

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Orgovyx 120 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 120 mg af relugolix.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósrauð, möndulaga, filmuhúðuð tafla (11 mm [lengd] x 8 mm [breidd]) með „R” á annarri hliðinni og „120” á hinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Orgovyx er ætlað til meðferðar við langt gengnu krabbameini í blöðruhálskirtli sem er næmt fyrir hormónum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Orgovyx skal eingöngu hafin af og vera undir eftirliti lækna með reynslu af meðferð krabbameins í blöðruhálskirtli.

Skammtar

Meðferð með Orgovyx skal hefja með hleðsluskammtinum 360 mg (þrjár töflur) fyrsta daginn og í kjölfar þess skal gefa 120 mg (eina töflu) einu sinni á dag á um það bil sama tíma dag hvern.

Þar sem relugolix veldur ekki aukinni testósterónþéttni er ekki nauðsynlegt að bæta við and-andrógenum sem vörn gegn óvæntri aukningu við upphaf meðferðar.

Skammtaöðlögun við notkun með P-gp hemlum

Ekki er mælt með gjöf Orgovyx samhliða P-glýkoprótín (P-gp) hemlum til inntöku. Ef samhliða gjöf er nauðsynleg skal taka Orgovyx fyrst og hafa að minnsta kosti 6 klukkustundir milli skammta þessara lyfja (sjá kafla 4.5). Gera má hlé á meðferð með Orgovyx í allt að 2 vikur ef stutt meðferð með P-gp hemlum er nauðsynleg.

Skammtaöðlögun fyrir meðferð með sameinuðum P-gp- og öflugum CYP3A-virkjum

Ekki er mælt með samhliða gjöf Orgovyx ásamt meðferð með sameinuðum P-gp- og öflugum sýtókróm P450 (CYP) 3A-virkjum. Ef samhliða gjöf er nauðsynleg skal auka skammt Orgovyx upp í 240 mg einu sinni á dag. Þegar meðferð með sameinuðum P-gp- og öflugum CYP3A-virkja er lokið skal á ný taka ráðlagðan 120 mg skammt af Orgovyx einu sinni á dag (sjá kafla 4.5).

Skammtar sem gleymast

Ef skammtur gleymist verður að taka Orgovyx eins fljótt og sjúklingur man eftir því. Ef meira en 12 klukkustundir líða frá því taka átti skammt á ekki að taka skammtinn sem gleymdist heldur taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Ef meðferð með Orgovyx er stöðvuð í meira en 7 daga skal hefja meðferð með Orgovyx á ný með 360 mg hleðsluskammti fyrsta daginn og taka svo í kjölfarið 120 mg einu sinni á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun Orgovyx á ekki við hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára við ábendingunni meðferð við langt gengnu krabbameini í blöðruhálskirtli sem er næmt fyrir hormónum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Orgovyx má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2). Taka skal töflurnar með vökva eftir þörfum og gleypa þær í heilu lagi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á lengingu QT-/QTc-bils

Andrógenbælandi meðferð getur valdið lengingu QT bils

Hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir lengingu QT-bils og hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf sem geta lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) skulu læknar meta hlutfall áhættu og ávinnings, þar með talið hættu á torsade de pointes (margbreytilegum sleglahraðtaki) áður en meðferð með Orgovyx er hafin.

Ítarleg rannsókn á QT-/QTc-bili sýndi að engin eðlislæg (intrinsic) áhrif á lengingu QTc-bils urðu af völdum relugolix (sjá kafla 4.8).

Hjarta- og æðasjúkdómar

Tilkynningar um hjarta- og æðasjúkdóma á borð við hjartadrep og heilablóðfall hjá sjúklingum sem fá andrógenbælandi meðferð hafa verið birtar í vísindagreinum. Því skal taka tillit til allra áhættuþátta hjarta- og æðasjúkdóma.

Breytingar á beinþéttni

Minnkuð beinþéttni tengist langtíma bælingu á testósteróni hjá körlum sem hafa farið í eistanám eða hafa fengið meðferð með viðtakaörva eða viðtakablokka gónadótropínleysandi hormóns (GnRH). Minnkuð beinþéttni hjá sjúklingum með viðbótar áhættuþætti getur leitt til beinþynningar og aukinnar hættu á beinbrotum.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með þekkta skerðingu á lifrarstarfsemi eða grun um slíkt hafa ekki verið teknir inn í klínískar langtímarannsóknir á relugolix. Væg, tímabundin aukning á alanínamínótransferasa (ALAT) og aspartatamínótransferasa (ASAT) hefur sést, án þess að því fylgdi aukning á bilirúbíni eða klínísk einkenni (sjá kafla 4.8). Eftirlit með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með þekkta skerðingu á lifrarstarfsemi eða grun um slíkt er ráðlagt meðan á meðferð stendur. Lyfjahvörf relugolix hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi hafa ekki verið metin (sjá kafla 5.2).

Veruleg skerðing á nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir relugolix hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi getur aukist allt að 2-falt (sjá kafla 5.2). Þar sem ekki er til minni skammtur af relugolix skal gæta varúðar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi þegar gefinn er 120 mg skammtur af relugolix einu sinni á dag. Magn relugolix sem er fjarlægt með blóðskilun er ekki þekkt.

Eftirlit með sértækum mótefnavaka blöðruhálskirtils (PSA, prostate-specific antigen)

Fylgjast skal með klínískum þáttum og PSA magni í sermi til að meta áhrif Orgovyx.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á útsetningu fyrir relugolix

Rannsóknir á klínískum milliverkunum P-gp hemla (erýtrómýcíns og azitrómýcíns) og sameinuðum P-gp og öflugum CYP3A4 virkjum (rífampísíni) hafa sýnt fram á áhrif á útsetningu fyrir relugolixi sem skiptir máli klínískt. Áhrif lyfja sem gefin eru samhliða á útsetningu fyrir relugolixi og tengdar skammtaráðleggingar er tekið saman í töflu 1. Taflan felur einnig í sér áhrif sem gert er ráð fyrir og til mæli vegna annarra hugsanlega milliverkandi lyfja.

P-gp-hemlar

Ekki er mælt með notkun Orgovyx samhliða P-gp-hemlum til inntöku. Relugolix er hvarfefni P-gp (sjá kafla 5.2).

Ef samhliða notkun P-gp-hemils til inntöku sem tekinn er einu sinni eða tvisvar á sólarhring er nauðsynleg, ætti fyrst að taka inn Orgovyx og láta líða 6 klukkustundir þar til P-gp-hemillinn er tekinn inn. Fylgjast skal oftast með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum. Að öðrum kosti má gera hlé á meðferð með Orgovyx í allt að 2 vikur fyrir stutta meðferð með P-gp-hemlum (t.d. fyrir ákveðin makrólíð-sýklalyf). Ef meðferð með Orgovyx er stöðvuð lengur en í 7 daga skal hefja meðferð með Orgovyx á ný með hleðsluskammtinum 360 mg fyrsta daginn og í kjölfar þess skal gefa 120 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

Meðferð með sameinuðum P-gp- og öflugum CYP3A-virkjum

Ekki er mælt með gjöf Orgovyx ásamt meðferð með sameinuðum P-gp- og öflugum CYP3A-virkjum.

