter (men ikke begrænset til): <u>Androgen receptor-hæmmer</u> apalutamid. <u>Antikonvulsiva</u> carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. <u>Antiinfektiva</u> rifampicin, rifabutin. <u>Naturlægemiddel</u> St. John's Wort (Hypericum perforatum). <u>Hiv- eller HCV-proteasehæmmere</u> Ritonavir. <i>Non-nukleotid-revers-transkriptasehæmmer</i> efavirenz.	Terapeutisk dosis for Orgovyx	Forventet: ↓ Se også kliniske forsøgsresultater med erythromycin og azithromycin (herover).	Forventet: ↓ Se også kliniske forsøgsresultater med erythromycin og azithromycin (herover).	
Kombination med andre lægemidler mod fremskreden hormonfølsom prostatacancer				
Abirateron (ikke en hæmmer/inducer af CYP3A4 og/eller P-gp)	Terapeutisk dosis for Orgovyx	Forventet: ↔	Forventet: ↔	Abirateron og docetaxel er ikke kendte hæmmere/inducere af enzymer og transportører, der bidrager til metabolismen og transporten af relugolix.
Docetaxel (ikke en hæmmer/inducer af CYP3A4 og/eller P-gp)	Terapeutisk dosis for Orgovyx	Forventet: ↔	Forventet: ↔	

				Der forventes ingen klinisk betydningsfuld interaktion, og dosisjustering af Orgovyx er ikke nødvendig.
Darolutamid (svag CYP3A4-hæmmer)	Terapeutisk dosis for Orgovyx	Forventet: ↔	Forventet: ↔	Darolutamid er en svag inducer af CYP3A4. Det potentielle fald i eksponering forventes dog ikke at være klinisk relevant. Dosisjustering af Orgovyx er ikke nødvendig.
Enzalutamide (stærk CYP3A4-inducer og P-gp-hæmmer)	Terapeutisk dosis for Orgovyx	Forventet: ↔	Forventet: ↔	Enzalutamid kan nedsætte (CYP3A4-induktion) og/eller øge (P-gp-hæmning) eksponeringen for relugolix. Baseret på begrænsede data (n=20) hos mænd, som fik en dosis på 120 mg relugolix og 80 til 160 mg doser af enzalutamid samtidig i op til 266 dage i fase 3-studiet, ændrede plasmarelugolix-dalkoncentrationerne sig ikke til en klinisk signifikant grad efter tilføjelse af enzalutamid til relugolix monoterapi. Derfor anbefales der ikke dosisændringer ved samtidig administration af relugolix og enzalutamid.
Apalutamide	Terapeutisk dosis for Orgovyx	Forventet: ↓	Forventet: ↓	I et klinisk studie resulterede Orgovyx 120 QD (uden

(P-gp og stærk CYP3A4-inducer)				apalutamid) og Orgovyx 240 QD (med 240 QD apalutamid) i lignende C_{trough} -værdier. En øget dosis Orgovyx anbefales, hvis samtidig administration med apalutamid er påkrævet (se pkt. 4.2).
--------------------------------	--	--	--	--

Forkortelser: **QD**: én gang dagligt, **BID**: to gange dagligt, **QID**: fire gange dagligt, **hiv**: human immundefekt virus, **HCV**: hepatitis C virus.

*: Ved samtidig administration af azithromycin og relugolix blev relugolix-eksponeringen øget op til 5 gange i de første 3 timer efter dosering i median koncentration-tid-kurverne. Efter et dosisseparationsvindue på 6 timer var stigningen i relugolix-eksponeringen i median koncentration-tid-kurverne maksimalt 1,6 gange i de første 3 timer efter dosering.

Relugolix' potentiale for at påvirke eksponeringen for andre lægemidler

Relugolix er en svag inducer af CYP3A-medieret metabolisme og en hæmmer af BCRP og P-gp *in vitro*. Virkningen af samtidig administration af relugolix på eksponeringen af midazolam, rosuvastatin og dabigatran samt tilhørende doseringsanbefalinger er opsummeret i tabel 2. Denne liste omfatter også forventet potentiel interagerende virkning af relugolix på andre lægemidler.

In vitro-studier

Cytochrom P450 (CYP)-enzymer: Relugolix er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4, og det er heller ikke en induktor for CYP1A2 eller CYP2B6 ved klinisk relevante plasma koncentrationer.

Transportørsystemer: Relugolix er ikke en hæmmer af OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K eller BSEP ved klinisk relevante plasma koncentrationer.

