

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orgovyx 120 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 120 mg relugolix.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtrode, amandelvormige, filmomhulde tablet (11 mm [lengte] × 8 mm [breedte]) met “R” aan de ene kant en “120” aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orgovyx is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde hormoongevoelige prostaatkanker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Orgovyx moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van gespecialiseerde artsen met ervaring in de medische behandeling van prostaatkanker.

Dosering

Behandeling met Orgovyx moet worden gestart met een oplaaddosis van 360 mg (drie tabletten) op de eerste dag, gevolgd door een dosis van 120 mg (één tablet) die eenmaal daags elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip moet worden ingenomen.

Omdat relugolix geen verhoging van testosteronconcentraties induceert, is het niet nodig om bij aanvang van de therapie een anti-androgeen als piekbescherming toe te voegen.

Dosisaanpassing bij gebruik met P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van Orgovyx met orale P-glycoproteïne (P-gp)-remmers wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening vereist is, moet Orgovyx eerst worden ingenomen en moet de dosering plaatsvinden met een tussenpoos van ten minste 6 uur (zie rubriek 4.5). Behandeling met Orgovyx kan maximaal 2 weken worden onderbroken als er een korte behandelkuur met een P-gp-remmer nodig is.

Dosisaanpassing bij gebruik met gecombineerde P-gp- en krachtige CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van Orgovyx met gecombineerde P-gp- en krachtige cytochroom-P450-(CYP) 3A-inductoren wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening vereist is, moet de dosis Orgovyx worden verhoogd naar 240 mg eenmaal daags. Na stopzetting van de gecombineerde P-gp- en krachtige CYP3A-inductor moet de aanbevolen eenmaaldaagse dosis van 120 mg Orgovyx worden hervat (zie rubriek 4.5).

Overgeslagen doses

Als er een dosis is overgeslagen, moet Orgovyx worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Als de dosis langer dan 12 uur geleden is overgeslagen, mag de overgeslagen dosis niet worden ingenomen en moet het vaste doseringsschema de volgende dag worden hervat.

Als de behandeling met Orgovyx langer dan 7 dagen wordt onderbroken, moet Orgovyx opnieuw worden gestart met een oplaaddosis van 360 mg op de eerste dag, gevolgd door een dosis van 120 mg eenmaal daags.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Orgovyx bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar voor de indicatie van de behandeling van gevorderde hormoongevoelige prostaatkanker.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Orgovyx kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Tabletten moeten naar behoefte met wat vocht worden ingenomen en in hun geheel worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effect op verlenging van het QT/QTc-interval

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), moeten artsen voordat ze met Orgovyx beginnen de verhouding beoordelen tussen voordelen en risico's, met inbegrip van de kans op *torsade de pointes*.

Een grondig QT/QTc-onderzoek toonde aan dat relugolix geen intrinsiek effect had op verlenging van het QTc-interval (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire aandoening

Cardiovasculaire aandoening zoals myocardinfarct en beroerte is in de medische literatuur gemeld bij patiënten met androgeendeprivatietherapie. Daarom moet rekening worden gehouden met alle cardiovasculaire risicofactoren.

Veranderingen in botdichtheid

Langdurige suppressie van testosteron bij mannen die een orchidectomie hebben ondergaan of die zijn behandeld met een GnRH-receptoragonist of GnRH-antagonist wordt in verband gebracht met een afgenomen botdichtheid. Afgenomen botdichtheid bij patiënten met bijkomende risicofactoren kan leiden tot osteoporose en een verhoogd risico op botfractuur.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een bekende of vermoedelijke leveraandoening zijn niet opgenomen in langdurige klinische onderzoeken met relugolix. Lichte, tijdelijke stijgingen van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) zijn waargenomen, maar gingen niet gepaard met een stijging van bilirubine en waren niet geassocieerd met klinische symptomen (zie rubriek 4.8). Controle van de leverfunctie bij patiënten met een bekende of vermoedelijke leverfunctiestoornis wordt tijdens de behandeling geadviseerd. De farmacokinetiek van relugolix bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is niet geëvalueerd (zie rubriek 5.2).

Ernstige nierfunctiestoornis

De blootstelling aan relugolix bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis kan maximaal tweevoudig verhoogd zijn (zie rubriek 5.2). Omdat een lagere dosis relugolix niet beschikbaar is, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bij toediening van een eenmaaldaagse dosis van 120 mg relugolix. De hoeveelheid relugolix die door hemodialyse wordt verwijderd, is onbekend.

Controle van prostaatspecifiek antigeen (PSA)

Het effect van Orgovyx dient te worden gecontroleerd middels klinische parameters en prostaatspecifiek-antigeenspiegels (PSA) in serum.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijkheid dat andere geneesmiddelen de blootstelling aan relugolix beïnvloeden

Klinische interactiestudies met P-gp-remmers (erytromycine en azitromycine) en gecombineerde P-gp- en sterke CYP3A4-inductoren (rifampicine) hebben uitgewezen dat de blootstelling aan relugolix in een klinisch relevante mate wordt beïnvloed. De effecten van gelijktijdige toediening van relugolix en de daaruit voortvloeiende dosisaanbevelingen worden samengevat in Tabel 1. In deze lijst zijn ook het verwachte effect en de aanbevelingen opgenomen voor andere geneesmiddelen die mogelijk interacties kunnen hebben.

P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van Orgovyx en orale P-gp-remmers wordt niet aanbevolen. Relugolix is een P-gp-substraat (zie rubriek 5.2).

Als gelijktijdige eenmaal- of tweemaaldaagse toediening met orale P-gp-remmers vereist is, moet Orgovyx eerst worden ingenomen en de orale P-gp-remmer 6 uur daarna, en moeten patiënten vaker op bijwerkingen worden gecontroleerd. Behandeling met Orgovyx kan ook maximaal 2 weken worden onderbroken voor een korte behandelkuur met een P-gp-remmer (bijv. voor bepaalde macrolide-antibiotica). Indien behandeling met Orgovyx langer dan 7 dagen is onderbroken, hervat u de toediening van Orgovyx met een oplaaddosis van 360 mg op de eerste dag, gevolgd door 120 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

Gecombineerde P-gp- en krachtige CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van Orgovyx met gecombineerde P-gp- en krachtige CYP3A-inductoren wordt niet aanbevolen.

Als gelijktijdige toediening vereist is, moet de Orgovyx-dosis worden verhoogd (zie rubriek 4.2). Na stopzetting van de gecombineerde P-gp- en krachtige CYP3A-inductor moet de aanbevolen dosering van Orgovyx eenmaal daags worden hervat.

