

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orgovyx 120 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 120 mg relugoliks.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lyserød, mandelformet, filmdrasjert tablett (11 mm [lengde] × 8 mm [bredde]) med «R» på den ene siden og «120» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Orgovyx er indisert for behandling av voksne pasienter med fremskreden hormonsensitiv prostatakreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Orgovyx skal startes og overvåkes av spesialleger med erfaring innen medisinsk behandling av prostatakreft.

Dosering

Behandling med Orgovyx skal innledes med en startdose på 360 mg (tre tabletter) på den første dagen, etterfulgt av en dose på 120 mg (én tablett) som tas én gang daglig på omtrent samme tid hver dag.

Siden relugoliks ikke medfører en økning i testosteronkonsentrasjoner, er det ikke nødvendig å tilføye et anti-androgen for å forebygge konsentrasjonsøkninger i begynnelsen av behandlingen.

Doseendring for bruk med P-gp-hemmere

Samtidig administrasjon av Orgovyx med orale P-glykoprotein (P-gp)-hemmere anbefales ikke. Hvis samtidig administrasjon er nødvendig, skal Orgovyx tas først. Sørg for at det går minst 6 timer mellom doseringene (se pkt. 4.5). Behandling med Orgovyx kan avbrytes i opptil 2 uker dersom en kort behandlingsperiode med en P-gp-hemmer er nødvendig.

Doseendring for bruk med kombinert P-gp- og sterk CYP3A-induktor

Samtidig administrasjon av Orgovyx med kombinert P-gp- og sterk cytokrom P450 (CYP) 3A-induktor anbefales ikke. Hvis samtidig administrasjon er nødvendig, må dosen med Orgovyx økes til 240 mg én gang daglig. Etter seponering av kombinert P-gp- og sterk CYP3A-induktor må den anbefalte dosen på 120 mg Orgovyx én gang daglig gjenopptas (se pkt. 4.5).

Glemte doser

Hvis en dose glemmes, må Orgovyx tas så snart pasienten husker det. Hvis dosen glemmes i mer enn 12 timer, skal den glemte dosen ikke tas, og den vanlige doseringsplanen skal gjenopptas neste dag.

Hvis behandling med Orgovyx blir avbrutt i mer enn 7 dager, må Orgovyx startes på nytt med en startdose på 360 mg på den første dagen etterfulgt av en dose på 120 mg én gang daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det trengs ingen dosejustering for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må utøves hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Orgovyx hos barn og ungdom under 18 år ved indikasjonen behandling av fremskreden hormonsensitiv prostatakraft.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Orgovyx kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene bør tas med litt væske etter behov, og skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på forlengelse av QT/QTc-intervall

Androgen deprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet.

Hos pasienter med en historie med eller risikofaktorer for QT-forlengelse samt hos pasienter som samtidig får legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), bør legen vurdere nytte-risiko-forholdet, inkludert potensialet for torsades de pointes, før igangsetting av Orgovyx.

En grundig QT/QTc-studie viste at det ikke var noen indre effekt av relugoliks på forlengelsen av QTc-intervallet (se pkt. 4.8).

Hjerte- og karsykdom

Hjerte- og karsykdom slik som myokardinfarkt og slag har blitt rapportert i den medisinske litteraturen for pasienter som fikk androgen deprivasjonsterapi. Derfor bør alle risikofaktorer for hjerte- og karsykdom tas med i beregningen.

Endringer i bentetthet

Langvarig suppresjon av testosteron hos menn som har hatt orkiektomi eller som har blitt behandlet med en GnRH-reseptoragonist eller GnRH-antagonist, er forbundet med redusert bentetthet. Redusert bentetthet, hos pasienter med ytterligere risikofaktorer, kan føre til osteoporose og økt risiko for benfraktur.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med kjent eller mistenkt leversykdom har ikke blitt inkludert i langsiktige kliniske studier med relugoliks. Lette, forbigående økninger av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) har blitt observert, men var ikke ledsaget av en økning i bilirubin eller forbundet med kliniske symptomer (se pkt. 4.8). Overvåkning av leverfunksjon hos pasienter med kjent eller mistenkt leversykdom er tilrådelig under behandling. Farmakokinetikken til relugoliks hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt evaluert (se pkt. 5.2).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Eksposeringen for relugoliks hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan være økt med opptil 2 ganger (se pkt. 5.2). Siden en lavere dose med relugoliks ikke er tilgjengelig, må det utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved administrasjon av en 120 mg dose med relugoliks én gang daglig. Mengden relugoliks fjernet ved hemodialyse er ukjent.

Overvåkning av prostataspesifikt antigen (PSA)

Effekten av Orgovyx skal overvåkes via kliniske parametere og nivåer av prostataspesifikt antigen (PSA) i serum.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensial for andre legemidler til å påvirke eksponeringen for relugoliks

Kliniske interaksjonsstudier med P-gp-hemmere (erytromycin og azitromycin) og kombinerte P-gp- og sterke CYP3A4-induktorer (rifampicin) har vist seg å påvirke relugolikseksponering i klinisk relevant grad. Effekten av samtidig administrasjon på relugolikseksponering og assosierte doseringsanbefalinger er oppsummert i tabell 1. Denne listen inkluderer også forventet effekt og anbefalinger med andre potensielt interagerende legemidler.

P-gp-hemmere

Samtidig administrasjon av Orgovyx og orale P-gp-hemmere anbefales ikke. Relugoliks er et P-gp-substrat (se pkt. 5.2).

Hvis samtidig administrasjon med orale P-gp-hemmere én eller to ganger daglig er nødvendig, skal Orgovyx tas først og den orale P-gp-hemmeren tas 6 timer senere, og pasientene skal overvåkes hyppigere for bivirkninger. Alternativt kan behandling med Orgovyx avbrytes i opptil 2 uker for en kort behandlingsperiode med en P-gp-hemmer (f.eks. for visse makrolidantibiotika). Hvis behandling med Orgovyx avbrytes i mer enn 7 dager, skal administrasjon av Orgovyx gjenopptas med en startdose på 360 mg på den første dagen etterfulgt av 120 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

Kombinert P-gp- og sterk CYP3A-induktor

Samtidig administrasjon av Orgovyx med kombinert P-gp- og sterk CYP3A-induktor anbefales ikke.

Hvis samtidig administrasjon er nødvendig, skal Orgovyx-dosen økes (se pkt. 4.2). Etter seponering av den kombinerte P-gp- og sterke CYP3A-induktoren skal den anbefalte dosen Orgovyx gjenopptas én gang daglig.

