

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orgovyx 120 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de relugolix.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, em forma de amêndoa, vermelho claro (11 mm [comprimento] × 8 mm [largura]) com “R” num dos lados e “120” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Orgovyx é indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Orgovyx deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento médico do cancro da próstata.

Posologia

O tratamento com Orgovyx deve ser iniciado com uma dose de carga de 360 mg (três comprimidos) no primeiro dia, seguida de uma dose de 120 mg (um comprimido) tomada uma vez por dia, por volta da mesma hora.

Como o relugolix não induz um aumento das concentrações de testosterona, não é necessário adicionar um antiandrogénio como proteção contra picos no início da terapêutica.

Modificação da dose para utilização com inibidores da gp-P

A coadministração de Orgovyx com inibidores orais da glicoproteína P (gp-P) não é recomendada. Se a coadministração for necessária, Orgovyx deve ser tomado primeiro e as doses devem ser separadas por, pelo menos, 6 horas (ver secção 4.5). O tratamento com Orgovyx pode ser interrompido durante até 2 semanas se for necessário um breve tratamento com um inibidor da gp-P.

Modificação da dose para utilização com uma combinação de indutores da gp-P e indutores fortes do CYP3A

A coadministração de Orgovyx com uma combinação de indutores da gp-P e indutores fortes do citocromo P450 (CYP) 3A não é recomendada. Se a coadministração for necessária, a dose de Orgovyx deve ser aumentada para 240 mg uma vez por dia. Após a descontinuação da combinação de indutores da gp-P e indutores fortes do CYP3A, deve ser retomada a dose recomendada de 120 mg de Orgovyx uma vez por dia (ver secção 4.5).

Falha de doses

Em caso de falha de uma dose, Orgovyx deve ser tomado assim que o doente se lembrar. Em caso de falha de uma dose por mais de 12 horas, a dose em falta não deve ser tomada e o esquema regular da dosagem deve ser retomado no dia seguinte.

Se o tratamento com Orgovyx for interrompido durante um período superior a 7 dias, Orgovyx deve ser reiniciado com uma dose de carga de 360 mg no primeiro dia, seguida de uma dose de 120 mg uma vez por dia.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. É necessário algum cuidado no caso de doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Orgovyx em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos para a indicação de tratamento de cancro da próstata avançado sensível a hormonas.

Modo de administração

Via oral.

Orgovyx pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser ingeridos com algum líquido, conforme necessário, e engolidos inteiros.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeito no prolongamento do intervalo QT/QTc

A terapêutica de privação androgénica (TPA) pode prolongar o intervalo QT.

Em doentes com antecedentes de ou fatores de risco para prolongamento do intervalo QT e em doentes a receber concomitantemente medicamentos que possam prolongar o intervalo QT (ver secção 4.5), os médicos devem avaliar a relação benefício/risco incluindo o potencial para *Torsade de pointes* antes de iniciar Orgovyx.

Um estudo de QT/QTc detalhado revelou que não havia qualquer efeito intrínseco do relugolix no prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.8).

Doença cardiovascular

Doenças cardiovasculares, como enfarte do miocárdio e AVC, foram notificadas na literatura médica em doentes com terapêutica de privação androgénica (TPA). Consequentemente, todos os fatores de risco cardiovascular devem ser tidos em consideração.

Alterações da densidade óssea

A supressão prolongada de testosterona nos homens que tenham realizado uma orquiectomia ou que tenham sido tratados com um agonista do recetor de GnRH ou um antagonista de GnRH está associada a uma diminuição da densidade óssea. Em doentes com fatores de risco adicionais, a diminuição da densidade óssea pode originar osteoporose e um aumento do risco de fratura óssea.

Compromisso hepático

Os doentes com uma afeção hepática conhecida ou suspeita de afeção hepática não foram incluídos nos ensaios clínicos a longo prazo com relugolix. Foram observados aumentos moderados e transitórios de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase

(AST) mas não foram acompanhados por um aumento de bilirrubina ou associados a sintomas clínicos (ver secção 4.8). Durante o tratamento, recomenda-se a monitorização da função hepática em doentes com afeção hepática conhecida ou suspeita de afeção hepática. A farmacocinética do relugolix em doentes com compromisso hepático grave não foi avaliada (ver secção 5.2).