Andere geneesmiddelen

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van relugolix bij gelijktijdige toediening van relugolix en zuurremmende middelen.

Aangezien een androgeendeprivatiebehandeling het QT-interval kan verlengen, dient gelijktijdig gebruik van Orgovyx met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die *torsade de pointes* kunnen induceren, zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacin, antipsychotica enz., zorgvuldig te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Tabel 1. Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan relugolix (C_{max} , AUC_{0-inf}) en aanbevelingen

Doseringsschema van geneesmiddel waarmee interactie is	Doseringsschema van relugolix	Verandering in AUC_{0-inf} van relugolix	Verandering in C_{max} van relugolix	Aanbeveling
Orale P-gp-remmers				
erytromycine 500 mg QID, meervoudige doses (P-gp- en matige CYP3A4-remmer)	120 mg enkelvoudige dosis	3,5-voudig ↑	2,9-voudig ↑	Gelijktijdig gebruik van Orgovyx met erytromycine, azitromycine en andere orale P-gp-remmers wordt niet aanbevolen Indien gelijktijdig gebruik met eenmaal- of tweemaal-daagse orale P-gp-remmers vereist is (bijv. azitromycine), neem dan Orgovyx eerst in en houd een tussentijd met de P-gp-remmer van minstens 6 uur aan en controleer patiënten vaker op bijwerkingen.
azitromycine 500 mg enkelvoudige dosis (P-gp-remmer)	120 mg enkelvoudige dosis	*1,5-voudig ↑	*1,6-voudig ↑	
azitromycine 500 mg enkelvoudige dosis 6 uur na toediening van relugolix		1,4-voudig ↑	1,3-voudig ↑	
Andere P-gp-remmers zijn onder meer: <u>Anti-infectiva</u> azitromycine, erytromycine, claritromycine, gentamicine, tetracycline. <u>Antimycotica</u> ketoconazol, itraconazol.	Therapeutische dosis voor relugolix	Verwacht: ↑ Zie ook de resultaten van de klinische studie met erytromycine en azitromycine (hierboven).	Verwacht: ↑ Zie ook de resultaten van de klinische studie met erytromycine en azitromycine (hierboven).	

<u>Antihypertensiva</u> carvedilol, verapamil. <u>Antiarritmica</u> amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidine. <u>Anti-angineuze middelen</u> ranolazine <u>Immunosuppressiva</u> cyclosporine. <u>HIV- of HCV-proteaseremmers</u> ritonavir, telaprevir.				
Cyp3A4-remmers				
voriconazol 200 mg BID, meervoudige doses (sterke CYP3A4-remmer)	120 mg enkelvoudige dosis	12% ↑	18% ↓	Geen dosisaanpassingen aanbevolen voor gelijktijdige toediening van relugolix en CYP3A4-remmers die P-gp niet remmen
fluconazol 200 mg QD, meervoudige doses (matige CYP3A4-remmer)	40 mg enkelvoudige dosis	19% ↑	44% ↑	
atorvastatine 80 mg QD,	40 mg enkelvoudige	5% ↓	22% ↓	

meervoudige doses (zwakke CYP3A4-remmer)	dosis			
Gecombineerde P-gp- en sterke CYP3A4-inductoren				
rifampicine 600 mg QD, meervoudige doses	40 mg enkelvoudige dosis	55%↓	23%↓	Gelijktijdige toediening van Orgovyx met rifampicine en andere krachtige CYP3A4- en P-gp-inductoren wordt niet aanbevolen omdat dat de AUC en C_{max} van relugolix kan verlagen en derhalve de therapeutische effecten van Orgovyx kan verminderen. Als gelijktijdige toediening vereist is, wordt een hogere dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).
Gecombineerde P-gp- en sterke CYP3A4- inductoren zijn onder meer: <u>Androgeenreceptor- remmers</u> apalutamide. <u>Anticonvulsiva</u> carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital. <u>Anti-infectiva</u> rifampicine, rifabutine. <u>Geneeskrachtige kruiden</u>	Therapeutische dosis voor relugolix	Verwacht: ↓ Zie ook de resultaten van de klinische studie met erytromycine en azitromycine (hierboven).	Verwacht: ↓ Zie ook de resultaten van de klinische studie met erytromycine en azitromycine (hierboven).	

sint-janskruid <i>(Hypericum perforatum)</i> . <u>HIV- of HCV- proteaseremmers</u> ritonavir. <u>Non nucleoside reverse transcriptaseremmers</u> efavirenz.				
Combinatie met andere geneesmiddelen voor gevorderde hormoongevoelige prostaatkanker				
Abirateron (geen remmer/inductor van CYP3A4 en/of P- gp)	Therapeutische dosis voor relugolix	Verwacht: ↔	Verwacht: ↔	Abirateron en docetaxel zijn geen bekende remmers/inductoren van enzymen en transporters die betrokken zijn bij de metabolisering en het transport van relugolix.
Docetaxel (geen remmer/inductor van CYP3A4 en/of P- gp)	Therapeutische dosis voor relugolix	Verwacht: ↔	Verwacht: ↔	Er wordt geen klinisch relevante interactie verwacht en aanpassing van de dosis van Orgovyx is niet nodig.
Darolutamide (zwakke inductor van CYP3A4)	Therapeutische dosis voor relugolix	Verwacht: ↔	Verwacht: ↔	Darolutamide is een zwakke inductor van CYP3A4. De mogelijke verlaging van de blootstelling is naar verwachting echter niet klinisch relevant. De dosis Orgovyx hoeft niet te worden aangepast.

Enzalutamide (sterke CYP3A4-inductor en P-gp remmer)	Therapeutische dosis voor relugolix	Verwacht: ↔	Verwacht: ↔	Enzalutamide kan de blootstelling aan relugolix verlagen (CYP3A4-inducering) en/of verhogen (P-gp-remming). Beperkte gegevens (n=20) uit een fase 3-studie bij mannen die 266 dagen lang gelijktijdig 120 mg relugolix en 80 tot 160 mg enzalutamide kregen, wijzen erop dat de dalconcentraties van relugolix in het plasma niet klinisch relevant veranderden als enzalutamide aan de monotherapie met relugolix werd toegevoegd. Daarom zijn er bij gelijktijdige toediening van relugolix en enzalutamide geen dosisaanpassingen nodig.
Apalutamide (P-gp- en sterke CYP3A4-inductor)	Therapeutische dosis voor relugolix	Verwacht: ↓	Verwacht: ↓	Gelijktijdige toediening van Orgovyx en apalutamide wordt niet aanbevolen omdat apalutamide een gecombineerde P-gp- en sterke CYP3A4-inductor is. In een klinische studie hadden

				Orgovyx 120 mg QD (zonder apalutamide) en Orgovyx 240 mg QD (met apalutamide 240 mg QD) vergelijkbare C_{dal}-waarden tot gevolg. Als gelijktijdige toediening van Orgovyx en apalutamide vereist is, wordt een hogere dosis Orgovyx aanbevolen (zie rubriek 4.2).
--	--	--	--	--

Afkortingen: **QD**: eenmaal per dag. **BID**: tweemaal per dag. **QID**: viermaal per dag. **HIV**: humaan immunodeficiëntievirus. **HCV**: hepatitis C-virus.