Andre legemidler

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til relugoliks ved samtidig administrasjon av relugoliks med syrenedsettende legemidler.

Siden androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, må man nøye evaluere samtidig bruk av Orgovyx med legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet, eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, slik som klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika, metadon, moksifloksacin, antipsykotika osv. nøye evalueres (se pkt. 4.4).

Tabell 1. Effekt av samtidig administrerte legemidler på eksponering for relugoliks (C_{max} , AUC_{0-inf}) og anbefalinger

Doseregime interagerende legemidler	Doseregime relugoliks	Endring i relugoliks AUC_{0-inf}	Endring i relugoliks C_{max}	Anbefaling
Legemidler som er orale P-gp-hemmere				
erytromycin 500 mg én gang daglig, flere doser (P-gp- og moderat CYP3A4-hemmer)	120 mg enkeltdose	3,5 ganger ↑	2,9 ganger ↑	Samtidig bruk av Orgovyx med erytromycin, azitromycin og andre orale P-gp-hemmere anbefales ikke. Hvis samtidig bruk med en eller to ganger daglig orale P-gp-hemmere er nødvendig (f.eks. azitromycin), ta Orgovyx først, og separer doseringen med P-gp-hemmeren med minst 6 timer og overvåk pasientene oftere for bivirkninger.
azitromycin 500 mg enkeltdose (P-gp-hemmer)	120 mg enkeltdose	*1,5 ganger ↑	*1,6 ganger ↑	
azitromycin 500 mg enkeltdose 6 timer etter administrering av relugoliks (P-gp-hemmer)		1,4 ganger ↑	1,3 ganger ↑	

Andre legemidler som er P-gp-hemmere inkluderer (men er ikke begrenset til): <u>Antiinfektiva</u> azitromycin, erytromycin, klaritromycin, gentamicin, tetrasyklin. <u>Antimykotika</u> ketokonazol, itrakonazol. <u>Antihypertensiva</u> karvedilol, verapamil. <u>Antiarytmika</u> amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin. <u>Antianginale midler</u> ranolazin. <u>Immunsuppressiva</u> cyklosporin. <u>Hiv- eller HCV-proteasehemmere</u> ritonavir, telaprevir.	Terapeutisk dose for Orgovyx	Forventet: ↑ Se også kliniske studieresultater med erytromycin og azitromycin (ovenfor).	Forventet: ↑ Se også kliniske studieresultater med erytromycin og azitromycin (ovenfor).	
Legemidler som er CYP3A4-hemmere				
vorikonazol 200 mg to ganger daglig, flere doser (sterk CYP3A4-hemmer)	120 mg enkeltdose	12 % ↑	18 % ↓	Ingen doseendringer anbefalt for samtidig administrering av relugoliks og CYP3A4-hemmere uten P-gp-hemming
flukonazol 200 mg en gang daglig, flere doser (moderat CYP3A4-hemmer)	40 mg enkeltdose	19 % ↑	44 % ↑	

atorvastatin 80 mg én gang daglig, flere doser (svak CYP3A4- hemmer)	40 mg enkeltdose	5 %↓	22 %↓	
Legemidler som er kombinerte P-gp- og sterke CYP3A4-induktorer				
rifampicin 600 mg én gang daglig, flere doser	40 mg enkeltdose	55 %↓	23 %↓	Samtidig administrering av Orgovyx med rifampicin og andre sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer anbefales ikke, siden dette kan redusere AUC og C _{max} for relugoliks og dermed redusere de terapeutiske effektene av Orgovyx. En doseøkning er anbefalt hvis samtidig administrering er nødvendig (se pkt. 4.2).
Legemidler som er kombinerte P-gp- og sterke CYP3A4- induktorer inkluderer (men er ikke begrenset til): <u>Androgenreseptor- hemmer</u> apalutamid. <u>Antikonvulsiva</u> karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. <u>Antiinfektiva</u> rifampicin, rifabutin.	Terapeutisk dose for Orgovyx	Forventet: ↓ Se også kliniske studieresultate r med erytromycin og azitromycin (ovenfor).	Forventet: ↓ Se også kliniske studieresultate r med erytromycin og azitromycin (ovenfor).	

<u>Naturlegemidler</u> Johannesurt (Hypericum perforatum). <u>Hiv- eller HCV- proteasehemmere</u> ritonavir. <u>Ikke-nukleosid- reverstranskriptase</u> <u>-hemmere</u> efavirenz.				
Kombinasjon med andre legemidler for fremskreden hormonfølsom prostatakref				
Abirateron (ikke en hemmer/induktor av CYP3A4 og/eller P-gp)	Terapeutisk dose for Orgovyx	Forventet: ↔	Forventet: ↔	
Docetaxel (ikke en hemmer/induktor av CYP3A4 og/eller P-gp)	Terapeutisk dose for Orgovyx	Forventet: ↔	Forventet: ↔	
Darolutamid (svak induktor av CYP3A4)	Terapeutisk dose for Orgovyx	Forventet: ↔	Forventet: ↔	Darolutamid er en svak induktor av CYP3A4. Den potensielle reduksjonen i eksponering forventes imidlertid ikke å være klinisk signifikant. Ingen dosejustering av Orgovyx er nødvendig.
Enzalutamid	Terapeutisk dose for Orgovyx	Forventet: ↔	Forventet: ↔	Enzalutamid kan redusere (CYP3A4-induksjon) og/eller

(sterk CYP3A4-induktor og P-gp-hemmer)				øke (P-gp-hemming) relugoliks-eksponeringen. Basert på begrensede data (n = 20) hos menn som fikk en 120 mg dose relugoliks og 80 til 160 mg doser av enzalutamid samtidig i opptil 266 dager i fase 3-studien, ble ikke bunnkonsentrasjonene av relugoliks i plasma endret i klinisk signifikant grad når enzalutamid ble tilføyd til relugoliks monoterapi. Ingen doseendringer anbefales derfor ved samtidig administrasjon av relugoliks og enzalutamid.
Apalutamid (P-gp- og sterk CYP3A4-induktor)	Terapeutisk dose for Orgovyx	Forventet: ↓	Forventet: ↓	I en klinisk studie resulterte Orgovyx 120 QD (uten apalutamid) og Orgovyx 240 QD (med 240 QD apalutamid) i lignende C_{trough}-verdier. En doseøkning av Orgovyx anbefales hvis samtidig

				administrering av apalutamid er nødvendig (se pkt. 4.2).
--	--	--	--	--

Forkortelser: **QD**: én gang daglig, **BID**: to ganger daglig, **QID**: fire ganger daglig, **hiv**: humant immunsviktvirus, **HCV**: hepatitt C-virus.