Table 2. Virkning af relugolix på eksponering (C_{max} , AUC_{0-inf}) af samtidig administrerede lægemidler og anbefalinger

Relugolix dosisregimen	Lægemiddel- dosisregimen	Ændring i lægemiddel AUC _{0-inf}	Ændring i lægemiddel C _{max}	Anbefaling
Lægemidler, der er CYP3A-substrater				
120 mg QD, multiple doser	Midazolam 5 mg enkelt dosis (sensitivt CYP3A substrat)	22 % ↓	14 % ↓	Dosisjustering af midazolam og andre CYP3A- substrater er ikke nødvendigt. Der forventes ikke klinisk betydningsfulde interaktioner med andre CYP3A- substrater end midazolam. Hvis der opstår et fald i den terapeutiske virkning, kan lægemidler (fx statiner) titreres for at opnå den ønskede terapeutiske virkning.
Lægemidler, der er BCRP-substrater				
120 mg QD, multiple doser	Rosuvastatin 10 mg enkelt dosis (sensitivt BCRP- og OATP1B1- substrat)	27 % ↓	34 % ↓	Faldet i eksponeringen for rosuvastatin anses ikke for at være klinisk relevant. Rosuvastatin kan dog titreres for at opnå den ønskede terapeutiske virkning. Virkningen af relugolix på andre BCRP-substrater er ikke blevet evalueret, og relevansen for andre BCRP- substrater er ukendt.
Lægemidler, der er P-gp-substrater				

120 mg enkelt dosis	Dabigatranexetil 150 mg enkelt dosis (P-gp-substrat)	17 % ↑	18 % ↑	Stigningen i dabigatran-eksponering anses ikke for at være klinisk meningsfuld. Der forventes derfor ikke klinisk meningsfulde virkninger af en dosis på 120 mg relugolix på andre Pgp-substrater. I betragtning af at 360 mg initialdosis af relugolix ikke er blevet testet, tilrådes dosis separation af initialdosis af relugolix fra administration af andre P-gp-substrater.
---------------------	---	--------	--------	--

Kombination med andre lægemidler mod fremskreden hormonfølsom prostatacancer

Terapeutisk dosis for Orgovyx	Abirateron (CYP3A4-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	Der forventes ingen klinisk meningsfulde ændringer i eksponeringen, og det er ikke nødvendigt med dosisjusteringer for abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid eller docetaxel, når det administreres sammen med relugolix.
Terapeutisk dosis for Orgovyx	Docetaxel (CYP3A-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	
Terapeutisk dosis for Orgovyx	Darolutamid (CYP3A-, P-gp- and BCRP-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	
Terapeutisk dosis for Orgovyx	Enzalutamid (CYP2C8- og CYP3A4-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	
Terapeutisk dosis for Orgovyx	Apalutamid (CYP2C8- og CYP3A4-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	

Forkortelser: QD: én gang dagligt

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Dette lægemiddel er ikke indiceret til kvinder i den fertile alder. Det må ikke anvendes til kvinder, som er, eller kan være, gravide, eller som ammer (se pkt. 4.1).

Kontraception

Det vides ikke, om relugolix eller dets metabolitter er til stede i sæd. Baseret på fund hos dyr og virkningsmekanismen skal patienten, hvis denne er seksuelt aktiv med en kvinde i den fertile alder, anvende effektiv kontraception under behandlingen og i 2 uger efter den sidste dosis Orgovyx.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af relugolix til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist, at eksponering over for relugolix tidligt i drægtigheden kan øge risikoen for tidlig spontan abort (se pkt. 5.3). Baseret på de farmakologiske virkninger kan en negativ indvirkning på graviditet ikke udelukkes.

Amning

Resultaterne fra non-kliniske studier tyder på, at relugolix udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Der er ingen data vedrørende tilstedeværelsen af relugolix eller dets metabolitter i human mælk eller dets virkning på det ammede spædbarn. En virkning på amning af nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Fertilitet

Baseret på fund hos dyr og virkningsmekanismen kan Orgovyx hæmme fertiliteten hos mænd med reproduktivt potentiale (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Orgovyx påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed er en meget almindelig bivirkning, og svimmelhed er en almindelig bivirkning. Disse bivirkninger kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt observerede bivirkninger under behandling med relugolix er fysiologiske virkninger af undertrykkelse af testosteron, herunder hedeture (54 %), muskuloskeletale smerter (30 %) og træthed (26 %). Andre meget almindelige bivirkninger omfatter diarré og forstoppelse (hver med 12 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

De i tabel 2 anførte bivirkninger er klassificeret i henhold til hyppighed og systemorganklasse. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorsgrad. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjældent ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3. Bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring

Blod og lymfesystem	
Almindelig	Anæmi
Det endokrine system	
Almindelig	Gynækomasti
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Søvnløshed
	Depression
Nervesystemet	
Almindelig	Svimmelhed
	Hovedpine
Hjerte	
Ikke almindelig	Myokardieinfarkt
Ukendt	QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Hedetur
Almindelig	Hypertension
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Diarré ^a
	Forstoppelse
Almindelig	Kvalme
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose
	Udslæt
Ikke almindelig	Urticaria
	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter ^b
Ikke almindelig	Osteoporose/osteopeni
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig	Nedsat libido
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Træthed ^c
Undersøgelser	
Almindelig	Vægtøgning
	Forhøjet glucose ^d
	Forhøjede triglycerider ^d
	Forhøjet kolesterol i blodet ^e
Ikke almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase
	Forhøjet alaninaminotransferase ^d

^a Omfatter diarré og colitis.

^b Omfatter artralgi, rygsmerter, smerter i ekstremiteterne, muskuloskeletale smerter, myalgi, knoglesmerter, nakkesmerter, arthritis, muskuloskeletal stivhed, ikke-hjerterelaterede brystsmerter, smerter i ryggraden og muskuloskeletalt ubehag.