* Na gelijktijdige toediening van azitromycine en relugolix werden in de eerste 3 uur na de dosering in de mediane concentratie-tijdcurves tot 5 maal hogere blootstellingen aan relugolix waargenomen. Na een dosisscheiding van 6 uur was de blootstelling aan relugolix in de mediane concentratie-tijdcurves in de eerste 3 uur na de dosering maximaal 1,6 maal hoger.

Mogelijkheid dat relugolix de blootstelling aan andere geneesmiddelen beïnvloedt

Relugolix is een zwakke inductor van CYP3A-gemedieerd metabolisme en een remmer van BCRP en P-gp *in vitro*. Het effect van gelijktijdige toediening van relugolix op de blootstelling aan midazolam, rosuvastatine en dabigatran en de daaruit voortvloeiende dosisaanbevelingen worden samengevat in Tabel 2. In deze lijst zijn ook de verwachte potentiële effecten opgenomen van interacties tussen relugolix en andere geneesmiddelen.

In vitro-onderzoeken

Cytochroom-P450 (CYP)-enzymen: relugolix is in klinisch relevante plasmaconcentraties noch een remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4, noch een inductor van CYP1A2 of CYP2B6.

Transportersystemen: relugolix is in klinisch relevante plasmaconcentraties geen remmer van OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K of BSEP.

Tabel 2. Effect van relugolix op de blootstelling (C_{max}, AUC_{0-inf}) van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen en aanbeveling

Doseringsschema van relugolix	Doserings-schema van het genees-middel	Verandering in AUC_{0-inf} van het genees-middel	Verandering in C_{max} van het genees-middel	Aanbeveling
CYP3A-substraten				
120 mg QD, meerdere doses	Midazolam 5 mg, enkelvoudige dosis (gevoelig CYP3A-substraat)	22% ↓	14% ↓	Geen dosisaanpassing van midazolam en andere CYP3A-substraten vereist. Er worden geen klinisch significante interacties met andere CYP3A-substraten dan midazolam verwacht. Als het therapeutische effect minder wordt, mogen geneesmiddelen (zoals statinen) worden getitreerd tot het gewenste therapeutische effect bereikt is.
BCRP-substraten				
120 mg QD, meerdere doses	Rosuvastatine 10 mg, enkelvoudige dosis (gevoelig BCRP- en OATP1B1-substraat)	27% ↓	34% ↓	De verminderde blootstelling aan rosuvastatine wordt niet klinisch relevant geacht; maar rosuvastatine mag worden getitreerd tot het gewenste therapeutische effect bereikt is. Het effect van relugolix op andere BCRP-substraten is niet onderzocht en het is niet bekend wat de relevantie is voor andere BCRP-substraten.
P-gp substraten				

120 mg, enkelvoudige dosis	Dabigatran exetilaat 150 mg enkelvoudige dosis (P-gp-substraat)	17% ↑	18% ↑	De verhoogde blootstelling aan dabigatran wordt niet klinisch relevant geacht. Daarom worden er geen klinisch relevante effecten verwacht van een 120 mg dosis relugolix op andere P-gp-substraten. Aangezien de oplaaddosis van 360 mg relugolix niet is onderzocht, wordt dosisscheiding van andere P-gp-substraten geadviseerd.
----------------------------	---	-------	-------	---

Combinatie met andere geneesmiddelen voor gevorderde hormoongevoelige prostaatcanker

Therapeutische dosis Orgovyx	Abirateron (CYP3A4-substraat)	Verwacht: ↔	Verwacht: ↔	Er worden geen klinisch significante veranderingen in de blootstelling verwacht en dosisaanpassingen van abirateron, enzalutamide, apalutamide, darolutamide of docetaxel zijn niet nodig bij gelijktijdige toediening met relugolix.
Therapeutische dosis Orgovyx	Docetaxel (CYP3A4-substraat)	Verwacht: ↔	Verwacht: ↔	
Therapeutische dosis Orgovyx	Darolutamide (CYP3A-, P-gp- en BCRP-substraat)	Verwacht: ↔	Verwacht: ↔	
Therapeutische dosis Orgovyx	Enzalutamide (CYP2C8- en CYP3A4-substraat)	Verwacht: ↔	Verwacht: ↔	
Therapeutische dosis Orgovyx	Apalutamide (CYP2C8- en CYP3A4-substraat)	Verwacht: ↔	Verwacht: ↔	

Afkorting: QD: eenmaal daags

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Het mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger kunnen zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.1).

Anticonceptie

Het is niet bekend of relugolix of zijn metabolieten in sperma aanwezig zijn. Afgaande op bevindingen bij dieren en het werkingsmechanisme moet een patiënt, wanneer deze geslachtsgemeenschap heeft met een vrouw die zwanger kan worden, tijdens de behandeling en gedurende 2 weken na de laatste dosis Orgovyx effectieve anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van relugolix bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is gebleken dat blootstelling aan relugolix vroeg tijdens de zwangerschap het risico op vroegtijdig zwangerschapsverlies kan vergroten (zie rubriek 5.3). Afgaande op de farmacologische effecten kan een ongewenst effect op de zwangerschap niet worden uitgesloten.