Ef samhliða lyfjagjöf er nauðsynleg ætti að auka skammt Orgovyx (sjá kafla 4.2). Þegar gjöf sameinaðs P-gp- og öflugs CYP3A-virkja er hætt skal byrja aftur að taka ráðlagðan skammt af Orgovyx einu sinni á dag.

Önnur lyf

Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum relugolix sást þegar relugolix var gefið ásamt lyfjum sem draga úr sýrumyndun.

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið skal meta vandlega samhliða notkun Orgovyx með lyfjum sem þekkt er að lengi QT-bilið eða lyfjum sem geta orsakað torsade de pointes svo sem lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, dísópyramíð) eða flokki III (t.d. amíódarón, sótalól, dófetilíð, íbutilíð), metadón, moxifloxacín, geðrofslyf o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

Tafla 1. Áhrif lyfja sem gefin eru samhliða á útsetningu fyrir relugolixi (C_{max} , AUC_{0-inf}) og tilmæli

Milliverkandi lyfjaskammtur	Relugolix skammtaáætlun	Breyting á AUC_{0-inf} fyrir relugolix	Breyting á C_{max} fyrir relugolix	Tilmæli
Lyf sem eru P-gp-hemlar til inntöku				
erýtrómýcín 500 mg fjórum sinnum á sólarhring, margir skammtar (P-gp og meðalöflugur CYP3A4-hemill)	120 mg stakur skammtur	3,5 -falt ↑	2,9 -falt ↑	Ekki er mælt með samhliða notkun Orgovyx og azitrómýcín og annarra P-gp hemla til inntöku.
azitrómýcín 500 mg stakur skammtur (P-gp hemill)	120 mg stakur skammtur	*1,5 -falt ↑	*1,6 -falt ↑	Ef nauðsynlegt er að nota P-gp hemla til inntöku einu sinni eða tvisvar á sólarhring (t.d. azitrómýcín), skal taka Orgovyx fyrst og gefa skammt með P-gp hemlinum að minnsta kosti 6 klst. síðar og fylgjast oftast með sjúklingum með tilliti til aukaverkana.
azitrómýcín 500 mg stakur skammtur 6 klst. eftir gjöf relugolix (P-gp hemill)		1,4 -falt ↑	1,3 -falt ↑	
Önnur lyf sem eru P-gp hemlar eru m.a.(en takmarkast ekki við): <u>Sýkingareyðandi lyf</u> azitrómýcín erýtrómýcín clarítrómýcín gentamýcín tetracyklín. <u>Sveppalyf</u> ketókónazól	Meðferðar-skammtur Orgovyx	Gert ráð fyrir: ↑ Sjá einnig niðurstöður klínískrar rannsóknar fyrir erýtrómýcín og azitrómýcín (hér fyrir ofan).	Gert ráð fyrir: ↑ Sjá einnig niðurstöður klínískrar rannsóknar fyrir erýtrómýcín og azitrómýcín (hér fyrir ofan).	

ítrakónazól. <u>Blóðþrýstingslækkandi lyf</u> carvedílo verapamíl. <u>Lyf við hjartsláttar-truflunum</u> amíóðarón drónedarón própafenón kínidín <u>Lyf við hjartaöng</u> ranólazín <u>Ónæmisbælandi lyf</u> cýclósporín. <u>HIV eða HCV próteasahemlar</u> rítónavír telaprevír.				
Lyf sem eru CYP3A4 hemlar				
vórikónazól 200 mg tvisvar á sólarhring, margir skammtar (öflugur CYP3A4 hemill)	120 mg stakur skammtur	12% ↑	18% ↓	Engar skammtabreytingar ráðlagðar við samhliða gjöf relugolix og CYP3A4 hemla án P-gp hömlunar
flúkónazól 200 mg einu sinni á sólarhring, margir skammtar (meðalöflugur CYP3A4 hemill)	40 mg stakur skammtur	19%↑	44% ↑	
atorvastatín 80 mg einu sinni á sólarhring, margir skammtar (vægur CYP3A4 hemill)	40 mg stakur skammtur	5%↓	22%↓	
Lyf sem eru sameinaðir P gp- og öflugir CYP3A4 virkjar				
rifampicín	40 mg stakur skammtur	55%↓	23%↓	Samhliða gjöf Orgovyx og rifampicíns og annarra öflugra CYP3A4

600 mg einu sinni á sólarhring, margir skammtar				og P-gp virkja er ekki ráðlögð þar sem það getur dregið úr AUC og C _{max} fyrir relugolix og þannig minnkað meðferðaráhrif Orgovyx. Ráðlagt er að auka skammtinn ef samhliðagjöf er nauðsynleg (sjá kafla 4.2).
Lyf sem eru sameinaðir P-gp og öflugir CYP3A4 virkjar eru m.a. (en takmarkast ekki við): <u>Andrógen viðtakahemill</u> apalútamíð. <u>Krampaleysandi lyf</u> karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal. <u>Sýkingareyðandi lyf</u> rífampisín, rífabútín. <u>Jurtalyf</u> jóhannesarjurt (Hypericum perforatum). <u>HIV eða HCV próteasahemlar</u> rítónavír. <u>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð</u> efavírenz.	Meðferðar-skammtur Orgovyx	Gert ráð fyrir: ↓ Sjá einnig niðurstöður klínískrar rannsóknar með erýtrómýcíni og azitrómýcíni (hér fyrir ofan).	Gert ráð fyrir: ↓ Sjá einnig niðurstöður klínískrar rannsóknar með erýtrómýcíni og azitrómýcíni (hér fyrir ofan).	
Samhliða öðrum lyfjum við langt gengnu hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli				
Abiraterón (ekki hemill/virkir CYP3A4 og/eða P-gp) Dócetaxel (ekki hemill/virkir CYP3A4 og/eða P-gp)	Meðferðar-skammtur Orgovyx	Gert ráð fyrir: ↔	Gert ráð fyrir: ↔	Abiraterón og dócetaxel eru ekki þekktir hemlar/virkjar ensíma og flutningspróteina sem taka þátt í umbrotum og flutningi relugolix. Ekki er gert ráð fyrir milliverkun sem skiptir máli klínískt og ekki þarf að breyta skammti Orgovyx.