^c Omfatter træthed og asteni.

^d Grad 3/4-stigninger identificeret i forbindelse med monitorering af kliniske laboratorieanalyser (se herunder).

^e Der var ingen rapporter om kolesterolforhøjelser > grad 2.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ændringer i laboratorieparametre

De ændringer i laboratorieværdier, der sås under op til 1 års behandling i fase 3-studiet (N = 622), var i samme størrelsesorden for Orgovyx og en GnRH-agonist (leuprorelin), der blev brugt som komparator. ALAT- og/eller ASAT-koncentrationer > 3x den øvre grænse for normalområdet (ULN) blev rapporteret efter behandling med Orgovyx hos 1,4 % af de patienter, der havde normale værdier forud for behandlingen. En stigning til ALAT grad 3/4 og til ASAT grad 3/4 blev observeret hos henholdsvis 0,3 % og 0 % af de patienter, der blev behandlet med Orgovyx. Der var ingen hændelser, som kunne forbindes med forhøjet bilirubin.

Hæmoglobinkoncentrationen faldt med 10 g/l i løbet af 1 års behandling. Der observeredes et markant fald i hæmoglobin (≤ 105 g/l) hos 4,8 % efter behandling med Orgovyx med fald til grad 3/4 hos 0,5 %. Glucose steg til grad 3/4 hos 2,9 % og triglycerider steg til grad 3/4 hos 2,0 % af de observerede patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes intet kendt specifikt antidot mod Orgovyx. I tilfælde af overdosering skal Orgovyx seponeres og generelle understøttende foranstaltninger igangsættes, indtil al klinisk toksicitet er nedbragt eller forsvundet, idet der tages højde for halveringstiden på 61,5 timer. Der er til dato ikke observeret bivirkninger i forbindelse med overdosering. Det forventes, at sådanne reaktioner vil ligne de bivirkninger, der er beskrevet i pkt. 4.8. Det vides ikke, om relugolix fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endocrin terapi, andre hormon-antagonister og lign. stoffer, ATC-kode: L02BX04

Virkningsmekanisme

Relugolix er en non-peptid GnRH-receptorantagonist, som binder kompetitivt til GnRH-receptorerne i hypofysens forlap, hvorved den forhindrerativ GnRH-binding og signalering af sekretion af luteiniserende hormon (LH) og follikelstimulerende hormon (FSH). Konsekvensen af dette er, at testosteronproduktionen i testes reduceres. Hos mennesker falder FSH- og LH-koncentrationerne hurtigt efter indledning af behandling med Orgovyx, og testosteronkoncentrationen undertrykkes til under fysiologiske koncentrationer. Behandlingen er ikke forbundet med de indledende stigninger i FSH- og LH-koncentrationer og efterfølgende testosteron ("potentiel symptomatisk opblussen"), der er observeret ved

indledning af behandling med en GnRH-analog. Efter seponering af behandlingen vender koncentrationerne af hypofyse- og gonadehormoner tilbage til fysiologiske koncentrationer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Orgovyx' sikkerhed og virkning blev evalueret i HERO, et randomiseret, åbent studie hos voksne mænd med androgenfølsom fremskreden prostatacancer, der krævede mindst 1 års androgen deprivationsterapi, og som ikke var kandidater til kirurgisk behandling eller strålebehandling med kurativ hensigt. Egnede patienter havde enten tegn på biokemisk (PSA) eller klinisk recidiv efter lokal primær intervention med kurativ hensigt og var ikke kandidater til salvage-kirurgi, havde nyligt diagnosticeret androgenfølsom metastatisk sygdom eller havde fremskreden lokaliseret sygdom, som sandsynligvis ikke ville kunne kureres med primær intervention med enten kirurgi eller stråling. For at være egnede skulle patienterne have en performancestatus på 0 eller 1 i henhold til Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Patienter med sygdomsprogression i løbet af behandlingsperioden blev opfordret til at forblive i studiet og kunne, hvis det var indiceret, have fået strålebehandling som ordineret af investigator. Hvis PSA-niveauerne steg, var det tilladt, at patienterne fik enzalutamid efter bekræftelse af PSA-progression eller docetaxel i løbet af studiet.

Det primære mål for virkningsresultat var raten af medicinsk kastration defineret som opnåelse og opretholdelse af undertrykkelse af testosteron i serum på kastratniveau (< 50 ng/dl) fra dag 29 og i den 48 uger lange behandling. Desuden blev non-inferioritet af relugolix sammenlignet med leuprolin vurderet (se tabel 4). Andre vigtige sekundære endepunkter omfattede kastrationsrater på dag 4 og 15, kastrationsrater med testosteron < 20 ng/dl på dag 15 og PSA-responsrate på dag 15 (se tabel 4).

I alt 934 patienter blev randomiseret til at få Orgovyx eller leuprorelin i et forhold på 2:1 i 48 uger:

- a) Orgovyx med en initialdosis på 360 mg på første dagen efterfulgt af daglige doser på 120 mg oralt.
- b) Leuprorelin 22,5 mg injektion (eller 11,25 mg i Japan, Taiwan og Kina) subkutant hver 3 måned.