*: Ved samtidig administrering av azitromycin og relugoliks ble opptil 5 ganger økninger i relugolikseksponering observert de første 3 timene etter dosering i median konsentrasjon-tidskurvene. Etter et doseseparasjonsvindu på 6 timer var økningen i relugolikseksponering i median konsentrasjon-tidskurvene maksimalt 1,6 ganger de første 3 timene etter dosering.

Potensial for relugoliks til å påvirke eksponeringen for andre legemidler.

Relugoliks er en svak induktor av CYP3A-mediert metabolisme og en hemmer av BCRP og P-gp *in vitro*. Effekten av samtidig administrasjon av relugoliks på eksponeringen av midazolam, rosuvastatin og dabigatran og assosierte doseringsanbefalinger er oppsummert i tabell 2. Denne listen inkluderer også forventet interaksjonseffekt av relugoliks på andre legemidler.

In vitro-studier

Cytokrom P450 (CYP)-enzymer: Relugoliks er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, eller CYP3A4, og heller ikke en induktor av CYP1A2 eller CYP2B6 ved klinisk relevante konsentrasjoner i plasma.

Transportsystemer: Relugoliks er ikke en hemmer av OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K eller BSEP ved klinisk relevante konsentrasjoner i plasma.

Tabell 2. Effekt av relugoliks på eksponering (C_{max} , AUC_{0-inf}) av samtidig administrerte legemidler og anbefalinger

Doseregime relugoliks	Doseregime for legemidlet	Endring i legemidlets AUC _{0-inf}	Endring i legemidlets C _{max}	Anbefaling
Legemidler som er CYP3A-substrater				
120 mg QD, flere doser	Midazolam 5 mg enkeltdose (følsomt CYP3A- substrat)	22 % ↓	14 % ↓	Ingen dosejustering av midazolam og andre CYP3A-substrater er nødvendig. Klinisk signifikante interaksjoner med andre CYP3A-substrater enn midazolam er ikke forventet. Hvis de terapeutiske effektene reduseres, kan legemidler (f.eks. statiner) titreres for å oppnå ønskede terapeutiske effekter
Legemidler som er BCRP-substrater				
120 mg QD, flere doser	Rosuvastatin 10 mg enkeltdose (følsomt BCRP- og OATP1B1- substrat)	27 % ↓	34 % ↓	Den reduserte rosuvastatineksponeringen anses ikke å være klinisk signifikant, men rosuvastatin kan titreres for å oppnå ønskede terapeutiske effekter. Effekten av relugoliks på andre BCRP-substrater er ikke evaluert og relevansen for andre BCRP-substrater er ikke kjent.
Legemidler som er P-gp-substrater				

120 mg enkeltdose	Dabigatraneksetilat 150 mg enkeltdose (P-gp-substrat)	17 % ↑	18 % ↑	Siden den økte dabigatraneksponeringen ikke anses å være klinisk signifikant, forventes ikke en 120 mg dose relugoliks å ha kliniske signifikante effekter på andre P-gp-substrater. Tatt i betraktning at den 360 mg startdosen av relugoliks ikke har blitt testet, anbefales en doseseparasjon av startdosen av relugoliks fra administrering av andre P-gp-substrater.
Kombinasjon med andre legemidler for fremskreden hormonfølsom prostatakref				
Terapeutisk dose for Orgovyx	Abirateron (CYP3A4-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	Ingen klinisk signifikante endringer i eksponering forventes og ingen dosejusteringer er nødvendig for abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid eller docetaxel ved samtidig administrering med relugoliks.
Terapeutisk dose for Orgovyx	Docetaxel (CYP3A-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	
Terapeutisk dose for Orgovyx	Darolutamid (CYP3A-, P-gp- og BCRP-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	
Terapeutisk dose for Orgovyx	Enzalutamid (CYP2C8- og CYP3A4-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	
Terapeutisk dose for Orgovyx	Apalutamid (CYP2C8- og CYP3A4-substrat)	Forventet: ↔	Forventet: ↔	

Forkortelser: QD: én gang daglig

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Legemidlet er ikke indisert for kvinner i fertil alder. Det skal ikke brukes hos kvinner som er eller kan være gravide eller som ammer (se pkt. 4.1).

Prevensjon

Det er ikke kjent om relugoliks eller dets metabolitter finnes i sæd. Basert på funn hos dyr og virkningsmekanismen må sikker prevensjon brukes under behandlingen og i 2 uker etter siste med dose Orgovyx dersom en pasient har samleie med en fertil kvinne.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av relugoliks hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist at eksponering for relugoliks tidlig i svangerskapet kan øke risikoen for spontanabort (se punkt 5.3). Basert på de farmakologiske effektene, kan en negativ effekt på graviditet ikke utelukkes.

Amming

Resultater fra prekliniske studier antyder at relugoliks skilles ut i morsmelk hos rotter (se punkt 5.3). Det foreligger ingen data om tilstedeværelse av relugoliks eller dets metabolitter i morsmelk hos mennesker eller dets effekt på spedbarn som ammes. En effekt på nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Fertilitet

Basert på funn hos dyr og virkningsmekanismen kan Orgovyx svekke fertiliteten hos menn (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Orgovyx har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og svimmelhet er svært vanlige (fatigue) og vanlige (svimmelhet) bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene under behandling med relugoliks er fysiologiske effekter av testosterosuppresjon, inkludert hetetokter (54 %), muskel- og skjelettsmerter (30 %) og fatigue (26 %). Andre svært vanlige bivirkninger inkluderer diaré og forstoppelse (12 % hver).