Darolutamíð (vægur CYP3A4 virkir)	Meðferðar- skammtur Orgovyx	Gert ráð fyrir: ↔	Gert ráð fyrir: ↔	Darolutamíð er vægur CYP3A4 virkir. Þó er ekki gert ráð fyrir að hugsanlega minnkuð útsetning skipti máli klínískt. Ekki þarf að breyta skammti Orgovyx.
Enzalútamíð (öflugur CYP3A4 virkir og P-gp hemill)	Meðferðar- skammtur Orgovyx	Gert ráð fyrir: ↔	Gert ráð fyrir: ↔	Enzalútamíð getur dregið úr (CYP3A4 virkjun) og/eða aukið (P-gp hömlun) útsetningu fyrir relugolixi. Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum (n=20) hjá körlum sem fengu 120 mg skammt af relugolixi og 80 til 160 mg skammta af enzalútamíði samhliða í allt að 266 daga í 3. stigs rannsókn, varð ekki marktæk breyting á lággildi relugolix í plasma þegar enzalútamíði var bætt við relugolix einlyfjameðferð. Þess vegna er breyting á skömmtum ekki ráðlögð við samhliðagjöf relugolix og enzalútamíðs.
Apalútamíð (P-gp og öflugur CYP3A4 virkir)	Meðferðar- skammtur Orgovyx	Gert ráð fyrir: ↓	Gert ráð fyrir: ↓	Samhliðagjöf Orgovyx og apalútamíðs er ekki ráðlögð þar sem apalútamíð er sameinaður P-gp og öflugur CYP3A4 virkir. Í klínískri rannsókn leiddi gjöf Orgovyx 120 mg einu sinni á dag (án apalútamíðs) og Orgovyx 240 mg einu sinni á dag (með apalútamíði 240 mg einu sinni á dag) til svipaðra C_{trough} gilda.

				Ráðlagt er að auka skammt Orgovyx ef samhliðagjöf apalútamíðs er nauðsynleg (sjá kafla 4.2).
--	--	--	--	--

Skammtstafanir: **HIV:** alnæmisveira (HIV veira), **HCV:** lifrabólgu C veira.

*: Við samhliðagjöf azitrómýcíns og relugolix kom allt að 5-föld aukning á útsetningu fyrir relugolixi fram fyrstu 3 klst. eftir lyfjagjöf á miðgildisþéttni-tímaferlum. Þegar 6 klst. voru á milli skammta var aukning á útsetningu fyrir relugolixi á miðgildisþéttni-tímaferlum að hámarki 1,6-föld fyrstu 3 klst. eftir lyfjagjöf.

Hugsanleg áhrif relugolix á útsetningu fyrir öðrum lyfjum

Relugolix er vægur virkir CYP3A miðlaðra umbrota og BCRP (viðnámsprótein brjóstakrabbameins) og P-gp hemill *in vitro*. Áhrif við gjöf samhliða relugolixi á útsetningu fyrir midazólami, rósúvastatíni og dabigatrani og tengdar skammtaleiðbeiningar er tekið saman í töflu 2. Taflan felur einnig í sér hugsanlegar milliverkanir relugolix við önnur lyf.

In vitro rannsóknir

Sýtókróm P450 (CYP) ensím: Relugolix er ekki hemill fyrir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4, né örvi fyrir CYP1A2 eða CYP2B6 við klínískt marktæka plasmáþéttu.

Próteinflutningskerfi: Relugolix er ekki hemill fyrir OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K eða BSEP við klínískt marktæka plasmáþéttu.

Tafla 2. Áhrif relugolix á útsetningu (C_{max} , AUC_{0-inf}) fyrir lyfjum sem gefin eru samhliða og tilmæli

Skammtaáætlun relugolix	Skammtaáætlun samhliða lyfja	Breyting á AUC_{0-inf}	Breyting á C_{max}	Tilmæli
Lyf sem eru hvarfefni CYP3A s				
120 mg einu sinni á dag, margir skammtar	Midazólám 5 mg stakur skammtur (næmt CYP3A hvarfefni)	22% ↓	14% ↓	Ekki þarf að breyta skammti midazóláms og annarra hvarfefna CYP3A. Ekki er gert ráð fyrir öðrum milliverkunum sem skipta máli klínískt við önnur hvarfefni CYP3A en midazólám. Ef meðferðaráhrif minnka má aðlaga skammt lyfja (t.d. statína) til að ná tilætluðum meðferðaráhrifum.
Lyf sem eru hvarfefni BCRP				
120 mg einu sinni á dag, margir skammtar	Rósuvastatín 10 mg stakur skammtur (næmt hvarfefni BCRP og OATP1B1)	27% ↓	34% ↓	Minnkuð útsetning fyrir rósuvasatíni er ekki talin skipta máli klínískt. Þó má aðlaga skammt rósuvasatíns smám saman til að ná tilætluðum meðferðar-áhrifum. Áhrif relugolix á önnur hvarfefni BCRP hafa ekki verið metin og mikilvægi annarra hvarfefna BCRP er ekki þekkt.
Lyf sem eru hvarfefni P-gp				

120 mg stakur skammtur	Dabigatran exetilát 150 mg stakur skammtur (hvarfefni P-gp)	17% ↑	18% ↑	Aukin útsetning fyrir dabigatrani er ekki talin skipta máli klínískt. Þess vegna er ekki gert ráð fyrir klínískum áhrifum sem skipta máli við gjöf 120 mg skammts á önnur P-gp hvarfefni. Þegar haft er í huga að 360 mg hleðslu-skammtur relugolix hefur ekki verið prófaður er ráðlagt að hafa bil á milli hleðsluskammts relugolix og gjöf annars hvarfennis P-gp.
Samhliða öðrum lyfjum við langt gengnu hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli				
Meðferðarskammtur Orgovyx	Abiraterón (hvarfefni CYP3A4)	Gert ráð fyrir: ↔	Gert ráð fyrir: ↔	Ekki er gert ráð fyrir breytingu á útsetningu sem skiptir máli klínískt og ekki þarf að breyta skammti abirateróns, enzalútamíðs, apalútamíðs, darolutamíðs eða dócetaxels við gjöf samhliða relugolix.
Meðferðarskammtur Orgovyx	Dócetaxel (hvarfefni CYP3A)	Gert ráð fyrir: ↔	Gert ráð fyrir: ↔	
Meðferðarskammtur Orgovyx	Darolutamíð (hvarfefni CYP3A, P-gp og BCRP)	Gert ráð fyrir: ↔	Gert ráð fyrir: ↔	
Meðferðarskammtur Orgovyx	Enzalútamíð (hvarfefni CYP2C8 og CYP3A4)	Gert ráð fyrir: ↔	Gert ráð fyrir: ↔	
Meðferðarskammtur Orgovyx	Apalútamíð (hvarfefni CYP2C8 og CYP3A4)	Gert ráð fyrir: ↔	Gert ráð fyrir: ↔	

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Lyfið er ekki ætlað konum á barneignaraldri. Lyfið á ekki að nota hjá konum sem eru eða gætu verið þunguðar eða með barn á brjósti (sjá kafla 4.1).