Populationen (N = 930) på tværs af begge behandlingsgrupper havde en medianalder på 71 år (interval 47 til 97 år). Fordelingen i henhold til etniske oprindelse/race var 68 % hvide, 21 % asiater, 4,9 % sorte og 5 % andet. Fordelingen i henhold til sygdomsstadie var som følger: 32 % metastatisk (M1), 31 % lokalt fremskreden (T3/4 NX M0 eller enhver T N1 M0), 28 % lokaliseret (T1 eller T2 N0 M0) og 10 % ikke klassificerbar.

De primære virkningsresultater for Orgovyx sammenlignet med leuprorelin for så vidt angår opnåelse og opretholdelse af serumtestosteron på kastratniveauer ($T < 50$ ng/dl) fremgår af tabel 3 og figur 1. Testosteronniveauerne ved *baseline* og Orgovyx' and leuprorelins indvirkning på undertrykkelse af testosteron over tid i den 48 uger lange behandlingsperiode fremgår af figur 2.

Tabel 4. Medicinske kastrationsrater (testosteronkoncentrationer <50 ng/dl) fra uge 5 dag 1 (dag 29) til og med uge 49 dag 1 (dag 337) i HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelin 22,5 eller 11,25 mg^a
Antal behandlede	622 ^b	308 ^b
Andel af respondere (95 % CI) ^c	96,7 % (94,9 %; 97,9 %)	88,8 % (84,6 %; 91,8 %)
Forskel fra leuprorelin (95 % CI)	7,9 % (4,1 %; 11,8 %) ^d p-værdi < 0,0001	

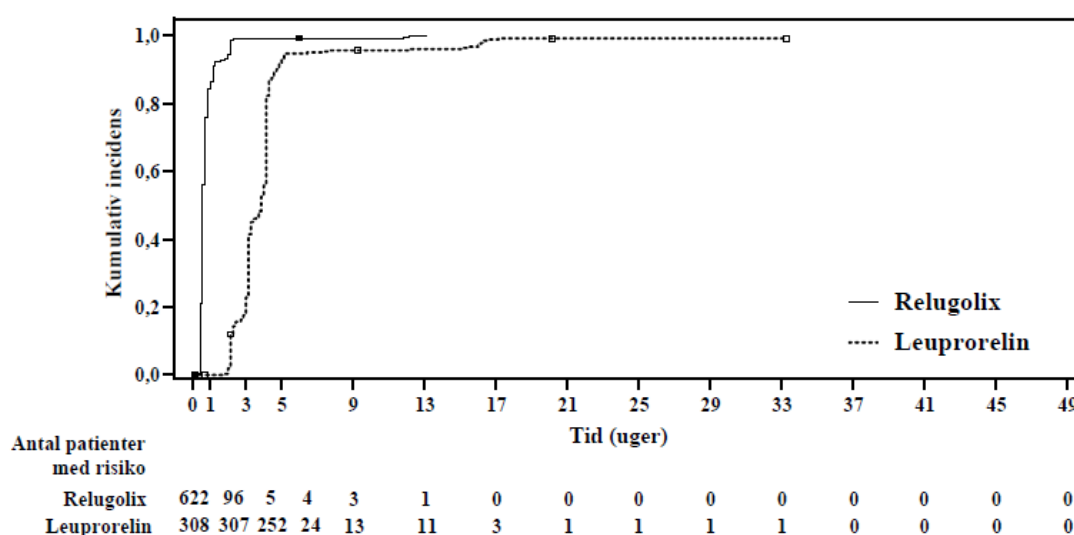
^a 22,5 mg doseret i Europa og Nordamerika; 11,25 mg doseret i Asien. Kastrationsraten for undergruppen af patienter, der fik 22,5 mg leuprorelin (N = 264), var 88,0 % (95 % CI: 83,4 %; 91,4 %).

^b To patienter i hver behandlingsarm fik ikke undersøgelsesbehandlingen og blev ikke inkluderet.

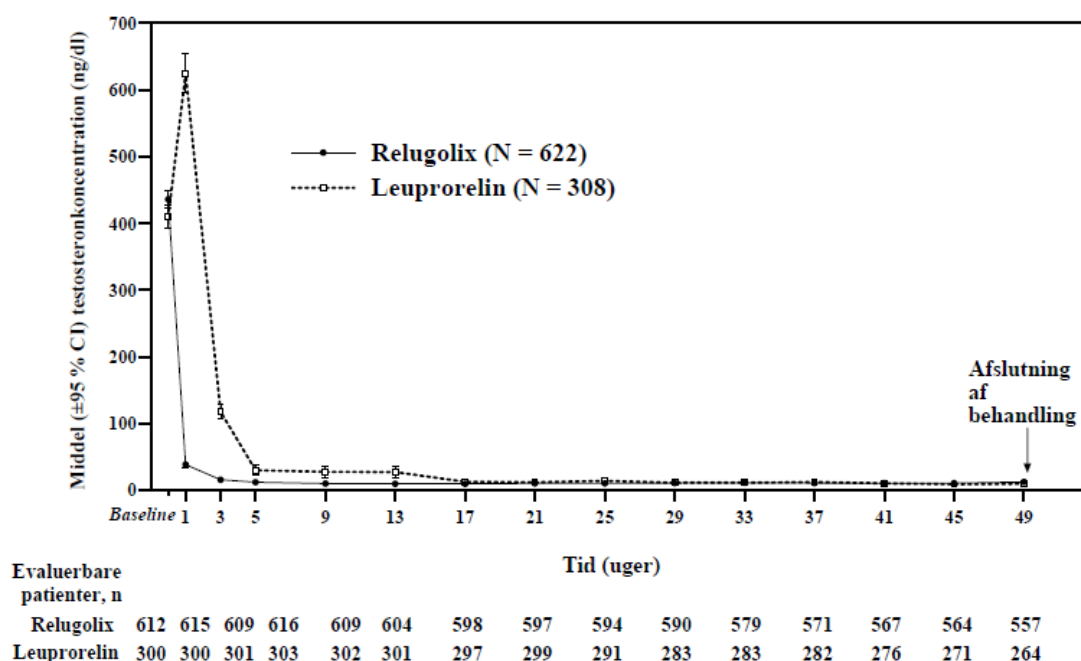
^c Kaplan-Meier-estimer inden for gruppen.