Borstvoeding

Resultaten uit niet-klinische onderzoeken duiden erop dat relugolix wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van relugolix of zijn metabolieten in moedermelk of zijn effect op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Een effect op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

Afgaande op bevindingen bij dieren en het werkingsmechanisme kan Orgovyx de vruchtbaarheid schaden van mannen met het vermogen tot voortplanting (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Orgovyx heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en duizeligheid zijn zeer vaak (vermoeidheid) en vaak (duizeligheid) voorkomende bijwerkingen die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens therapie met relugolix werden waargenomen, zijn fysiologische effecten van testosteronsuppressie, waaronder opvliegers (54%), skeletspierstelselpijn (30%) en vermoeidheid (26%). Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn diarree en constipatie (elk 12%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in tabel 3 zijn onderverdeeld op basis van frequentie en systeem/orgaanklasse. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen van geneesmiddelen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3. Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken en in de postmarketingfase

Bloed- en lymfestselselaandoeningen	
Vaak	Anemie
Endocriene aandoeningen	
Vaak	Gynaecomastie
Psychische stoornissen	
Vaak	Insomnia
	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid
	Hoofdpijn
Hartaandoeningen	
Soms	Myocardinfarct
Onbekend	QT verlengd (zie de rubrieken 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Opvlieger
Vaak	Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Diarree ^a

	Constipatie
Vaak	Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose
	Rash
Soms	Urticaria
	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn ^b
Soms	Osteoporose/osteopenie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Verminderd libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid ^c
Onderzoeken	
Vaak	Gewicht verhoogd
	Glucose verhoogd ^d
	Triglyceride verhoogd ^d
	Bloed cholesterol verhoogd ^e
Soms	Aspartaataminotransferase verhoogd
	Alanineaminotransferase verhoogd ^d

^a Omvat diarree en colitis

^b Omvat artralgie, rugpijn, pijn in extremiteit, skeletspierstelselpijn, myalgie, botpijn, nekpijn, artritis, skeletspierstijfheid, niet-cardiale pijn op de borst, spinale pijn en skeletspierongemak

^c Omvat vermoeidheid en asthenie

^d Verhogingen van graad 3/4 vastgesteld via monitoring met klinisch laboratoriumonderzoek (zie hieronder)

^e Er zijn geen verhogingen gemeld van cholesterol > graad 2

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Veranderingen in laboratoriumparameters

Veranderingen in laboratoriumwaarden die gedurende maximaal 1 jaar van behandeling in het fase 3-onderzoek (N = 622) werden waargenomen, lagen voor Orgovyx en een GnRH-agonist (leuproreline) die als actief vergelijkingsmiddel werd gebruikt in hetzelfde bereik. ALAT- en/of ASAT-concentraties > 3 x de bovengrens van normaal (ULN) werden, na behandeling met Orgovyx,

gemeld bij 1,4% van de patiënten die voorafgaand aan behandeling normale waarden hadden. Een stijging tot ALAT graad 3/4 werd waargenomen bij 0,3% van de patiënten en tot ASAT graad 3/4 bij 0% van de patiënten die werden behandeld met Orgovyx. Er waren geen voorvallen die verband hielden met verhoogd bilirubine.

De hemoglobineconcentratie daalde met 10 g/l gedurende een behandeling van maximaal 1 jaar. Na behandeling met Orgovyx werd een duidelijke daling van hemoglobine (≤ 105 g/l) waargenomen bij 4,8%, met dalingen tot graad 3/4 bij 0,5%. Glucose steeg tot graad 3/4 bij 2,9% en triglyceriden stegen tot graad 3/4 bij 2,0% van de geobserveerde patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend voor overdosering met Orgovyx. In geval van een overdosering moet Orgovyx worden stopgezet en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen tot de klinische toxiciteit is afgenomen of verdwenen, rekening houdend met de halfwaardetijd van 61,5 uur. Bijwerkingen in geval van een overdosering zijn nog niet waargenomen; verwacht wordt dat dergelijke reacties zullen lijken op de bijwerkingen die vermeld staan in rubriek 4.8. Het is niet bekend of relugolix door hemodialyse wordt verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie, andere hormoonantagonisten en gerelateerde middelen, ATC-code: L02BX04

Werkingsmechanisme

Relugolix is een non-peptide GnRH-receptorantagonist die competitief bindt aan GnRH-receptoren in de voorste hypofyse, en daarmee voorkomt dat eigen GnRH eraan bindt en aanzet geeft tot de afgifte van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH). Als gevolg daarvan neemt de aanmaak van testosteron in de testikels af. Bij mensen dalen de FSH- en LH-concentraties snel na aanvang van de behandeling met Orgovyx en worden testosteronconcentraties onderdrukt tot onder de fysiologische concentraties. Behandeling gaat niet gepaard met de aanvankelijke stijging van de FSH- en LH-concentraties en daarna van testosteron ("potentiële symptomatische opvlamming") die wordt

waargenomen bij aanvang van behandeling met een GnRH-analoog. Na stopzetting van de behandeling keren de concentraties van hypofyse- en geslachtshormonen weer terug tot fysiologische concentraties.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Orgovyx werden geëvalueerd in HERO, een gerandomiseerd, open-label onderzoek bij volwassen mannen met androgeengevoelige gevorderde prostaatkanker die ten minste 1 jaar androgeendeprivatietherapie nodig hadden en die niet in aanmerking kwamen voor een chirurgische of bestralingsbehandeling met een curatief doel. Geschikte patiënten hadden aanwijzingen voor een biochemisch (PSA) of klinisch recidief na een lokale primaire interventie met een curatief doel en kwamen niet in aanmerking voor reddende chirurgie, hadden onlangs gediagnosticeerde androgeengevoelige gemetastaseerde ziekte of hadden gevorderde gelokaliseerde ziekte die waarschijnlijk niet kon worden genezen door primaire interventie met chirurgie of bestraling. Om in aanmerking te komen, moesten patiënten een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performantiestatus hebben van 0 of 1. Patiënten met ziekteprogressie tijdens de behandelingsperiode werden aangemoedigd in het onderzoek te blijven en hebben mogelijk, indien geïndiceerd, radiotherapie op voorschrift van de onderzoeker gekregen. Als het PSA-gehalte steeg, mochten de patiënten tijdens het onderzoek enzalutamide krijgen na de bevestiging van PSA-progressie, of docetaxel.

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was het medische castratiepercentage, gedefinieerd als het bereiken en behouden van serumtestosteronsuppressie tot castratieniveau (< 50 ng/dl) op dag 29 gedurende 48 weken behandeling, en ook de non-inferioriteit van relugolix ten opzichte van leuproreline werd beoordeeld (zie tabel 4). Andere belangrijke secundaire eindpunten waren de castratiepercentages op dag 4 en 15, de castratiepercentages met testosteron < 20 ng/dl op dag 15 en het PSA-responspercentage op dag 15 (zie tabel 5).

In totaal werden 934 patiënten gerandomiseerd naar het krijgen van Orgovyx of leuproreline in een verhouding van 2:1 gedurende 48 weken:

- a) Orgovyx in een oplaaddosis van 360 mg op de eerste dag, gevolgd door dagelijkse doses van 120 mg oraal.
- b) Een subcutane injectie met 22,5 mg leuproreline (of 11,25 mg in Japan, Taiwan en China) om de 3 maanden.