Getnaðarvarnir

Ekki er þekkt hvort relugolix eða umbrotsefni þess eru til staðar í sæði. Með hliðsjón af niðurstöðum úr rannsóknum á dýrum og verkunarmáta verður sjúklingur sem stundar kynmök við konu á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammtinn af Orgovyx.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun relugolix á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt að útsetning fyrir relugolix snemma á meðgöngu getur aukið hættu á snemmbúnu fósturláti (sjá kafla 5.3). Byggt á lyfjafræðilegum áhrifum er ekki hægt að útiloka aukaverkanir á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum gefa til kynna að relugolix skiljist út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvist relugolix eða umbrotsefna þess í brjóstamjólk kvenna eða um áhrif þess á brjóstmylkinga. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Byggt á niðurstöðum úr dýrarannsóknum og verkunarmáta, er hugsanlegt að Orgovyx geti dregið úr frjósemi hjá karlmönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Orgovyx hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta og sundl eru mjög algengar (þreyta) og algengar (sundl) aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem hafa sést við meðferð með relugolix eru lífeðlisfræðileg áhrif testósterónbælingar, þar með talið hitakóf (54%), stoðkerfisverkir (30%) og þreyta (26%). Aðrar mjög algengar aukaverkanir eru niðurgangur og hægðatregða (12% hvort).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkunum sem skráðar eru í töflu 2 er raðað eftir tíðni og líffæraflokkum. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3. Aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínískum rannsóknum og við reynslu eftir markaðssetningu

Blóð og eitlar	
Algengar	Blóðleysi
Innkirtlar	
Algengar	Brjóstastækkun hjá körlum
Geðræn vandamál	
Algengar	Svefnleysi
	Þunglyndi
Taugakerfi	
Algengar	Sundl
	Höfuðverkur
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hjartadrep
Óþekkt	Lenging QT-bils (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	
Mjög algengar	Hitakóf
Algengar	Háþrýstingur
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Niðurgangur ^a
	Hægðatregða
Algengar	Ógleði
Húð og undirhúð	
Algengar	Ofsvitnun
	Útbrot
Sjaldgæfar	Ofsakláði
	Ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Stoðkerfisverkir ^b
Sjaldgæfar	Beinþynning/beinrýrð
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar	Minnkuð kynhvöt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Þreyta ^c
Rannsóknaniðurs töður	
Algengar	Þyngdaraukning
	Blóðsykurhækkun ^d
	Hækkun þríglyseríða ^d
	Hækkun kólesteróls í blóði ^e
Sjaldgæfar	Hækkun aspartatamínótransferasa
	Hækkun alanínamínótransferasa ^d

^a Felur í sér niðurgang og ristilbólgu

^b Felur í sér liðverki, bakverki, verki í útlím, verki í stoðkerfi, vöðvaverki, beinverki, hálsverki, liðbólgu, stirðleika í stoðkerfi, brjóstverki sem ekki eru frá hjarta, verki í hrygg og óþægindi í stoðkerfi

^c Felur í sér þreytu og þróttleysi

^d Hækkun af stigi 3/4 greind með eftirliti með klínískum rannsóknum (sjá hér fyrir neðan)

^e Ekki var tilkynnt um hækkun kólesteróls > stigi 2

Lýsing á völdum aukaverkunum

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Breytingar á rannsóknarstofugildum sem sáust við allt að 1 árs meðferð í 3. stigs rannsókninni (N = 622) voru á sama bili fyrir Orgovyx og GnRH-örva (leuprorelín) sem notaður var sem virkt samanburðarlyf. Eftir meðferð með Orgovyx var greint frá þéttni ALAT og/eða ASAT > 3x eðlileg efri mörk (ULN) hjá 1,4% sjúklinga sem voru með eðlileg gildi fyrir meðferð. Hækkun á ALAT að

stigi 3/4 sást hjá 0,3% sjúklinga og hækkun á ASAT að stigi 3/4 sást hjá 0% sjúklinga sem fengu meðferð með Orgovyx, í þeirri röð. Engin tilvik tengdust hækkun á gallrauða.

Gildi blóðrauða lækkuðu um 10 g/l við meðferð í allt að 1 ár. Marktæk lækkun á blóðrauða (≤ 105 g/l) sást hjá 4,8% eftir meðferð með Orgovyx, með lækkun að stigi 3/4 hjá 0,5%. Blóðsykurshækkun af stigi 3/4 sást hjá 2,9% og hækkun þríglyseríða af stigi 3/4 hjá 2,0% sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert sérstakt móteitur er þekkt við ofskömmtnun með Orgovyx. Komi til ofskömmtnunar skal hætta töku Orgovyx og grípa til almennra stuðningsaðgerða þar til allar klínískar eiturvekanir hafa minnkað eða gengið til baka, að teknu tilliti til helmingunartíma upp á 61,5 klukkustundir. Aukaverkanir við ofskömmtnun hafa enn ekki sést. Búið er við að slík viðbrögð myndu líkjast þeim aukaverkunum sem talðar eru upp í kafla 4.8. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja relugolix með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, önnur andhormón og skyld lyf, ATC-flokkur: L02BX04

Verkunarháttur

Relugolix er GnRH-viðtakahemill sem er ekki peptíð. Lyfið binst með samkeppni við GnRH-viðtaka í framhluta heiladinguls og kemur þannig í veg fyrir að GnRH geti gefið merki um seytingu gulbúskveikju (LH) og eggbússtýrihormóns (FSH). Við það dregur úr framleiðslu testósteróns í eistum. Hjá mönnum lækkar styrkur FSH og LH hratt þegar meðferð með Orgovyx er hafin og þéttni testósteróns fer undir lífeðlisfræðilega þéttni. Meðferð tengist ekki upphafshækkunum á þéttni FSH og LH og síðar testósterónhækkun (hugsanlegri aukningu einkenna) sem sést við upphaf meðferðar með GnRH-hliðstæðu. Eftir að meðferð er hætt fer hormónaþéttni heiladinguls og kynkirtla aftur í eðlilegt horf.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Orgovyx var metið í HERO, slembiraðaðri opinni rannsókn hjá fullorðnum karlmönnum með langt gengið andrógennæmt krabbamein í blöðruhálskirtli sem krafðist að minnsta kosti 1 árs andrógenbælandi meðferðar og sem ekki voru metnir hæfir fyrir skurðaðgerð eða geislameðferð í læknanði tilgangi. Sjúklingar sem metnir voru sem hæfir til þátttöku voru annaðhvort með merki um lífefnafræðilegt (PSA) eða klínískt bakslag í kjölfar staðbundins fruminngríps í læknanði tilgangi. Þeir voru ekki metnir hæfir fyrir björgunarskurðaðgerð, höfðu nýlega verið greindir með sjúkdóm með meinvörpum sem næmur var fyrir karlhormónum, eða voru með langt genginn staðbundinn sjúkdóm sem ólíklegt var að hægt væri að lækna með fruminngrípi, þ.e.a.s. annaðhvort með skurðaðgerð eða geislun. Hæfir sjúklingar þurftu að vera með ECOG-færnistuðulinn (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 eða 1. Sjúklingar með versnun sjúkdóms á meðferðartímabilinu voru hvattir til að vera áfram hluti af rannsókninni. Þessir sjúklingar fengu enn fremur hugsanlega geislameðferð ef ábending var um slíkt, samkvæmt ákvörðun rannsakanda. Ef PSA-gildi hækkuðu gátu sjúklingar fengið enzalútamíð eftir staðfestingu á hækkun PSA, eða dócetaxel meðan á rannsókninni stóð.