Bivirkningstabell

Bivirkningene oppført i tabell 2 er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensintervaller angis som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 3. Bivirkninger rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Anemi
Endokrine sykdommer	
Vanlige	Gynekomasti
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Insomni
	Depresjon
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet
	Hodepine
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Myokardinfarkt
Ikke kjent	Forlenget QT-tid (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hetetokter
Vanlige	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Diaré ^a
	Forstoppelse
Vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
	Utslett
Mindre vanlige	Urtikaria
	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Muskel- og skjelettsmerter ^b
Mindre vanlige	Osteoporose/osteopeni
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Redusert libido
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fatigue ^c
Undersøkelser	
Vanlige	Vektøkning
	Økt glukose ^d
	Økt triglyserid ^d
	Økt blodkolesterol ^e
Mindre vanlige	Økt aspartataminotransferase
	Økt alaninaminotransferase ^d

^a Inkluderer diaré og kolitt^b Inkluderer artralgi, ryggsmarter, smerter i ekstremitet, muskel- og skjelettsmerter, myalgi, bensmerter, nakkesmerter, artritt, muskel- og skjelettstivhet, ikke-kardiale brystmerter, rygggradsmarter og muskel- og skjelettubehag

^c Inkluderer tretthet og asteni

^d Grad 3/4-økninger identifisert gjennom overvåkning av kliniske laboratorietester (se nedenfor)

^e Det var ingen rapporterte kolesteroløkninger > grad 2

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Endringer i laboratorieparametre

Endringer i laboratorieverdier observert i opptil 1 år med behandling i fase 3-studien (N = 622) var i det samme området for Orgovyx og en GnRH-agonist (leuprorelin) brukt som aktiv komparator. ALAT- og/eller ASAT-konsentrasjoner > 3X øvre normalgrense (ULN) ble rapportert for 1,4 % av pasienter med normale verdier før behandling, etter behandling med Orgovyx. En økning til grad 3/4 ALAT ble observert hos 0,3 % av pasientene, og en økning til grad 3/4 ASAT ble observert hos 0 % av pasientene behandlet med Orgovyx. Ingen hendelser ble forbundet med økt bilirubin.

Hemoglobinkonsentrasjonen ble redusert med 10 g/l i løpet av opptil 1 år med behandling. En markant reduksjon i hemoglobin (≤ 105 g/l) ble observert hos 4,8 % etter behandling med Orgovyx, med reduksjoner til grad 3/4 hos 0,5 %. Glukose økte til grad 3/4 hos 2,9 %, og triglyserider økte til grad 3/4 hos 2,0 % av de observerte pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes intet kjent spesifikt antidot for overdosering med Orgovyx. Ved overdosering skal Orgovyx seponeres og generelle støttetiltak skal tas til enhver klinisk toksisitet er redusert eller fjernet, med hensyn til halveringstiden på 61,5 timer. Bivirkninger ved overdosering har ennå ikke blitt observert, men forventes å ligne på bivirkningene oppført i pkt 4.8. Det er ikke kjent om relugoliks fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, andre hormonantagonister og relaterte legemidler, ATC-kode: L02BX04

Virkningsmekanisme

Relugoliks er en ikke-peptid GnRH-reseptorantagonist som kompetitivt binder seg til GnRH-reseptorer i anterior hypofyse og forhindrer at nativt GnRH binder seg og signaliserer sekresjon av luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH). Følgelig reduseres produksjonen av testosteron fra testiklene. Hos mennesker reduseres FSH- og LH-konsentrasjonene raskt etter start av behandling med Orgovyx, og testosteronkonsentrasjonene undertrykkes til under fysiologiske konsentrasjoner. Behandlingen er ikke forbundet med de innledningsvise økningene i FSH- og LH-konsentrasjoner og senere testosteron («potensiell symptomatisk oppblussing») som observeres etter start av behandling med en GnRH-analog. Etter seponering av behandlingen går hypofyse- og gonadehormonkonsentrasjonene tilbake til fysiologiske konsentrasjoner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten til Orgovyx ble evaluert i HERO, en randomisert, åpen studie hos voksne menn med androgensensitiv fremskreden prostatakreft som krevde minst 1 år med androgen deprivasjonsterapi og som ikke var kandidater for kirurgi eller strålebehandling med kurativ hensikt. Kvalifiserte pasienter hadde enten bevis på biokjemisk (PSA) eller klinisk tilbakefall etter lokal primær intervensjon med kurativ hensikt og var ikke kandidater for bergingskirurgi, hadde nydiagnostisert androgensensitiv metastatisk sykdom, eller hadde fremskreden lokalisert sykdom som sannsynligvis ikke kunne kureres med primær intervensjon med enten kirurgi eller stråling. Kvalifiserte pasienter måtte ha en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-ytelsesstatus på 0 eller 1. Pasienter med sykdomsprogresjon under behandlingsperioden ble oppfordret til å bli værende i studien og, hvis indisert, fikk muligens strålebehandling som foreskrevet av utprøveren. Hvis PSA-nivåene økte, kunne pasientene få enzalutamid etter bekreftet PSA-progresjon eller docetaxsel i løpet av studien.

Målingen av det primære effektresultatet var medisinsk kastrasjonsrate definert som oppnåelse og opprettholdelse av serumtestosteronsuppresjon til kastrasjonsnivåer (< 50 ng/dl) innen dag 29 inntil 48 uker med behandling, og i tillegg ble ikke-inferioriteten til relugoliks sammenlignet med leuprorelin vurdert (se tabell 3). Andre viktige sekundære endepunkter inkluderte kastrasjonsrater på dag 4 og 15, kastrasjonsrater med testosteron < 20 ng/dl på dag 15 og PSA-responsrate på dag 15 (se tabell 4).

Totalt 934 pasienter ble randomisert til å få Orgovyx eller leuprorelin ved et 2:1-forhold i 48 uker:

- a) Orgovyx ved en startdose på 360 mg den første dagen etterfulgt av daglige doser på 120 mg oralt.
- b) Leuprorelin 22,5 mg injeksjon (eller 11,25 mg i Japan, Taiwan og Kina) subkutant hver 3. måned.

Populasjonen (N = 930) på tvers av begge aldersgruppene hadde en gjennomsnittsalder på 71 år (området var fra 47 til 97 år). Det etniske fordelingen var 68 % hvite, 21 % med asiatiske bakgrunn, 4,9 % med afrikansk bakgrunn og 5 % andre etnisiteter. Sykdomsstadiet hadde

følgende fordeling: 32 % metastatisk (M1), 31 % lokalt fremskredent (T3/4 NX M0 eller enhver T N1 M0), 28 % lokalisert (T1 eller T2 N0 M0) og 10 % ikke klassifiserbart.

De primære effektresultatene for Orgovyx sammenlignet med leuprorelin når det gjaldt oppnåelse og opprettholdelse av serumtestosteron ved kastrasjonsnivåer ($T < 50$ ng/dl) vises i tabell 3 og figur 1. Testosteronnivåene ved baseline og tidsforløpet for testosteronsuppresjon av Orgovyx og leuprorelin i løpet av den 48 ukers behandlingsperioden vises i figur 2.