De patiënten ($N = 930$) in beide behandelingsgroepen hadden een mediane leeftijd van 71 jaar (bereik van 47 tot 97 jaar). De etnische/raciale verdeling was 68% blank, 21% Aziatisch, 4,9% zwart en 5% overig. Het ziektestadium was als volgt verdeeld: 32% gemetastaseerd (M1), 31% lokaal gevorderd (T3/4 NX M0 of een T N1 M0), 28% gelokaliseerd (T1 of T2 N0 M0) en 10% niet classificeerbaar.

De primaire resultaten voor de werkzaamheid van Orgovyx ten opzichte van leuproreline voor het bereiken en behouden van serumtestosteron op castratieniveau ($T < 50$ ng/dl) worden getoond in tabel 4 en afbeelding 1. De testosteronspiegel bij *baseline* en het tijdsverloop van testosteronsuppressie door Orgovyx en leuproreline tijdens de behandelingsperiode van 48 weken worden getoond in afbeelding 2.

Tabel 4. Medische castratiepercentages (testosteronconcentraties < 50 ng/dl) vanaf week 5 dag 1 (dag 29) t/m week 49 dag 1 (dag 337) in HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuproreline 22,5 of 11,25 mg^a
Aantal behandeld	622 ^b	308 ^b
Percentage responders (95%-BI) ^c	96,7% (94,9%, 97,9%)	88,8% (84,6%, 91,8%)
Vershil t.o.v. leuproreline (95%-BI)	7,9% (4,1%, 11,8%) ^d p-waarde < 0,0001	

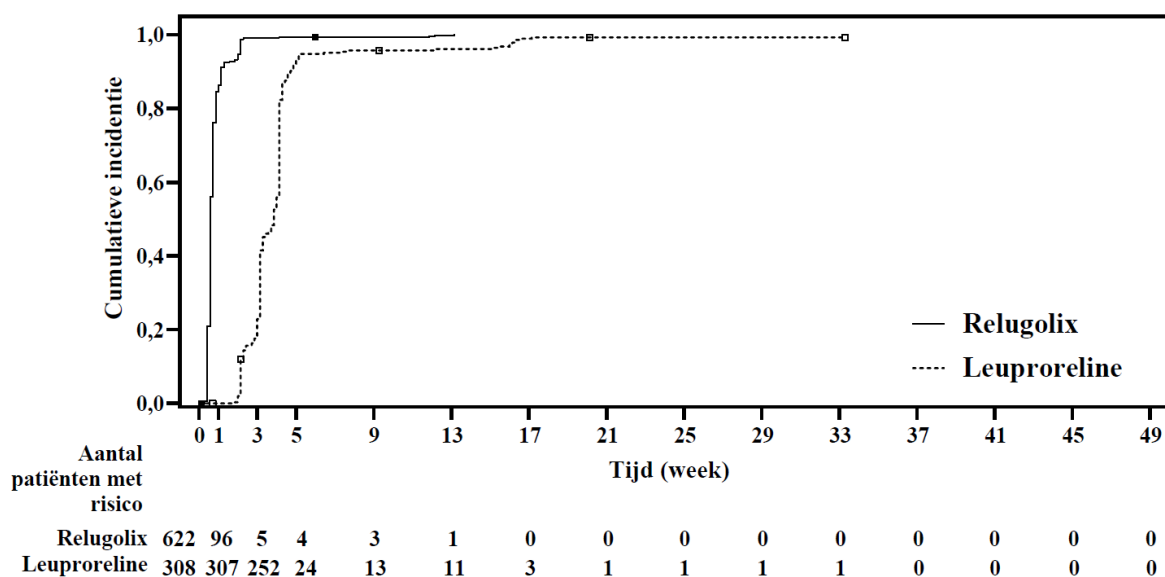
^a 22,5 mg gedoseerd in Europa en Noord-Amerika; 11,25 mg gedoseerd in Azië. Het castratiepercentage van de subgroep van patiënten die 22,5 mg leuproreline (n = 264) kregen, was 88,0% (95%-BI: 83,4%, 91,4%).

^b Twee patiënten in elke groep kregen de onderzoeksbehandeling niet en werden niet geïncludeerd.

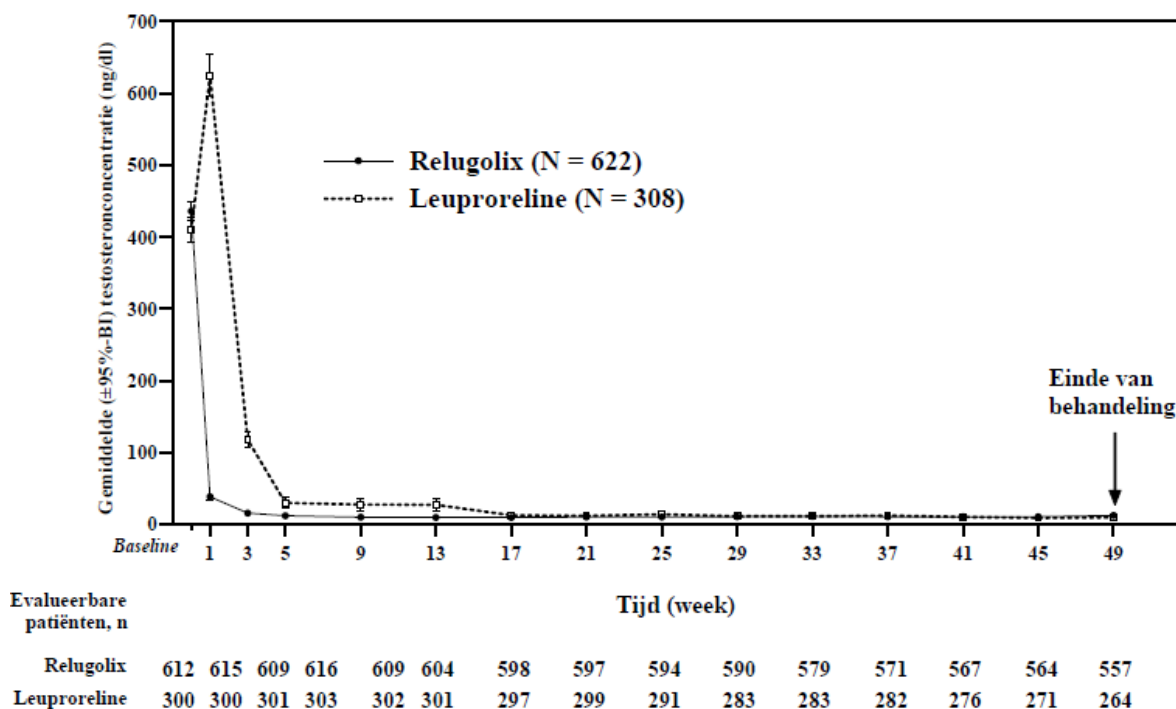
^c Kaplan-Meier-schattingen binnen groep.