Aðalmælikvarði á verkun var hlutfall hormónahvarfsmeðferðar (medical castration), sem skilgreind var sem að ná og viðhalda testósterónbælingu í sermi við vönunargildi (< 50 ng/dl) á degi 29 og til loka 48 vikna meðferðar, ennfremur var verkun relugolix samanborið við leuprorelín metín (sjá töflu 3). Aðrir helstu aukaendapunktur voru hlutfall vönunar á degi 4 og 15, hlutfall vönunar með testósteróngildum < 20 ng/dl á degi 15 og svörunartíðni PSA á degi 15 (sjá töflu 4).

Alls var 934 sjúklingum slembiraðað til að fá Orgovyx eða leuprorelín í hlutfallinu 2:1 í 48 vikur:

- Orgovyx í hleðsluskammtinum 360 mg fyrsta daginn og svo daglegir 120 mg skammtar til inntöku.
- Leuprorelín 22,5 mg með inndælingu (eða 11,25 mg í Japan, Tævan og Kína) undir húð á þriggja mánaða fresti.

Meðalaldur þýðis ($N = 930$) í báðum meðferðarhópunum var 71 ár (á bilinu 47 til 97 ára). Dreifing þjóðernis/kynþátta var 68% hvítir, 21% asískir, 4,9% svartir og 5% aðrir. Dreifing sjúkdómsstiga var sem hér segir: 32% voru með sjúkdóm með meinvörpum (M1), 31% voru með staðbundinn langt genginn sjúkdóm (T3/4 NX M0 eða einhvern T N1 M0), 28% voru með staðbundinn sjúkdóm (T1 eða T2 N0 M0) og 10% var ekki hægt að flokka.

Helstu niðurstöður verkunar Orgovyx samanborið við leuprorelín hvað varðar að ná fram og viðhalda testósteróni í sermi við vönunargildi ($T < 50$ ng/dl) eru sýndar í töflu 3 og á mynd 1. Upphafsgildi testósteróns og tímarás testósterónbælingar með Orgovyx og leuprorelíni meðan á 48 vikna meðferðinni stóð eru sýnd á mynd 2.

Tafla 4. Hlutfall hormónahvarfsmeðferðar (medical castration) (testósterónþéttni < 50 ng/dl) frá viku 5, degi 1 (dagur 29) út viku 49, dag 1 (dagur 337) í HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelín 22,5 eða 11,25 mg^a
Fjöldi meðhöndlaðra	622 ^b	308 ^b
Svarhlutfall (95% CI) ^c	96,7% (94,9%; 97,9%)	88,8% (84,6%; 91,8%)
Mismunur miðað við leuprorelín (95% CI)	7,9% (4,1%; 11,8%) ^d p-gildi $< 0,0001$	

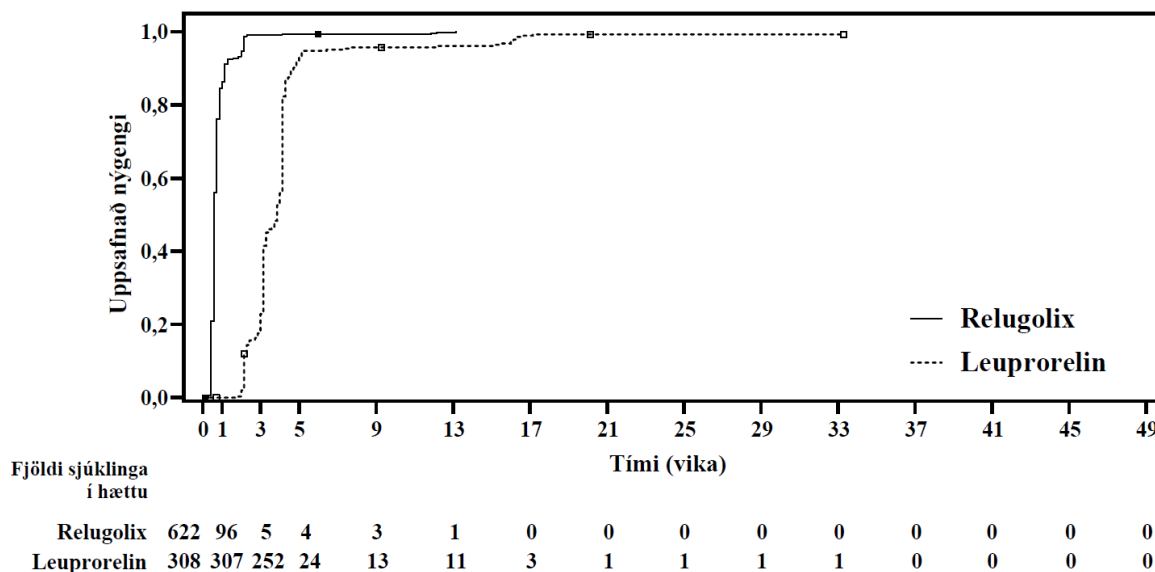
^a 22,5 mg skammtað í Evrópu og Norður-Ameríku. 11,25 mg skammtað í Asíu. Hlutfall vönunar þess undirhóps sjúklinga sem fékk 22,5 mg af leuprorelíni ($n = 264$) var 88,0% (95% CI: 83,4%; 91,4%).

^b Tveir sjúklingar í hvorum armi fengu ekki rannsóknarmeðferðina og voru ekki taldir með.

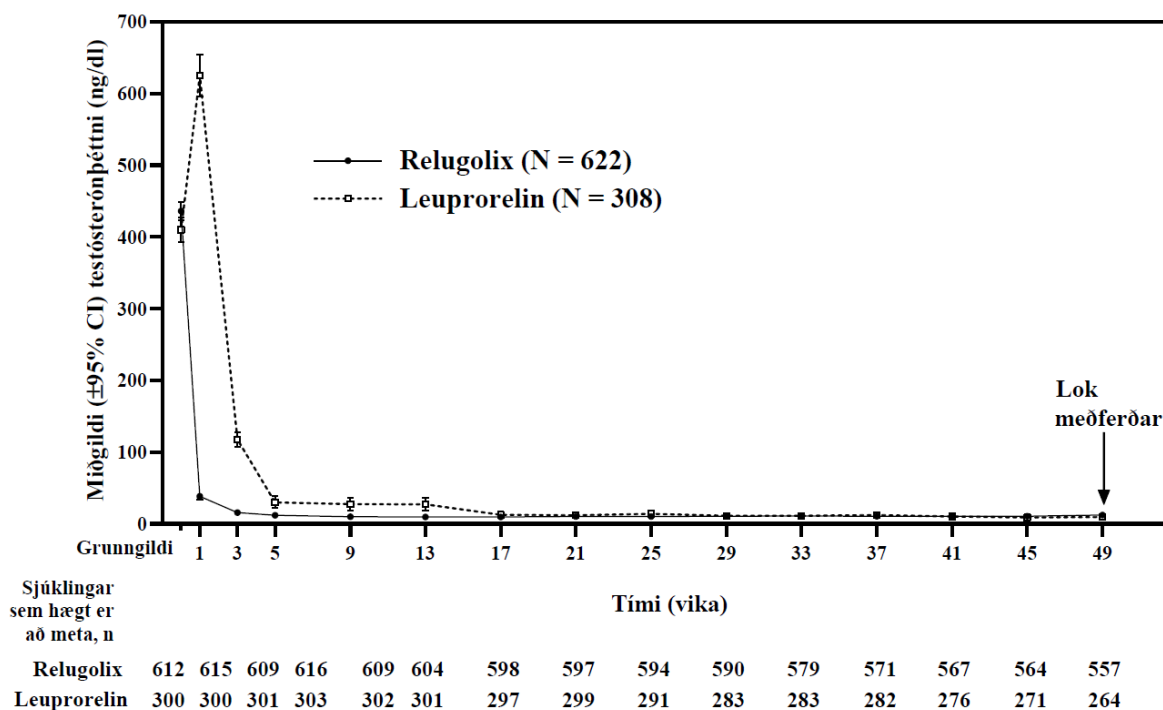
^c Kaplan-Meier mat innan hópsins.