Tabell 4. Medisinske kastrasjonsrater (testosteronkonsentrasjoner < 50 ng/dl) fra uke 5 dag 1 (dag 29) inntil uke 49 dag 1 (dag 337) i HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelin 22,5 eller 11,25 mg^a
Ant. behandlet	622 ^b	308 ^b
Respondentrate (95 % KI) ^c	96,7 % (94,9 %; 97,9 %)	88,8 % (84,6 %; 91,8 %)
Forskjell fra leuprorelin (95 % KI)	7,9 % (4,1 %; 11,8 %) ^d p-verdi $< 0,0001$	

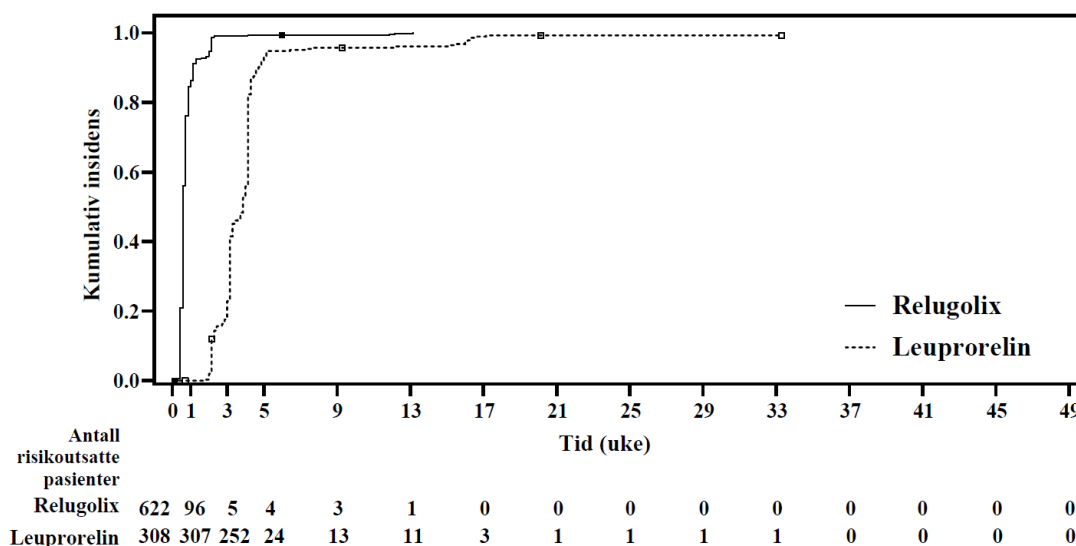
^a 22,5 mg dosert i Europa og Nord-Amerika; 11,25 mg dosert i Asia. Kastrasjonsraten for undergruppen som fikk 22,5 mg leuprorelin ($n = 264$), var 88,0 % (95 % KI: 83,4 %; 91,4 %).

^b To pasienter i hver arm fikk ikke studiebehandlingen og ble ikke inkludert.

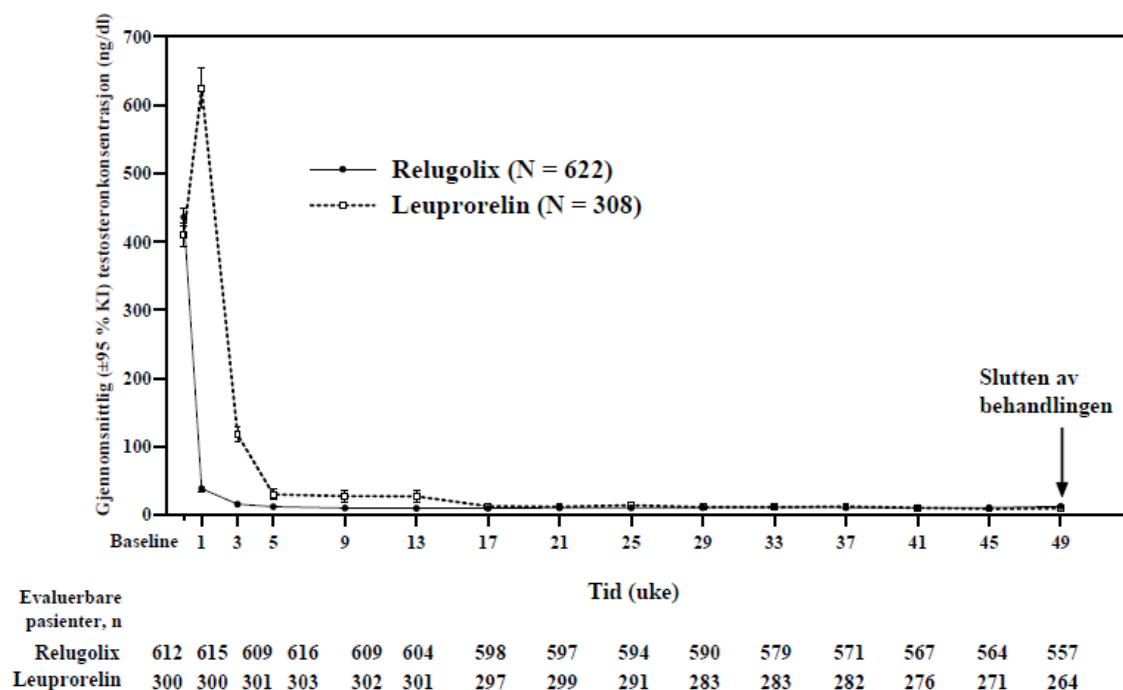
^c Kaplan-Meier-estimer innenfor gruppen.

^d Ikke-inferioritet ble testet med en margin på -10 %.

Figur 1: Kumulativ insidens av testosteronkonsentrasjoner < 50 ng/dl i HERO



Figur 2: Testosteronkonsentrasjoner fra baseline til uke 49 (gjennomsnittlig og 95 % KI) i HERO



Et sammendrag av resultatene for viktige sekundære endepunkter vises i tabell 4.