^d Non-inferioriteit was getest met een marge van -10%.

Afbeelding 1: Cumulatieve incidentie van testosteronconcentraties < 50 ng/dl in HERO



Afbeelding 2: Testosteronconcentraties vanaf baseline tot week 49 (gemiddelde en 95%-BI) in HERO



Een samenvatting van de resultaten van de belangrijke secundaire eindpunten wordt getoond in tabel 5.

Tabel 5. Samenvatting van belangrijke secundaire eindpunten

Secundair eindpunt	Orgovyx (N = 622)	Leuproreline (N = 308)	p-waarde
Cumulatieve waarschijnlijkheid van testosteronsuppressie tot < 50 ng/dl vóór dosering op dag 4	56,0	0,0	< 0,0001
Cumulatieve waarschijnlijkheid van testosteronsuppressie tot < 50 ng/dl vóór dosering op dag 15	98,7	12,1	< 0,0001
Aandeel patiënten met PSA-respons op dag 15, gevolgd door bevestiging op dag 29	79,4	19,8	< 0,0001
Cumulatieve waarschijnlijkheid van testosteronsuppressie tot < 20 ng/dl vóór dosering op dag 15	78,4	1,0	< 0,0001

Afkortingen: PSA = prostaatspecifiek antigeen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Orgovyx in alle subgroepen van pediatrische patiënten met gevorderde hormoongevoelige prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van een enkelvoudige oplaaddosis van 360 mg was het gemiddelde ($\pm$ standaarddeviatie [$\pm$ SD]) van de AUC_{0-24} en C_{max} voor relugolix respectievelijk 985 ($\pm$ 742) ng.uur/ml en 215 ($\pm$ 184) ng/ml. Na toediening van een dosis van 120 mg eenmaal daags was het gemiddelde ($\pm$ SD), C_{max} , C_{gem} (gemiddelde plasmaconcentratie tijdens het 24 uur durende doseringsinterval) en C_{dal} voor relugolix bij *steady state* respectievelijk 70 ($\pm$ 65) ng/ml, 17,0 ($\pm$ 7) ng/ml en 10,7 ($\pm$ 4) ng/ml.

De accumulatie van blootstelling aan relugolix bij eenmaaldaagse toediening van een dosis van 120 mg relugolix is ongeveer tweevoudig. Na eenmaaldaagse toediening van relugolix na een oplaaddosis van 360 mg op de eerste dag van de toediening wordt de *steady state* van relugolix bereikt op dag 7.

Absorptie

De absorptie van relugolix na orale toediening wordt hoofdzakelijk gemedieerd door intestinale P-gp, waarvoor relugolix een substraat is. Relugolix wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en bereikt 0,5 uur na de dosis een kwantificeerbare concentratie, gevolgd door een of meer opvolgende absorptiepieken. De mediane tijd (bereik) tot C_{max} (t_{max}) van relugolix is 2,25 uur (0,5 tot 5,0 uur). De absolute biologische beschikbaarheid van relugolix is 11,6%.

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 120 mg relugolix na consumptie van een vetrijke, calorierijke maaltijd (ongeveer 800 tot 1.000 calorieën met respectievelijk 500, 220 en 124 uit vet, koolhydraat en eiwit) waren de $AUC_{0-\infty}$ en de C_{max} met respectievelijk 19% en 21% gedaald. De afname van blootstelling aan relugolix bij voedsel wordt niet als klinisch betekenisvol gezien en daarom kan Orgovyx worden toegediend zonder rekening te houden met voedsel (zie rubriek 4.2).

Distributie

Relugolix wordt voor 68 tot 71% gebonden aan plasma-eiwitten, hoofdzakelijk aan albumine en in mindere mate aan α_1 -zuur glycoproteïne. De gemiddelde bloed-plasmaverhouding is 0,78. Op basis van het schijnbare distributievolume (V_z) wordt relugolix uitgebreid naar de weefsels gedistribueerd. Het geschatte distributievolume bij *steady state* (V_{ss}) is 3.900 l.

Biotransformatie

In vitro-onderzoeken duiden erop dat de primaire CYP-enzymen die bijdragen aan het algehele hepatische oxidatieve metabolisme van relugolix bestonden uit CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) waarbij de oxidatieve metabolieten, metaboliet-A en metaboliet-B, werden gevormd door respectievelijk CYP3A4/5 en CYP2C8.

Eliminatie

Na absorptie wordt ongeveer 19% van relugolix geëlimineerd als ongewijzigde werkzame stof in de urine en ongeveer 80% wordt geëlimineerd middels meerdere metabole routes voor biotransformatie, waaronder CYP3A en CYP2C8 en meerdere andere kleine metabole routes, met een kleine bijdrage van afscheiding door de gal van ongewijzigd geneesmiddel en/of van metabolieten. Ongeveer 38% van de toegediende dosis wordt als metabolieten (naast metaboliet-C) uitgescheiden in de feces en urine. Metaboliet-C, die wordt gevormd door darmmicroflora, is de primaire metaboliet in feces (51%) en geeft verder het niet-geabsorbeerde geneesmiddel aan.

Lineariteit/non-lineariteit

Relugolix wordt bij doses lager dan ongeveer 80 mg in verband gebracht met meer dan dosisproportionele toenames in blootstelling, hetgeen overeenkomt met de dosisafhankelijke verzadiging van intestinale P-gp en de overeenkomstige afnemende bijdrage van intestinale P-gp-efflux aan de orale biologische beschikbaarheid van relugolix naarmate de dosis wordt verhoogd. Na verzadiging van intestinale P-gp wordt een groter deel van de absorptie van relugolix bepaald door passieve diffusie en neemt de blootstelling aan relugolix evenredig toe met de dosis binnen het dosisbereik van 80 tot 360 mg. De verzadiging van intestinale P-gp met hogere doses relugolix wordt aangetoond door de dosisgerelateerde toenames van de blootstelling aan relugolix die gepaard gaan met erytromycine, een krachtige P-gp-remmer (en matige CYP3A-remmer), waarbij de toename van de blootstelling minder was bij een dosis van 120 mg vergeleken met lagere doses relugolix (20 of 40 mg) (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntengroepen

Populatie-PK- (PopPK) en PopPK/PD-analyses duiden erop dat er op basis van leeftijd, ras of etniciteit, lichaamsgrootte (lichaamsgewicht of *body-mass index*) of kankerstadium geen klinisch betekenisvolle verschillen in blootstelling aan relugolix of testosteronconcentraties zijn.