^d Mat á því að verkun væri ekki síðri var prófað með frávikum upp á -10%.

Mynd 1: Uppsafnað tíðni testósterónþéttni < 50 ng/dl í HERO



Mynd 2: Testósterónþéttni frá upphafsgildum til viku 49 (meðaltal og 95% CI) í HERO



Samantekt á niðurstöðum helstu aukaendapunkta er sýnd í töflu 4.

Tafla 5: Samantekt á helstu aukaendapunktum

Aukaendapunktur	Orgovyx (N = 622)	Leuprorelin (N = 308)	p-gildi
Uppsafnaðar líkur á testósterónbælingu við < 50 ng/dl fyrir skömmtun á degi 4	56,0	0,0	< 0,0001
Uppsafnaðar líkur á testósterónbælingu við < 50 ng/dl fyrir skömmtun á degi 15	98,7	12,1	< 0,0001
Hlutfall sjúklinga með PSA-svörun á degi 15 fylgt eftir með staðfestingu á degi 29	79,4	19,8	< 0,0001
Uppsafnaðar líkur á testósterónbælingu við < 20 ng/dl fyrir skömmtun á degi 15	78,4	1,0	< 0,0001

Skammstafanir: PSA = sértækur mótefnavaki fyrir blöðruhálskirtil.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Orgovyx hjá öllum undirhópum barna við meðferð á langt gengnu krabbameini í blöðruhálskirtli sem er næmt fyrir hormónum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku á stökum 360 mg hleðsluskammti var miðgildi ($\pm$ staðalfrávik [$\pm$ SD]) AUC_{0-24} og C_{max} fyrir relugolix 985 ($\pm$ 742) ng.klst./ml og 215 ($\pm$ 184) ng/ml, í þeirri röð. Eftir 120 mg skammt einu sinni á dag var miðgildi ($\pm$ SD), C_{max} , C_{avg} (meðaltals plasmabéttni yfir 24 klst. skammtatímabilið) og C_{trough} (lágþéttni) relugolix við jafnvægi 70 ($\pm$ 65) ng.klst./ml, 17,0 ($\pm$ 7) ng/ml og 10,7 ($\pm$ 4) ng/ml, í þeirri röð.

Uppsöfnun útsetningar fyrir relugolix við gjöf 120 mg skammts af relugolix einu sinni á dag er um það bil 2-föld. Eftir gjöf relugolix einu sinni á dag í kjölfar 360 mg hleðsluskammts á fyrsta degi lyfjagjafar næst jafnvægi fyrir relugolix á degi 7.

Frásog

Frásog relugolix eftir inntöku fer aðallega fram fyrir tilstilli P-glýkópróteins í þörmum, en relugolix er hvarfefni þess. Eftir inntöku frásogast relugolix hratt og nær mælanlegri þéttni 0,5 klukkustundum eftir gjöf og í kjölfar þess má sjá einn eða fleiri frásogstoppa. Miðgildi (bil) tíma fram að C_{max} (t_{max}) fyrir relugolix er 2,25 klst. (0,5 til 5,0 klst.). Aðgengi relugolix er 11,6%.

Eftir gjöf staks 120 mg skammts af relugolix í kjölfar fituríkrar, hitaeningaríkrar máltíðar (u.p.b. 800 til 1.000 hitaeningar þar sem 500 hitaeningar komu úr fitu, 220 úr kolvetnum og 124 úr próteinum), lækkaði $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} um 19% og 21%, í þeirri röð. Minni útsetning fyrir relugolix með mat er ekki talin klínískt marktæk og því má gefa Orgovyx óháð máltíðum (sjá kafla 4.2).

Dreifing

68 til 71% af relugolix er bundið plasmapróteinum, aðallega albúminu og í minna mæli α_1 súru glýkópróteini. Hlutfall heilblóðs á móti plasma nemur að meðaltali 0,78. Með hliðsjón af dreifingarrúmmáli (Vz) er ljóst að relugolix dreifist víða í vefi. Áætlað dreifingarrúmmál í jafnvægi (Vss) er 3,900 l.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að helstu CYP-ensímín sem stuðla að almennum umbrotum relugolix í lifur með oxun voru CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) ásamt oxuðu umbrotsefnunum „umbrotsefni-A“ og „umbrotsefni-B“ sem myndast fyrir tilstilli CYP3A4/5 og CYP2C8, í sömu röð.

Brotthvarf

Eftir frásög hverfur u.þ.b. 19% af relugolix brott sem óbreytt virkt efni í þvagi og u.þ.b. 80% hverfur brott gegnum umbrot eftir mörgum umbrotsleiðum, þar á meðal CYP3A og CYP2C8 og mörgum öðrum litlum umbrotsleiðum, með minniháttar framlagi frá seytingu óbreytts lyfs og/eða umbrotsefna með galli. U.þ.b. 38% af gefnum skammti skiljast út sem umbrotsefni (önnur en „umbrotsefni-C“) í saur og þvagi. „Umbrotsefni-C“ sem myndast af völdum þarmasmáflóru, er aðalumbrotsefnið í hægðum (51%) og endurspeglar enn frekar lyf sem ekki frásogast.