Tabell 5. Sammendrag av viktige sekundære endepunkter

Sekundært endepunkt	Orgovyx (N = 622)	Leuprorelin (N = 308)	p-verdi
Kumulativ sannsynlighet for testosteronsuppresjon til < 50 ng/dl før dosering på dag 4	56,0	0,0	< 0,0001
Kumulativ sannsynlighet for testosteronsuppresjon til < 50 ng/dl før dosering på dag 15	98,7	12,1	< 0,0001
Andel av pasienter med PSA-respons på dag 15 etterfulgt av bekreftelse på dag 29	79,4	19,8	< 0,0001
Kumulativ sannsynlighet for testosteronsuppresjon til < 20 ng/dl før dosering på dag 15	78,4	1,0	< 0,0001

Forkortelser: PSA = prostataspesifikt antigen.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Orgovyx i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av fremskreden hormonsensitiv prostatakreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrasjon av en enkelt 360 mg startdose var gjennomsnittlig ($\pm$ standardavvik [$\pm$ SD]) AUC_{0-24} og C_{max} for relugoliks henholdsvis 985 ($\pm$ 742) ng.t/ml og 215 ($\pm$ 184) ng/ml. Etter administrasjon av en 120 mg dose én gang daglig var gjennomsnittlig ($\pm$ SD), C_{max} , C_{avg} (gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon over 24-timers doseringsintervallet) og C_{trough} for relugoliks ved steady-state henholdsvis 70 ($\pm$ 65) ng/ml, 17,0 ($\pm$ 7) ng/ml og 10,7 ($\pm$ 4) ng/ml.

Akkumulasjonen av eksponering for relugoliks ved administrasjon av en 120 mg dose med relugoliks én gang daglig er ca. 2 ganger. Ved administrasjon av relugoliks én gang daglig etter en 360 mg startdose på den første administrasjonsdagen ble steady-state for relugoliks oppnådd innen dag 7.

Absorpsjon

Absorpsjonen av relugoliks etter oral administrasjon er primært mediert av intestinal P-gp, som relugoliks er et substrat for. Relugoliks absorberes raskt etter oral administrasjon og oppnår kvantifiserbar konsentrasjon innen 0,5 timer etter dosering, etterfulgt av én eller flere absorpsjonstopper i ettertid. Median (område) tid til C_{max} (t_{max}) for relugoliks er 2,25 timer (0,5 til 5,0 timer). Den absolute biotilgjengeligheten av relugoliks er 11,6 %.

Ved administrasjon av en enkelt 120 mg dose med relugoliks etterfulgt av inntak av et måltid med høyt kalori- og fettinnhold (ca. 800 til 1 000 kalorier med 500, 220 og 124 fra henholdsvis fett, karbohydrat og protein) ble $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} redusert med henholdsvis 19 % og 21 %. Reduksjonene i eksponering for relugoliks ved inntak av mat anses ikke for å være klinisk signifikante og dermed kan Orgovyx administreres uten å ta hensyn til matinntak (se pkt 4.2).

Distribusjon

Relugoliks er 68 til 71 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin og til en mindre grad til α_1 -syreglykoprotein. Det gjennomsnittlige blod-til-plasma-forholdet er 0,78. Basert på det tilsynelatende distribusjonsvolumet (V_z) distribueres relugoliks bredt til vev. Det estimerte distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) er 3 900 l.

Biotransformasjon

In vitro-studier antyder at de primære CYP-enzymene som bidrar til den samlede oksidative metabolismen i leveren av relugoliks var CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) med de oksidative metabolittene, metabolitt-A og metabolitt-B, dannet av henholdsvis CYP3A4/5 og CYP2C8.

Eliminasjon

Når det er absorbert, elimineres omtrent 19 % av relugoliks som uendret virkestoff i urinen, og ca. 80 % elimineres gjennom flere biotransformasjonsveier, inkludert CYP3A og CYP2C8 og flere andre mindre metabolske veier, med et mindre bidrag fra gallesekresjon av uendret legemiddel og/eller metabolitter. Omtrent 38 % av den administrerte dosen skilles ut som metabolitter (unntatt metabolitt-C) i avføring og urin. Metabolitt-C, som dannes av tarmflora, er den primære metabolitten i avføring (51 %) og reflekterer videre ikke-absorbert legemiddel.

Linearitet/ikke-linearitet

Relugoliks er assosiert med større enn doseproporsjonal økning i eksponering ved doser under ca. 80 mg, noe som samsvarer med den doseavhengige metningen av intestinal P-gp og det tilsvarende avtagende bidraget fra intestinal P-gp-effluks til den orale biotilgjengeligheten av relugoliks etter hvert som dosen økes. Ved metning av intestinal P-gp blir en større andel av absorpsjonen av relugoliks styrt av passiv diffusjon, og eksponeringen for relugoliks øker proporsjonelt med dosen i området 80 til 360 mg. Metningen av intestinal P-gp ved høyere doser av relugoliks er demonstrert ved de doserelaterte økningene i eksponering for relugoliks forbundet med erytromycin, en sterk P-gp-hemmer (og moderat CYP3A-hemmer), der økningene i eksponering var mindre for en 120 mg dose sammenlignet med lavere doser av relugoliks (20 eller 40 mg) (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Populasjons-PK (PopPK) og PopPK-/PD-analyser antyder at det ikke er noen klinisk signifikante forskjeller i eksponering for relugoliks eller testosteronkonsentrasjoner basert på alder, etnisitet, kroppsstørrelse (kroppsvekt eller kroppsmasseindeks) eller kreftstadium.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på de dedikerte studiene av nedsatt nyrefunksjon med 40 mg relugoliks var eksponeringen for relugoliks (AUC_{0-t}) økt 1,5 ganger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og opptil 2,0 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Økningene hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon anses ikke for å være klinisk signifikante. Med hensyn til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon må det utvises forsiktighet ved administrasjon av en 120 mg dose med relugoliks én gang daglig (se pkt. 4.4).

Effekten av nyresykdom i sluttstadiet, med eller uten hemodialyse, på farmakokinetikken til relugoliks har ikke blitt evaluert. Mengden relugoliks som fjernes ved hemodialyse, er ukjent.

Nedsatt leverfunksjon

Etter administrering av en enkeltdose relugoliks på 40 mg til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, var den totale eksponeringen for relugoliks ($AUC_{0-\infty}$) henholdsvis redusert med 31 % eller var sammenlignbar, sammenlignet med forsøkspersoner

med normal leverfunksjon. Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden til relugoliks hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og friske kontrollpersoner var sammenlignbar.

Ingen dosejustering er nødvendig for Orgovyx hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Effektene av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til relugoliks har ikke blitt evaluert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet utover de som er omtalt nedenfor.