Nierfunctiestoornis

Op basis van de specifieke onderzoeken naar nierfunctiestoornissen met 40 mg relugolix, nam de blootstelling aan relugolix (AUC_{0-t}) 1,5-voudig toe bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis en maximaal 2,0-voudig bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie. De toename bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis wordt niet als klinisch betekenisvol gezien. Wat betreft patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden bij eenmaaldaagse toediening van een dosis van 120 mg relugolix (zie rubriek 4.4).

Het effect van terminale nierziekte met of zonder hemodialyse op de farmacokinetiek van relugolix is niet geëvalueerd. De hoeveelheid relugolix die door hemodialyse wordt verwijderd, is onbekend.

Leverfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg relugolix aan patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis was de totale blootstelling aan relugolix ($AUC_{0-\infty}$) vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie respectievelijk gedaald met 31% of vergelijkbaar. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van relugolix bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis en gezonde controlepersonen was vergelijkbaar.

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is dosisaanpassing van Orgovyx niet nodig (zie rubriek 4.2). De effecten van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van relugolix zijn niet geëvalueerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel duiden niet op een speciaal risico voor mensen, anders dan de hieronder besproken risico's.

Bij *knock-in* mannetjesmuizen met humane GnRH-receptoren verminderde orale toediening van relugolix het gewicht van de prostaat en de zaadblaasjes bij doses van ≥ 3 mg/kg tweemaal daag gedurende 28 dagen. De effecten van relugolix waren reversibel, met uitzondering van het testikelgewicht, dat binnen 28 dagen na terugtrekking van het geneesmiddel niet volledig herstelde. Deze effecten bij *knock-in* mannetjesmuizen houden waarschijnlijk verband met de farmacodynamiek van relugolix; de relevantie van deze bevindingen voor de mens is echter onbekend. In een 39 weken durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij apen waren er geen significante effecten op de mannelijke voortplantingsorganen bij orale doses relugolix tot 50 mg/kg/dag (ongeveer 36 keer de blootstelling bij de mens in de aanbevolen dosering van 120 mg per dag op basis van AUC). Relugolix (doses van ≥ 1 mg/kg) onderdrukte de LH-concentratie bij gecastreerde mannelijke cynomolgusapen; het suppressieve effect van relugolix op LH en geslachtshormonen werd echter niet beoordeeld in het 39 weken durende toxiciteitsonderzoek bij ongeschonden apen. Daarom is de relevantie van het gebrek aan effect op de voortplantingsorganen bij ongeschonden mannetjesapen voor de mens onbekend.

Bij zwangere konijnen die gedurende de periode van de organogenese relugolix oraal kregen toegediend, trad spontane abortus en werd het verlies van het volledige nest waargenomen bij blootstellingsniveaus (AUC) die lager waren dan de niveaus die werden bereikt bij de aanbevolen dosering voor mensen van 120 mg/dag. Er werden geen effecten waargenomen op de embryofetale ontwikkeling bij ratten; relugolix heeft echter geen significante interactie met GnRH-receptoren bij die diersoort.

Bij zogende ratten die een enkelvoudige dosis van 30 mg/kg radioactief gelabelde relugolix op postpartumdag 14 kregen toegediend, waren relugolix en/of zijn metabolieten in melk aanwezig in concentraties die 2 uur na de dosis tot tienmaal hoger waren dan in plasma en die 48 uur na de dosis afnamen tot lage niveaus. Het grootste deel van de van relugolix afgeleide radioactiviteit in melk bestond uit ongewijzigde relugolix.

Uit Environmental Risk Assessment-onderzoeken is gebleken dat relugolix een risico kan vormen voor het aquatisch compartiment (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

Natriumzetmeelglycolaat (E468)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Magnesiumstearaat (E572)

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Carnaubawas (E903)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Orgovyx filmomhulde tabletten worden geleverd in een fles. Elke fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) bevat 30 filmomhulde tabletten en een droogmiddel en is afgesloten met een kindveilige inductieverzegelde polypropyleen (PP) dop.

Verpakkingsgrootten à 30 en 90 (3 flesjes à 30) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1642/001

EU/1/22/1642/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orgovyx 120 mg filmomhulde tabletten
relugolix

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 120 mg relugolix

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten
90 (3 flesjes à 30) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/22/1642/001 30 filmomhulde tabletten

EU/1/22/1642/002 90 filmomhulde tabletten (3 flesjes à 30)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

orgovyx

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orgovyx 120 mg filmomhulde tabletten

relugolix

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 120 mg relugolix

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van
NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide
afvalstoffen (indien van toepassing)**

**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de
handel brengen**

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/22/1642/001 30 filmomhulde tabletten

EU/1/22/1642/002 90 filmomhulde tabletten (3 flesjes à 30)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Orgovyx 120 mg filmomhulde tabletten

relugolix

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Orgovyx en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Orgovyx en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Orgovyx bevat de werkzame stof relugolix. Het middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde prostaatkanker die reageren op hormoontherapie.

Relugolix blokkeert een stap in het proces waardoor teelballen testosteron (het mannelijke geslachtshormoon) gaan aanmaken. Testosteron kan de groei van prostaatkanker stimuleren. Door dit te verlagen naar een erg laag niveau, voorkomt relugolix dat prostaatkankercellen groeien en zich delen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als een of meer van het volgende op u van toepassing is:

- Aandoeningen aan het hart en de bloedsomloop, zoals hartritmestoornissen (aritmie). Het risico op hartritmestoornissen kan groter zijn tijdens het gebruik van Orgovyx. Tijdens de behandeling met Orgovyx kan uw arts uw lichaamssouten (elektrolyten) en de elektrische activiteit van uw hart controleren.
- Vertel het uw arts meteen als u klachten krijgt als duizeligheid, flauwvallen, het gevoel dat uw hart bonst of sneller klopt (hartkloppingen) of pijn op de borst. Dit kunnen klachten zijn van ernstige hartritmestoornissen.
- Leverziekte. Mogelijk moet de leverfunctie worden gecontroleerd. Gebruik van Orgovyx is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverziekte.
- Nierziekte.
- Osteoporose of een andere ziekte die de stevigheid van uw botten aantast. Een lager testosterongehalte kan leiden tot dunner botten.
- Controle van uw ziekte met een bloedtest op prostaatspecifiek antigeen (PSA).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Orgovyx niet bestemd voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Orgovyx nog andere geneesmiddelen in, waaronder vrij verkrijgbare geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Orgovyx kan de werking verstoren van sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hartritmestoornissen (bijv. kinidine, procainamide, amiodaron en sotalol) of kan het risico op hartritmestoornissen verhogen bij gebruik met bepaalde andere geneesmiddelen (bijv. methadon [gebruikt voor pijnbestrijding en helpt bij de ontgiftiging bij een drugsverslaving], moxifloxacin [een antibioticum], antipsychotica die worden gebruikt voor ernstige psychische aandoeningen).