Línulegt/ólínulegt samband

Relugolix tengist meira en hlutfallslegri hækkun á útsetningu með tilliti til skammtastærðar undir u.þ.b. 80 mg, sem er í samræmi við skammtaháða mettun P-gp í þörmum og samsvarandi minnkandi framlagi P-gp útflæðis í þörmum við aðgengi relugolix til inntöku þegar skammturinn er aukinn. Við mettun P-gp í þörmum er stærra hlutfalli frásogs relugolix stýrt með óvirku flæði og útsetning relugolix eykst í réttu hlutfalli við skammta innan skammtabilsins 80 til 360 mg. Sýnt er fram á mettun P-gp í þörmum við hærri skammta af relugolix með skammtaháðri aukningu á útsetningu fyrir relugolix í tengslum við erytrómýcín, öflugur P-gp-hemill (og meðalöflugur CYP3A-hemill), þar sem aukning á útsetningu var minni við 120 mg skammt samanborið við lægri skammta af relugolix (20 eða 40 mg) (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Þýðisgreining lyfjahvarfa (PopPK) og lyfjahvarfa-/lyfhrifagreiningar hjá þýði benda til þess að enginn klínískt marktækur munur sé á útsetningu fyrir þéttni relugolix eða testósteróns með hliðsjón af aldri, kynþætti eða þjóðerni, líkamsstærð (líkamsþyngd eða líkamsþyngdarstuðull) eða stigi krabbameins.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á skertri nýrnastarfsemi með 40 mg skammti af relugolix sýndu fram á að útsetning fyrir relugolix (AUC_{0-1}) hækkaði 1,5-falt hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og allt að 2,0-falt hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hækkun hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi er ekki talin klínískt marktæk. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi þegar gefinn er 120 mg skammtur af relugolix einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Áhrif nýrnasjúkdóms á lokastigi með eða án blóðskilunar á lyfjahvörf relugolix hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er vitað hversu mikið magn relugolix er fjarlægt með blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Eftir gjöf staks 40 mg skammts af relugolix hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi lækkaði heildarútsetning fyrir relugolix ($AUC_{0-\infty}$) um 31% eða var sambærileg, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrastarfsemi. Miðgildi helmingunartíma brotthvarfs relugolix hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi var sambærilegt við heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhópi.

Engin þörf er á skammtaaðlögun Orgovyx hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2). Áhrif verulega skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf relugolix hafa ekki verið metin.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum, fyrir utan það sem nefnt er hér fyrir neðan.

Hjá karlkyns erfðabreyttum músum (knock-in) með manna GnRH-viðtaka dró inntaka relugolix úr þyngd blöðruhálskirtils og sáðblaðra við skammta ≥ 3 mg/kg tvisvar á dag í 28 daga. Áhrif relugolix

gengu til baka, fyrir utan þyngd eistna, sem náðu ekki fyrri gildum að fullu innan 28 daga frá því lyfjagjöf var hætt. Þessi áhrif hjá þessum erfðabreyttu karlkyns músum eru líklega tengd lyfhrifum relugolix en þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt. Í 39 vikna rannsókn á eiturrifum við endurtekna skammta hjá öpum komu ekki fram nein marktæk áhrif á æxlunarfæri karlkyns dýra við inntöku relugolix skammta upp að 50 mg/kg/dag (u.þ.b. 36-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 120 mg dagskammt miðað við AUC). Relugolix (í skömmtum ≥ 1 mg/kg) bældi LH-þéttni hjá vönuðum karlkyns krabbaloðöpum. Áhrif bælingar relugolix á LH og kynhormón voru ekki metin í 39 vikna rannsókn á eiturrifum hjá öpum sem ekki höfðu verið vanaðir. Mikilvægi skorts á áhrifum á æxlunarfæri í karlöpum, sem ekki hafa verið vanaðir, er því ekki þekkt fyrir menn.

Hjá kaninum með fang sem var gefið relugolix til inntöku á tímabili líffæramyndunar sást sjálfsprottinn fósturdauði og dauði allra unga úr goti við útsetningu (AUC) sem var minni en náðist við ráðlagðan skammt fyrir menn sem er 120 mg/dag. Engin áhrif sáust á þroska fósturvísa hjá rottum; þó hefur relugolix ekki mikla milliverkun við GnRH-viðtaka hjá þessari dýrategund.

Hjá mjólkandi rottum sem var gefinn stakur skammtur til inntöku sem nam 30 mg/kg af geislamerktu relugolix á degi 14 eftir got fannst relugolix og/eða umbrotsefni þess í mjólk í þéttni sem var allt að 10-falt hærri en í plasma 2 klst. eftir skammtagjöf, sem lækkaði niður í lítið magn 48 klst. eftir skammtagjöf. Mest af relugolix-tengdri geislavirkni í mjólk var óbreytt relugolix.

Upplýsingar úr umhverfisáhrifamati hafa sýnt fram á að relugolix geti valdið hættu fyrir vatnslífriki (sjá kafla 6.6)

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Natríumsterkjuglýkólat (E468)
Hýdroxýprópýl sellúlósi (E463)
Magnesíumsterat (E572)
Hýprómellósi (E464)
Títandíoxíð (E171)
Rautt járnóxíð (E172)
Karnúbavax (E903)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Orgovyx filmuhúðaðar töflur koma í glasi. Sérhvert háþéttni pólýetýlen (HDPE) glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og þurrkefni og er lokað með innsigliðu pólýprópýlen (PP) barnaöryggisloki. Pakkningastærðir með 30 og 90 (3 pakkningar með 30) filmuhúðuðum töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Lyfið getur verið hættulegt umhverfinu (sjá kafla 5.3). Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1642/001
EU/1/22/1642/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. apríl 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Orgovyx 120 mg filmuhúðaðar töflur
relugolix

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 120 mg af relugolix

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

90 (3 pakkingar með 30) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1642/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/22/1642/002 90 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 30)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

orgovyx

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMÍÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Orgovyx 120 mg filmhúðaðar töflur
relugolix

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 120 mg af relugolix

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1642/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/22/1642/002 90 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 30)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Orgovyx 120 mg filmuhúðaðar töflur relugolix

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Orgovyx og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Orgovyx
3. Hvernig nota á Orgovyx
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Orgovyx
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Orgovyx og við hverju það er notað

Orgovyx inniheldur virka innihaldsefnið relugolix. Það er notað í meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlegt krabbamein í blöðruhálskirtli sem svarar hormónameðferð.

Relugolix virkar með því að koma í veg fyrir skref í ferlinu sem sendir eistunum merki um að framleiða testósterón (karlkynshormón). Þar sem testósterón getur örvað vöxt krabbameins í blöðruhálskirtli getur relugolix komið í veg fyrir að krabbameinsfrumur í blöðruhálskirtli vaxi og skipti sér.

2. Áður en byrjað er að nota Orgovyx

Ekki má nota Orgovyx

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir relugolix eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Orgovyx er notað ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig:

- Ef þú ert með hjartasjúkdóma á borð við hjartsláttartruflanir (takttruflun). Hætta á hjartsláttartruflunum getur aukist við notkun Orgovyx. Læknirinn gæti athugað blóðsöltin og rafleiðni hjartans meðan á meðferð með Orgovyx stendur.
- Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einkenni á borð við svima, aðsvif, tilfinningu fyrir því að hjartað slái þungt eða hratt (hjartsláttarónot) eða brjóstverk. Þetta geta verið einkenni um alvarlegar hjartsláttartruflanir.
- Lifrarsjúkdómur. Hugsanlega þarf að fylgjast með lifrarstarfsemi. Notkun Orgovyx hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- Nýrnasjúkdómur.