^d Non-inferioritet blev testet med en margin på -10 %.

Figur 1: Kumulativ incidens for testosteronkoncentrationer < 50 ng/dl i HERO



Figur 2: Testosteronkoncentrationer fra baseline til uge 49 (middel og 95 % CI) i HERO



En oversigt over resultaterne for de vigtigste sekundære endepunkter ses i tabel 4.

Tabel 5. Oversigt over vigtigste sekundære endepunkter

Sekundært endepunkt	Orgovyx (N = 622)	Leuprorelin (N = 308)	p-værdi
Kumulativ sandsynlighed for undertrykkelse af testosteron til < 50 ng/dl forud for dosering på dag 4	56,0	0,0	< 0,0001
Kumulativ sandsynlighed for undertrykkelse af testosteron til < 50 ng/dl forud for dosering på dag 15	98,7	12,1	< 0,0001
Andel af patienter med PSA-respons på dag 15 med efterfølgende bekræftelse på dag 29	79,4	19,8	< 0,0001
Kumulativ sandsynlighed for undertrykkelse af testosteron til < 20 ng/dl forud for dosering på dag 15	78,4	1,0	< 0,0001

Forkortelser: PSA = prostataspecifikt antigen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Orgovyx i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af fremskreden hormonfølsom prostatacancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration af en enkelt 360 mg initialdosis var middelværdien ($\pm$ standardafvigelse [$\pm$ SD]) for AUC₀₋₂₄ og C_{max} for relugolix henholdsvis

985 ($\pm$ 742) ng.t/ml og 215 ($\pm$ 184) ng/ml. Efter administration af en 120 mg dosis én gang dagligt var middelværdien ($\pm$ SD), $C_{\max}$, C_{avg} (gennemsnitlig plasmakonzentration over 24-timers doseringsintervallet) og C_{trough} for relugolix ved *steady-state* henholdsvis 70 ($\pm$ 65) ng/ml, 17,0 ($\pm$ 7) ng/ml og 10,7 ($\pm$ 4) ng/ml.

Den akkumulerede eksponering for relugolix efter administration én gang dagligt af en dosis på 120 mg relugolix er cirka 2 gange. Efter administration af relugolix én gang dagligt som opfølgning på en 360 mg initialdosis på førstedagen for administration opnåedes *steady-state* for relugolix på dag 7.

Absorption

Absorptionen af relugolix efter oral administration er primært medieret af intestinalt P-gp, som relugolix er substrat for. Efter oral administration absorberes relugolix hurtigt og når en kvantificerbar koncentration 0,5 timer efter dosering fulgt af en eller flere efterfølgende absorptionstoppe. Den mediane (interval) tid til $C_{\max}$ ($t_{\max}$) for relugolix er 2,25 timer (0,5 til 5,0 timer). Relugolix' absolutte biotilgængelighed er 11,6 %.

Efter administration af en enkelt 120 mg dosis relugolix efter indtagelse af et måltid med højt kalorie- og fedtindhold (cirka 800 til 1 000 kalorier med 500, 220 og 124 fra henholdsvis fedt, kulhydrater og protein), faldt $AUC_{0-\infty}$ og $C_{\max}$ henholdsvis 19 % og 21 %. Faldet i eksponeringen for relugolix med mad anses ikke for at være klinisk betydningsfuldt, og derfor kan Orgovyx administreres uden at tage højde for mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

Relugolix er 68 % til 71 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin og i mindre udstrækning til α_1 -glycoproteinsyre. Det gennemsnitlige blod/plasma-forhold er 0,78. Baseret på det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z) fordeles relugolix bredt i vævene. Det estimerede fordelingsvolumen ved *steady-state* (V_{ss}) er 3 900 l.

Biotransformation

In vitro-studier indikerer, at de primære CYP-enzymmer, der bidrager til den generelle hepatiske oxidative metabolisering af relugolix, er CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) med de oxidative metabolitter metabolit-A og metabolit-B dannet henholdsvis af CYP3A4/5 og CYP2C8.