Hos knock-in-hannmus med human GnRH-reseptor reduserte oral administrasjon av relugoliks prostatavekt og sædblærevekt ved doser ≥ 3 mg/kg to ganger daglig i 28 dager. Effektene av relugoliks var reversible, bortsett fra testikkelvekt, som ikke ble fullstendig gjenopprettet innen 28 dager etter seponering av legemidlet. Disse effektene hos knock-in-hannmus er sannsynligvis forbundet med farmakodynamikken til relugoliks, men relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent. I en 39-ukers studie av toksisitet ved gjentatt dosering hos aper var det ingen signifikant effekt på kjønnsorganer hos hanndyr ved orale relugoliksdoser opptil 50 mg/kg/dag (ca. 36 ganger den menneskelige eksponeringen ved den anbefalte dosen på 120 mg daglig basert på AUC). Relugoliks (doser på ≥ 1 mg/kg) undertrykket LH-konsentrasjoner hos kastrede cynomolgus-hannaper, men den undertrykkende effekten av relugoliks på LH og kjønns hormoner ble ikke evaluert i den 39-ukers toksisitetsstudien hos intakte aper. Relevansen av mangelen på effekt på kjønnsorganer hos intakte hannaper for mennesker er derfor ukjent.

Hos drektige kaniner oralt dosert med relugoliks i løpet av organogenesen, ble det observert spontanabort og totalt kulltap ved eksponeringsnivåer (AUC) under det som ble oppnådd ved den anbefalte humane dosen på 120 mg/dag. Ingen effekter på embryoføtal utvikling ble observert hos rotter. Relugoliks interagerer imidlertid ikke signifikant med GnRH-reseptorer hos denne arten.

Hos diegivende rotter som fikk en enkelt oral dose på 30 mg/kg radiomerket relugoliks på dag 14 post partum, var relugoliks og/eller dets metabolitter til stede i melk i konsentrasjoner opptil 10 ganger høyere enn i plasma 2 timer etter dose, og avtok til lave nivåer innen 48 timer etter dose. Størstedelen av relugoliks-avledet radioaktivitet i melk besto av uendret relugoliks.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA) har vist at relugoliks kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E421)

Natriumstivelsesglykolat (E468)

Hydroksypropylcellulose (E463)

Magnesiumstearat (E572)

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Rødt jernoksid (E172)

Carnaubavoks (E903)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Orgovyx filmdrasjerte tabletter leveres i en flaske. Hver flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) inneholder 30, 33, 90 eller 95 filmdrasjerte tabletter og tørkemiddel og er lukket med et forseglet, barnesikkert skrulokk av polypropylen (PP).

Pakningsstørrelser på 30, 33, 90 (3 pakninger med 30 eller 1 pakning med 90) og 95 filmdrasjerte tabletter.

Orgovyx filmdrasjerte tabletter leveres også i aluminium/aluminium blisterpakninger som inneholder 30 og 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1642/001
EU/1/22/1642/002
EU/1/22/1642/003
EU/1/22/1642/004
EU/1/22/1642/005
EU/1/22/1642/006
EU/1/22/1642/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**

- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Hellas

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE – FLASKEPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orgovyx 120 mg tabletter, filmdrasjerte
relugoliks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 120 mg relugoliks

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

90 (3 pakninger à 30) filmdrasjerte tabletter

33 filmdrasjerte tabletter

95 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

Tørkemiddelet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Espania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/22/1642/001 30 filmdrasjerte tabletter

EU/1/22/1642/002 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger à 30)

EU/1/22/1642/005 90 filmdrasjerte tabletter

EU/1/22/1642/006 33 filmdrasjerte tabletter

EU/1/22/1642/007 95 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

orgovyx

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orgovyx 120 mg tabletter, filmdrasjerte
relugoliks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 120 mg relugoliks

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
33 filmdrasjerte tabletter
95 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

Tørkemiddelet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/22/1642/001 30 filmdrasjerte tabletter

EU/1/22/1642/002 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger à 30)

EU/1/22/1642/005 90 filmdrasjerte tabletter

EU/1/22/1642/006 33 filmdrasjerte tabletter

EU/1/22/1642/007 95 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE – BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orgovyx 120 mg tabletter, filmdrasjerte

relugoliks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 120 mg relugoliks

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Espania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1642/003

EU/1/22/1642/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

orgovyx

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orgovyx 120 mg tabletter, filmdrasjerte
relugoliks

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Oral bruk

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Orgovyx 120 mg tabletter, filmdrasjerte

relugoliks

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Orgovyx er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Orgovyx
3. Hvordan du bruker Orgovyx
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Orgovyx
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Orgovyx er og hva det brukes mot

Orgovyx inneholder virkestoffet relugoliks. Det brukes for behandling av voksne pasienter med fremskreden prostatakreft som reagerer på hormonbehandling.

Relugoliks fungerer ved å blokkere et trinn i prosessen som signaliserer til testiklene at de skal produsere testosteron (det mannlige kjønnshormonet). Ettersom testosteron kan stimulere veksten av prostatakreft, vil relugoliks ved å redusere det til svært lave nivåer forhindre at prostatakreftceller vokser og deler seg.

2. Hva du må vite før du bruker Orgovyx

Bruk ikke Orgovyx

- dersom du er allergisk overfor relugoliks eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Orgovyx dersom du har noe av det følgende:

- Hjertesirkulasjonssykdom, f.eks. hjerterytmeproblemer (arytmi). Risikoen for hjerterytmeproblemer kan øke ved bruk av Orgovyx. Legen vil kanskje sjekke nivåer av salter (elektrolytter) i kroppen din og den elektriske aktiviteten (EKG) til hjertet under behandlingen med Orgovyx.
- Snakk øyeblikkelig med lege dersom du får tegn eller symptomer som svimmelhet, besvimelse, en følelse av at hjertet banker hardere eller raskere (hjerterbank) eller brystmerter. Disse kan være symptomer på alvorlige hjerterytmeproblemer.
- Leversykdom. Leverfunksjonen må muligens overvåkes. Bruk av Orgovyx har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig leversykdom.
- Nyresykdom.
- Osteoporose eller enhver tilstand som påvirker benstyrken. Reduserte nivåer av testosteron kan føre til at ben blir tynnere.
- Overvåkning av sykdommen med en blodprøve for prostataspesifikt antigen (PSA).