- Beinþynning eða hvers kyns ástand sem hefur áhrif á styrk beina. Minnkað magn testósteróns getur leitt til beinþynningar.
- Ef þú fórst í blóðprufu fyrir eftirlit með PSA (sértækum mótefnavaka fyrir blöðruhálskirtil)

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki nota Orgovyx.

Notkun annarra lyfja samhliða Orgovyx

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Orgovyx getur haft áhrif á ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla hjartsláttartruflanir (t.d. kínidín, prókaínamið, amíódarón og sotalól) eða gæti aukið hættu á hjartsláttartruflunum þegar það er notað samhliða öðrum lyfjum (t.d. metadón [notað til verkjastillingar eða sem hluti af fíkniefnaafeitrun], moxíflaxasín [sýklalyf], geðrofslyf sem notuð eru við alvarlegum geðsjúkdómum).

Önnur lyf geta truflað frásog relugolix sem svo hefur í för með sér annaðhvort hækkun á blóðþéttni sem getur aukið aukaverkanir eða lækun á blóðþéttni sem getur dregið úr virkni Orgovyx. Dæmi um lyf sem geta haft áhrif á Orgovyx eru:

- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **flogaveiki** (t.d. karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **bakteríusýkingar** (t.d. rífampisín, azitrómýcín, erýtrómýcín, clarítómýcín, gentamýcín, tetracyklín).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **sveppasýkingar** (t.d. ketókónazól, ítrakónazól).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **krabbamein í blöðruhálskirtli** (t.d. apalútamið).
- Náttúrulyf sem innihalda **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **háan blóðþrýsting** (t.d. carvedíol, verapamíl).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **hjartsláttartruflanir** (t.d. amíódarón, drónedarón, própafenón, kínidín).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **hjartaöng** (t.d. ranólazín).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til **ónæmisbælingar** (t.d. cyclosporín).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **HIV-sýkingu** (t.d. rítónavír [eða samsetningar sem innihalda rítónavír], efavírens).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **lifrabólgu C** (t.d. telaprevír).

Læknirinn gæti breytt lyfjunum þínum, breytt hvenær þú tekur lyfin, lyfjaskammtinum eða aukið skammtinn af Orgovyx.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Orgovyx er ætlað til notkunar hjá karlmönnum með krabbamein í blöðruhálskirtli. Lyfið getur mögulega haft áhrif á frjósemi karla.

Lyfið er ekki ætlað konum sem geta orðið þungaðar. Það er ekki notað hjá konum sem eru þungaðar, geta verið þungaðar eða eru með barn á brjósti.

- Upplýsingar fyrir karlmenn:
 - Ef þú stundar kynlíf með konu sem getur orðið þunguð skaltu nota smokk og aðra örugga getnaðarvörn sem maki þinn notar meðan á meðferð stendur og í 2 vikur eftir meðferð með þessu lyfi, til að koma í veg fyrir þungun.
 - Ef þú stundar kynlíf með barnshafandi konu skaltu nota smokk til að vernda ófædda barnið.

Akstur og notkun véla

Þreyta og svimi eru mjög algengar (þreyta) og algengar (svimi) aukaverkanir sem geta skert hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Þessar aukaverkanir geta verið vegna meðferðarinnar eða vegna áhrifa sjúkdómsins.

Orgovyx inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Orgovyx

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er:

- Þrjár töflur fyrsta dag meðferðarinnar.
 - Ein tafla einu sinni á dag eftir það, u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi.
- Lækurinn gæti breytt skammtinum ef þörf krefur.

Gleypið í heilu lagi. Töflurnar má taka með eða án matar og með vökva eftir þörfum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki hefur verið greint frá neinum alvarlegum skaðlegum áhrifum af því að taka nokkra skammta af lyfinu í einu. Ef þú hefur tekið of margar Orgovyx-töflur eða uppgötvar að barn hefur tekið inn töflu skaltu leita ráða hjá lækni eins fljótt og auðið er. Hafið lyfið meðferðis til að sýna læknum.

Ef gleymist að taka Orgovyx

Ef þú manst eftir að hafa gleymt skammti innan 12 klukkustunda frá því að þú tekur hann venjulega skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því og halda svo áfram að taka næstu töflu næsta dag eins og venjulega. Ef þú gleymir skammti lengur en í 12 klukkustundir skaltu ekki taka skammtinn. Taktu næsta skammt næsta dag eins og venjulega.

Ef hætt er að nota Orgovyx

Ef þú vilt hætta að nota þetta lyf skaltu tala fyrst við lækinn þinn. Lækurinn mun útskýra áhrif þess að hætta meðferðinni og ræða aðra möguleika við þig.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir gætu verið alvarlegar.

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð:

- Hraða bólgu í andliti, munni, vörum, tungu, hálsi, kvið eða handleggjum og fótleggjum (ofsabjúgur) (sjaldgæfar: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun Orgovyx og þær eru taldar upp eftir tíðni þeirra.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hitakóf
- niðurgangur
- hægðatregða
- vöðva- og liðverkir
- þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lítið magn rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- brjóstastækkun hjá karlmönnum

- svefnleysi
- þunglyndi
- svimi
- höfuðverkur
- hár blóðþrýstingur
- meltingartruflanir, þar á meðal ógleði
- aukin svitamyndun
- útbrot
- minnkaður áhugi á kynlífi
- þyngdaraukning
- blóðsykurshækkun
- hækkaðar blóðfitur (þríglýseríð)
- aukið magn kólesteróls í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- rýmun beina (beinþynning)
- hækkuð gildi lifrarensíma
- ofsakláði
- hjartaáfall

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- breytingar á hjartalínuriti (lenging QT-bils)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Orgovyx

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkingunni á ytri öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirbæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Orgovyx inniheldur

- Virka innihaldsefnið er relugolix.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), natríumsterkjuglýkólat (E468), hýdroxýprópýl sellulósi (E463), magnesíumsterat (E572), hýprómellósi (E464), títandíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), karnúbavax (E903).

Sjá „Orgovyx inniheldur natríum” í kafla 2 til að fá nánari upplýsingar.

Lýsing á útliti Orgovyx og pakkingastærðir

Orgovyx filmuhúðaðar töflur eru ljósrauðar, möndlulaga, filmuhúðaðar töflur (11 mm [lengd] x 8 mm [breidd]) með „R” á annarri hliðinni og „120” á hinni. Orgovyx kemur í hvítu plastglasi sem

inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur, í pakkningastærðum með 30 filmuhúðuðum töflum og 90 filmuhúðuðum töflum (3 glösum með 30 filmuhúðuðum töflum). Hvert glas inniheldur einnig þurrkefni til að halda lyfinu þurru (vernda gegn raka). Ekki fjarlægja þurrkefnið úr glasinu. Hverju glasi er lokað með innsigliðu barnaöryggislöki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.