Elimination

Efter absorptionen elimineres relugolix for cirka 19 % vedkommende som uændret aktivt stof i urinen, mens cirka 80 % elimineres ved metabolisering via flere biotransformations-pathways, herunder CYP3A og CYP2C8 og flere andre mindre metaboliske pathways, med et mindre bidrag fra biliær udskillelse af uændret lægemiddel og/eller metabolitter. Cirka 38 % af den administrerede dosis udskilles som metabolitter (bortset fra metabolit-C) i fæces og urin. Metabolit-C, som dannes af den intestinale mikroflora, er den primære metabolit i fæces (51 %) og afspejler yderligere ikke-absorberet lægemiddel.

Linearitet/non-linearitet

Relugolix er associeret med mere end dosisproportionale stigninger i eksponeringen ved doser under cirka 80 mg, hvilket er i overensstemmelse med den dosisafhængige mætning af intestinalt P-gp og det tilsvarende faldende bidrag fra intestinalt P-gp-efflux til relugolix' orale biotilgængelighed, efterhånden som dosis øges. Efter mætning af intestinalt P-gp reguleres en større andel af relugolix' absorption af passiv diffusion, og eksponeringen for

relugolix øges dosisproportionalt inden for dosisintervallet fra 80 til 360 mg. Mætningen af intestinalt P-gp med højere doser af relugolix påvises ved de dosisrelaterede stigninger i eksponeringen for relugolix forbundet med erythromycin, en potent P-gp-hæmmer (og moderat CYP3A-hæmmer), hvor stigningen i eksponering var mindre for dosen på 120 mg sammenlignet med lavdosis relugolix (20 eller 40 mg) (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser og farmakokinetiske/farmakodynamiske populationsanalyser antyder, at der ikke er nogen klinisk betydningsfuld forskel i eksponeringen for relugolix eller testosteronkoncentrationer baseret på alder, race eller etnicitet, kropsstørrelse (vægt eller kropsmasseindeks) eller cancerstadiet.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på de dedikerede studier vedrørende nedsat nyrefunktion med 40 mg relugolix øgedes eksponeringen for relugolix (AUC_{0-t}) med en faktor på 1,5 hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og med op til en faktor på 2,0 hos patienter med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Disse stigninger hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion anses ikke for at være klinisk betydningsfulde. For så vidt angår patienter med svært nedsat nyrefunktion skal der udvises forsigtighed efter daglig administration af en dosis på 120 mg relugolix (se pkt. 4.4).

Virkningen af terminalt nyresvigt med eller uden hæmodialyse på relugolix' farmakokinetik er ikke blevet evalueret. Det vides ikke, hvor meget relugolix der fjernes med hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af en enkelt 40-mg dosis relugolix til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion henholdsvis faldt den samlede eksponering for relugolix ($AUC_{0-\infty}$) med 31 % eller var sammenlignelig med den hos personer med normal leverfunktion. Middelelimineringshalveringstiden for relugolix var sammenlignelig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og raske kontrolpersoner.

Der kræves ingen dosisjustering for Orgovyx hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Virkningen af svært nedsat leverfunktion på relugolix' farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker bortset fra de nedenfor omtalte vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt karcinogen potentiale.

I human GnRH-receptor knock-in hanmus reducerede oral administration af relugolix vægten af prostata og sædblære ved doser ≥ 3 mg/kg to gange dagligt i 28 dage. Virkningen af relugolix var reversibel med undtagelse af vægt af testes, som ikke kom sig fuldstændigt inden for 28 dage efter seponering af lægemidlet. Virkningen hos knock-in hanmus er sandsynligvis forbundet med relugolix' farmakokinetik, men relevansen af disse fund for mennesker kendes ikke. I et 39 ugers toksicitetsstudie med gentagne doser hos aber var der ingen signifikante virkninger på hannernes forplantningsorganer ved orale relugolix-doser op til 50 mg/kg/dag (cirka 36 gange den humane eksponering ved den anbefalede dosis på 120 mg dagligt baseret på AUC). Relugolix (doser på ≥ 1 mg/kg) undertrykte

LH-koncentrationen hos kastrerede han-javamakakker. Den undertrykkende virkning af relugolix på LH og kønshormoner blev dog ikke evalueret i det 39 uger lange toksicitetsstudie med intakte aber. Derfor er relevansen for mennesker af den manglende indvirkning på intakte hanabers forplantningsorganer ikke kendt.

Hos drægtige kaniner, der fik relugolix oralt i perioden med organdannelse, sås der spontan abort og tab af hele kullet ved eksponeringsniveauer (AUC), der var mindre end dem, der opnås ved den anbefalede humane dosis på 120 mg/dag. Der sås ingen virkning på den embryoføtale udvikling hos rotter. Relugolix interagerer dog ikke i nogen væsentlig grad med GnRH-receptorer hos denne art.

Hos diegivende rotter, der fik en enkelt oral dosis på 30 mg/kg radioaktivt mærket relugolix på dag 14 *post partum*, var relugolix og/eller dets metabolitter til stede i mælken ved en koncentration på op til 10 gange over plasmakoncentrationen 2 timer efter dosering, hvorefter den faldt til lave niveauer 48 timer efter dosering. Størstedelen af den relugolix-afledte radioaktivitet i mælken bestod af uændret relugolix.