Barn og ungdom

Orgovyx skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Orgovyx

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Orgovyx kan forstyrre visse andre legemidler som brukes til å behandle hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol), eller kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer når det brukes med visse andre legemidler (f.eks. metadon (som brukes for smertelindring og er en del av avgiftningen for rusmiddelavhengighet), moksifloksacin (et antibiotikum) og antipsykotika (som brukes for alvorlige psykiske lidelser)).

Andre legemidler kan forstyrre absorpsjonen av relugoliks og føre til enten en økning i blodnivåer som kan forsterke bivirkningene, eller en reduksjon i blodnivåer som kan redusere effekten av Orgovyx. Eksempler på legemidler som kan forstyrre Orgovyx omfatter:

- Visse legemidler som brukes til å behandle **epilepsi** (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).
- Visse legemidler som brukes til å behandle **bakterieinfeksjoner** (f.eks. rifampicin, azitromycin, erytromycin, klaritromycin, gentamicin, tetracyklin).
- Visse legemidler som brukes til å behandle **soppinfeksjoner** (f.eks. ketokonazol, itrakonazol).
- Visse legemidler som brukes til å behandle **prostatakreft** (f.eks. apalutamid).
- Urtepreparater som inneholder **johannesurt** (*Hypericum perforatum*).
- Visse legemidler som brukes til å behandle **høyt blodtrykk** (f.eks. karvedilol, verapamil).
- Visse legemidler som brukes til å behandle **arytmi** (f.eks. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin).
- Visse legemidler som brukes til å behandle **angina** (f.eks. ranolazin).
- Visse legemidler som brukes som **immunsuppresiva** (f.eks. cyklosporin).
- Visse legemidler som brukes til å behandle **hiv-infeksjoner** (f.eks. ritonavir (eller kombinerte legemidler som inneholder ritonavir), efavirenz).
- Visse legemidler som brukes til å behandle **hepatitt C** (f.eks. telaprevir).

Legen kan derfor endre legemidlene dine, endre når du skal ta visse legemidler, dosen til legemidlene eller øke dosen til Orgovyx.

Graviditet, amming og fertilitet

Orgovyx er beregnet på å brukes av menn med prostatakreft. Legemidlet kan muligens påvirke mannlig fertilitet.

Legemidlet er ikke beregnet på å brukes av kvinner som kan bli gravide. Det skal ikke brukes av kvinner som er eller kan bli gravide eller som ammer.

- Informasjon til menn:
 - Hvis du har samleie med en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke kondom og et annet sikkert prevensjonsmiddel som brukes av partneren, under behandlingen og i 2 uker etter behandling med dette legemidlet, for å unngå graviditet.

- Hvis du har samleie med en gravid kvinne, skal du bruke kondom for å beskytte det ufødte barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Fatigue (tretthet) og svimmelhet er svært vanlige (fatigue) og vanlige (svimmelhet) bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Disse bivirkningene kan skyldes behandlingen eller effekter fra den underliggende sykdommen.

Orgovyx inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Orgovyx

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

- tre tabletter på den første behandlingsdagen.
- én tablett daglig etter dette, som tas rundt den samme tiden hver dag.

Legen kan endre dosen om nødvendig.

Svelges hel. Tablettene kan tas med eller uten mat, med litt væske.

Dersom du tar for mye av Orgovyx

Det er ikke rapportert om alvorlige skadelige virkninger av å ta flere doser av dette legemidlet samtidig. Hvis du har tatt for mange Orgovyx-tabletter, eller du oppdager at et barn har tatt noe av legemidlet, må du kontakte lege så snart som mulig. Ta med legemidlet for å vise det til legen.

Dersom du har glemt å ta Orgovyx

Hvis du husker at du har glemt en dose mindre enn 12 timer etter tidspunktet du til vanlig tar den, ta den så snart du husker det, og ta deretter de neste tablettene som du normalt ville gjort

de neste dagene. Hvis du glemmer en dose i mer enn 12 timer, skal du ikke ta dosen. Bare ta den neste dosen som normalt den neste dagen.

Dersom du avbryter behandling med Orgovyx

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med dette legemidlet, skal du snakke med legen din først. Legen vil forklare virkningen av å stoppe behandlingen og diskutere andre muligheter med deg.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

Kontakt lege umiddelbart hvis du utvikler:

- Rask opphovning i ansiktet, munnen, leppene, tungen, svelget, buken eller armer og ben (angioødem) (mindre vanlig: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

De følgende bivirkningene har blitt rapportert med Orgovyx, og er oppført nedenfor etter frekvens.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- hetetokter
- diaré
- forstoppelse
- muskel- og leddsmerter
- fatigue (tretthet)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- lavt antall røde blodlegemer (anemi)
- brystforstørrelse hos menn (gynekomasti)
- søvnløshet
- depresjon
- svimmelhet

- hodepine
- høyt blodtrykk
- urolig mage, inkludert kvalme
- økt svetting
- utslett
- redusert seksuallyst
- vektøkning
- økt blodsukknivå
- økt nivå av fettstoffer (triglyserider) i blodet
- økt kolesterolnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- benfortynning (osteoporose)
- økt nivå av leverenzymmer
- elveblest (urtikaria)
- hjerteinfarkt

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- endringer i elektrokardiogram (QT-forlengelse)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Orgovyx

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ytre esken og flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Orgovyx

- Virkestoff er relugoliks.
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), natriumstivelsesglykolas (E468), hydroksypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E572), hypromellose (E464), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), carnaubavoks (E903).

Se «Orgovyx inneholder natrium» i avsnitt 2 for mer informasjon.

Hvordan Orgovyx ser ut og innholdet i pakningen

Orgovyx filmdrasjerte tabletter er lyserøde, mandelformede, filmdrasjerte tabletter (11 mm [lengde] × 8 mm [bredde]) med «R» på den ene siden og «120» på den andre siden. Orgovyx er tilgjengelig i en hvit plastflaske som inneholder 30, 33, 90 eller 95 filmdrasjerte tabletter, i pakningsstørrelser på 30, 33, 95 filmdrasjerte tabletter og 90 filmdrasjerte tabletter (3 flasker med 30 filmdrasjerte tabletter eller 1 flaske med 90 filmdrasjerte tabletter). Hver flaske inneholder også et tørkemiddel som bidrar til å holde legemidlet tørt (beskyttet mot fukt). Prøv ikke å fjerne tørkemiddelet fra flasken. Hver flaske er lukket med et forseglet, barnesikkert skruelukk. Orgovyx filmdrasjerte tabletter leveres også i aluminium/aluminium blisterpakninger som inneholder 30 og 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

Tilvirker

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Hellas

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.