Andere geneesmiddelen kunnen de opname van riluzole verstoren. Dat kan leiden tot een hoger gehalte in het bloed waardoor de bijwerkingen kunnen toenemen, of tot een lager gehalte in het bloed

waardoor Orgovyx minder goed werkt. Voorbeelden van geneesmiddelen die de werking van Orgovyx kunnen verstoren:

- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **epilepsie** (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **bacteriële infecties** (bijv. rifampicine, azitromycine, erytromycine, claritromycine, gentamicine, tetracycline).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **schimmelinfecties** (bijv. ketoconazol, itraconazol).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **prostaatkanker** (bijv. apalutamide).
- Kruidenmiddelen die **sint-janskruid** bevatten (*Hypericum perforatum*).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **hoge bloeddruk** (bijv. carvedilol, verapamil).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **hartritme stoornissen** (bijv. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidine).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **angina pectoris** (bijv. ranolazine).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt als **immunosuppressiva** (afweeronderdrukkers) (bijv. ciclosporine).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **hiv-infecties** (bijv. ritonavir [of ritonavir-bevatten combinaties], efavirenz).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **hepatitis C** (bijv. telaprevir).

Uw arts kan daarom uw geneesmiddelen veranderen, het tijdstip veranderen waarop u bepaalde geneesmiddelen neemt, de dosis van de geneesmiddelen veranderen of de dosis Orgovyx verhogen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Orgovyx is bedoeld voor gebruik door mannen met prostaatkanker. Dit geneesmiddel kan mogelijk een effect hebben op de vruchtbaarheid bij mannen.

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor vrouwen die zwanger kunnen worden. Het wordt niet gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, denken zwanger te zijn of borstvoeding geven.

- Informatie voor mannen:
 - Als u seks heeft met een vrouw die zwanger kan worden, gebruik dan een condoom en een ander effectief voorbehoedsmiddel dat uw partner gebruikt zolang u met dit middel wordt behandeld en nog 2 weken na de behandeling, om een zwangerschap te voorkomen.
 - Als u seks heeft met een zwangere vrouw, gebruik dan een condoom om het ongeboren kind te beschermen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Vermoeidheid en duizeligheid zijn bijwerkingen die zeer vaak (vermoeidheid) en vaak (duizeligheid) voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen van invloed zijn op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Deze bijwerkingen kunnen het gevolg zijn van de behandeling of van effecten die komen door uw ziekte.

Orgovyx bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

- drie tabletten op de eerste dag van de behandeling.
- daarna één tablet per dag, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.

Uw arts kan uw dosis aanpassen als dat nodig is.

In zijn geheel doorslikken. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Neem ze in met wat vloeistof.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Er zijn geen meldingen geweest van ernstige schadelijke effecten door het tegelijkertijd innemen van meerdere doses van dit geneesmiddel. Als u te veel Orgovyx-tabletten heeft ingenomen of als u ontdekt dat een kind er een paar heeft ingenomen, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts. Neem het geneesmiddel mee om dit aan de arts te laten zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u zich binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname herinnert dat u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u eraan denkt en neem de volgende tabletten de volgende dag weer zoals gebruikelijk in. Neem de dosis niet als u deze langer dan 12 uur geleden heeft overgeslagen. Neem de volgende dosis de volgende dag zoals gebruikelijk weer in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Neem eerst contact op met uw arts als u wilt stoppen met het innemen van dit middel. Uw arts zal uitleggen wat de effecten zijn van het stoppen van de behandeling en andere mogelijkheden met u bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u last krijgt van het volgende:

- snelle zwelling van uw gezicht, mond, lippen, tong, keel, buik of armen en benen (angio-oedeem) (soms: komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers).

De volgende bijwerkingen van Orgovyx zijn gemeld en worden hieronder opgesomd op basis van de frequentie waarin ze voorkomen.

Zeerv vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- opvliegers
- diarree
- verstopping (constipatie)
- spier- en gewrichtspijn
- vermoeidheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- borstvergroting bij mannen (gynaecomastie)
- slapeloosheid
- depressie
- duizeligheid
- hoofdpijn
- hoge bloeddruk
- maag van streek met misselijkheid
- verhoogde zweetproductie
- uitslag
- minder zin in seks
- toegenomen gewicht
- verhoogd gehalte aan suiker in het bloed
- verhoogd gehalte aan vet (triglyceride) in het bloed
- verhoogd gehalte aan cholesterol in het bloed

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- dunner worden van de botten (osteoporose)
- meer leverenzymen

- galbulten (urticaria)
- hartaanval

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- veranderingen in het hartfilmpje (elektrocardiogram) (QT-verlenging)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en op het etiket op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is relugolix.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), natriumzetmeelglycolaat (E468), hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearaat (E572), hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), carnaubawas (E903).

Zie “Orgovyx bevat natrium” in rubriek 2 voor meer informatie.

Hoe ziet Orgovyx eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Orgovyx filmomhulde tabletten zijn lichtrode, amandelvormige, filmomhulde tabletten (11 mm [lengte] × 8 mm [breedte]) met “R” aan de ene kant en “120” aan de andere kant. Orgovyx is beschikbaar in een kunststof witte fles met 30 filmomhulde tabletten in verpakkingsgrootten van 30 filmomhulde tabletten en 90 filmomhulde tabletten (3 flessen à 30 filmomhulde tabletten). Elke fles bevat ook een droogmiddel om uw geneesmiddel droog te houden (tegen vocht te beschermen); haal het droogmiddel niet uit de fles. Elke fles is afgesloten met een inductieverzegelde, kindveilige dop.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanje

Fabrikant

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.