Studier med henblik på miljørisikovurdering har vist, at relugolix kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Natriumstivelsesglycolat (E468)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearat (E572)
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Carnaubavoks (E903)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Orgovyx filmovertrukne tabletter leveres i en beholder. Hver beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) indeholder 30, 33, 90 eller 95 filmovertrukne tabletter og et tørremiddel og er lukket med et induktionsforseglet, børnesikret polypropylenlåg.

Pakninger med 30, 33, 90 (3 pakninger med 30 eller i pakning med 90) og 90 filmovertrukne tabletter.

Orgovyx filmovertrukne tabletter leveres også i alu/alu-blister med 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – PAKNING TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orgovyx 120 mg filmovertrukne tabletter
relugolix

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg relugolix

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

90 (3 pakninger af 30) filmovertrukne tabletter

33 filmovertrukne tabletter

95 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1642/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/22/1642/002 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger af 30)
EU/1/22/1642/005 90 filmovertrukne tabletter
EU/1/22/1642/006 33 filmovertrukne tabletter
EU/1/22/1642/007 95 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

orgovyx

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orgovyx 120 mg filmovertrukne tabletter
relugolix

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg relugolix

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
33 filmovertrukne tabletter
95 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1642/00130 filmovertrukne tabletter
EU/1/22/1642/002 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger af 30)
EU/1/22/1642/005 90 filmovertrukne tabletter
EU/1/22/1642/006 33 filmovertrukne tabletter
EU/1/22/1642/007 95 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orgovyx 120 mg filmovertrukne tabletter
relugolix

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg relugolix

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

orgovyx

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orgovyx 120 mg filmovertrukne tabletter
relugolix

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral brug

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Orgovyx 120 mg filmovertrukne tabletter relugolix

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Orgovyx
3. Sådan skal du tage Orgovyx
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Orgovyx indeholder det aktive stof relugolix. Det anvendes til behandling af voksne patienter med fremskreden hormonfølsom prostatakraft, som reagerer på hormonbehandling.

Relugolix virker ved at blokere et trin i den proces, som sender signal til testiklerne om at producere testosteron (det mandlige kønshormon). Da testosteron kan stimulere væksten af prostatakraft, kan relugolix takket være den kraftige reduktion af testosteronniveauet forhindre prostatakraftcellerne i at vokse og dele sig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Orgovyx

Tag ikke Orgovyx

- hvis du er allergisk over for relugolix eller et af de øvrige indholdsstoffer i Orgovyx (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Orgovyx, hvis noget af følgende gælder for dig:

- Du har en kredsløbssygdom, f.eks. problemer med hjerterytmen (arytmi). Når du bruger Orgovyx, kan det øge risikoen for problemer med hjerterytmen. Din læge vil muligvis kontrollere din krops indhold af forskellige salte (elektrolytter) og dit hjertes elektriske aktivitet under behandlingen med Orgovyx.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever tegn eller symptomer som svimmelhed, besvimelse, en følelse af, at dit hjerte banker meget hårdt eller hurtigt (palpitationer), eller smerter i brystet. Dette kan være symptomer på alvorlige problemer med hjerterytmen.
- Leversygdom. Det kan være nødvendigt at overvåge leverfunktionen. Brugen af Orgovyx er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær leversygdom.
- Nyresygdom.
- Knogleskørhed (osteoporose) eller andre tilstande, som påvirker knoglestyrken. Nedsatte testosteronniveauer kan føre til tab af knoglemasse.
- Din sygdom bliver overvåget med en blodprøve for prostata-specifikt antigen (PSA).

Børn og unge

Orgovyx er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Orgovyx

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Orgovyx kan påvirke visse lægemidler, der bruges til behandling af hjerterytme-problemer (f.eks. quinidin, procainamid, amiodaron og sotalol), og kan øge risikoen for hjerterytme-problemer, når det anvendes sammen med visse andre lægemidler (f.eks. methadon [til smertelindring og som en del af afvænningsbehandlingen ved stof- eller medicinmisbrug], moxifloxacin [et antibiotikum] eller antipsykotiske lægemidler, der anvendes ved alvorlig mental sygdom).

Andre lægemidler kan påvirke absorptionen af relugolix og enten føre til en stigning i indholdet i blodet, hvilket kan give flere bivirkninger, eller et fald i indholdet i blodet, hvilket kan reducere Orgovyx' effektivitet. Eksempler på lægemidler, som kan påvirke Orgovyx, omfatter:

- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **epilepsi** (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **bakterieinfektioner** (f.eks. rifampicin, azithromycin, erythromycin, clarithromycin, gentamicin, tetracyclin).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **svampeinfektioner** (f.eks. ketoconazol, itraconazol).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **prostatakræft** (f.eks. apalutamid).
- Naturmedicin, der indeholder **perikon** (*Hypericum perforatum*).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **højt blodtryk** (f.eks. carvedilol, verapamil).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **uregelmæssige hjerteslag** (f.eks. amiodaron, dronedaron, propafenon, quinidin).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **angina pectoris** (f.eks. ranolazin).
- Visse lægemidler, der bruges til at **undertrykke immunsystemet** (f.eks. ciclosporin).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **hiv-infektioner** (f.eks. ritonavir [eller kombinationer, der indeholder ritonavir], efavirenz).

- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **leverbetændelse** (hepatitis C) (f.eks. telaprevir).

Din læge kan derfor give dig andre lægemidler, ændre det tidspunkt, hvor du skal tage visse lægemidler, doserne af lægemidlerne eller øge din dosis af Orgovyx.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Orgovyx er beregnet til brug hos mænd med prostatakræft. Lægemidlet kan muligvis have en indvirkning på mandlig frugtbarhed.

Lægemidlet er ikke indiceret til kvinder, som kan blive gravide. Det anvendes ikke til kvinder, som er gravide eller kan være gravide, eller til kvinder, som ammer.

- Oplysninger til mænd:
 - Hvis du har samleje med en kvinde, som kan blive gravid, skal du bruge kondom, og din partner skal anvende en anden form for sikker prævention, mens du er i behandling og i 2 uger efter behandlingen med denne medicin for at undgå graviditet.
 - Hvis du har samleje med en gravid kvinde, skal du bruge kondom for at beskytte det ufødte barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Træthed er en meget almindelig bivirkning, og svimmelhed er en almindelig bivirkning, som begge kan svække din evne til at køre bil og betjene maskiner. Disse bivirkninger kan skyldes behandlingen eller opstå på grund af din underliggende sygdom.

Orgovyx indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. filmoverttrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Orgovyx

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

- tre tabletter på førstedagen af behandlingen.
 - én tablet én gang dagligt derefter, som skal tages på cirka samme tidspunkt hver dag.
- Din læge kan ændre din dosis, hvis det bliver nødvendigt.

Synkes hele. Tabletterne kan tages med eller uden mad og med en smule væske.

Hvis du har taget for meget Orgovyx

Der har ikke været rapporteret om alvorlige bivirkninger efter indtagelse af adskillige doser samtidigt af dette lægemiddel. Hvis du har taget for mange Orgovyx-tabletter, eller hvis du opdager, at et barn har taget nogle tabletter, skal du tale med lægen hurtigst muligt. Tag medicinen med, så du kan vise den til lægen.

Hvis du har glemt at tage Orgovyx

Hvis du kommer i tanke om, at du har glemt at tage en dosis, mindre end 12 timer efter det normale tidspunkt, hvor du skulle have taget den, skal du tage den, så snart du kommer i

tanke om det, og derefter fortsætte med at tage de næste tabletter som normalt i dagene derefter. Hvis du kommer i tanke om en glemte dosis, når der er gået mere end 12 timer, siden du skulle have taget den, må du ikke tage den glemte dosis. Du skal blot tage din næste dosis som normalt dagen efter.

Hvis du holder op med at tage Orgovyx

Hvis du ønsker at holde op med at tage dette lægemiddel, skal du først tale med din læge. Lægen vil forklare virkningen af at stoppe behandlingen og diskutere andre muligheder med dig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

Søg straks lægehjælp, hvis du får:

- Akut hævelse af ansigt, mund, læber, tunge, svælg, mave eller arme og ben (angioødem) (ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Orgovyx og er anført herunder i henhold til den hyppighed, hvormed de kan forekomme.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hedsure
- diarré
- forstoppelse
- muskel- og ledsmerter
- træthed

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- lavt antal røde blodlegemer (blodmangel/anæmi)
- forstørrelse af brystvæv hos mænd (gynækomasti)
- søvnløshed
- depression
- svimmelhed
- hovedpine
- højt blodtryk
- maveproblemer, herunder kvalme
- øget svedtendens
- udslæt
- nedsat sexlyst
- vægtforøgelse
- forhøjet blodsukker
- forhøjet indhold af fedt (triglycerider) i blodet
- forhøjet kolesterol

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- tab af knoglemasse (osteoporose)
- forhøjede leverenzymmer
- nældefeber (urticaria)
- hjerteanfald

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- ændringer i elektrokardiogram (QT-forlængelse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på beholderens etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Orgovyx indeholder:

- Aktivt stof: relugolix.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), natriumstivelsesglycolat (E468), hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E572), hypromellose (E464), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), carnaubavoks (E903).

Se "Orgovyx indeholder natrium" i punkt 2 for at få flere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

Orgovyx filmovertrukne tabletter er lyserøde, mandelformede, filmovertrukne tabletter (11 mm [længde] × 8 mm [bredde]) med "R" på den ene side og "120" på den anden side. Orgovyx leveres i en hvid plastbeholder med 30, 33, 90 eller 95 filmovertrukne tabletter, i pakninger med 30, 33, 95 filmovertrukne tabletter og 90 filmovertrukne tabletter (3 beholdere med 30 filmovertrukne tabletter eller 1 beholder med 90 filmovertrukne tabletter). Hver beholder indeholder også et tørremiddel, der hjælper med at holde lægemidlet tørt (beskytte det mod fugt). Fjern ikke tørremidlet fra beholderen. Hver beholder er lukket med et induktionsforseglet, børnesikret låg. Orgovyx filmovertrukne tabletter fås også i alu/alublister med 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.