Compromisso renal grave

A exposição a relugolix em doentes com compromisso renal grave pode aumentar até ao dobro (ver secção 5.2). Como uma dose mais baixa de relugolix não se encontra disponível, é necessário cuidado no caso de doentes com compromisso renal grave após a administração de uma dose de 120 mg de relugolix uma vez por dia. A quantidade de relugolix removida por hemodiálise é desconhecida.

Monitorização do antígeno específico da próstata (PSA)

O efeito de Orgovyx deve ser monitorizado através de parâmetros clínicos e dos níveis séricos do antígeno específico da próstata (PSA).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial de outros medicamentos para afetar a exposição a relugolix

Estudos de interação clínica com inibidores da gp-P (eritromicina e azitromicina) e combinação de indutores da gp-P e indutores fortes do CYP3A4 (rifampicina) demonstraram afetar a exposição do relugolix numa extensão clinicamente relevante. O efeito da coadministração na exposição ao relugolix e as recomendações de posologia associadas estão resumidas na Tabela 1. Esta lista inclui também os efeitos esperados e as recomendações com outros medicamentos que possam potencialmente interagir.

Inibidores da gp-P

A coadministração de Orgovyx e inibidores da gp-P orais não é recomendada. Relugolix é um substrato da gp-P (ver secção 5.2).

Se a coadministração com inibidores orais da gp-P ingeridos uma ou duas vezes por dia for necessária, Orgovyx deve ser tomado primeiro, com a toma do inibidor oral da gp-P 6 horas depois, e os doentes devem ser monitorizados mais frequentemente para detetar reações adversas. Em alternativa, o tratamento com Orgovyx pode ser interrompido durante até 2 semanas no caso de um breve tratamento com um inibidor da gp-P (por ex. no caso de

determinados antibióticos macrólidos). Se o tratamento com Orgovyx for interrompido durante um período superior a 7 dias, retomar a administração de Orgovyx com uma dose de carga de 360 mg no primeiro dia, seguida de uma dose de 120 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

Combinação de indutores da gp-P e indutores fortes do CYP3A

A coadministração de Orgovyx com uma combinação de indutores da gp-P e indutores fortes do CYP3A não é recomendada.

Se a coadministração for necessária, a dose de Orgovyx deve ser aumentada (ver secção 4.2). Após a descontinuação da combinação de indutores da gp-P e indutores fortes do CYP3A, a dose recomendada de Orgovyx deve ser retomada, uma vez por dia.

Outros medicamentos

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de relugolix após a coadministração de relugolix com agentes redutores de ácido.

Como a terapêutica de privação androgénica (TPA) pode prolongar o intervalo QT, deve avaliar-se cuidadosamente a utilização concomitante de Orgovyx com medicamentos que se sabe que prolongam o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *Torsade de Pointes*, como medicamentos antiarrítmicos de classe IA (por ex., quinidina, disopiramida) ou de classe III (por ex., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. (ver secção 4.4).

Tabela 1. Efeito dos medicamentos coadministrados na exposição ao relugolix (C_{max} , AUC_{0-inf}) e recomendações

Regime posológico do medicamento coadministrado	Regime posológico de relugolix	Alteração na AUC_{0-inf} de relugolix	Alteração na C_{max} de relugolix	Recomendação
Medicamentos que são inibidores da gp-P oral				
eritromicina 500 mg 4x/dia, doses múltiplas (inibidor da gp-P e inibidor moderado do CYP3A4)	dose única de 120 mg	↑ 3,5 vezes	↑ 2,9 vezes	Não é recomendada a utilização concomitante de Orgovyx com eritromicina, azitromicina e outros inibidores orais da gp-P. Se a utilização concomitante com inibidores orais da gp-P uma ou duas vezes por dia (por exemplo,
azitromicina 500 mg, dose única (inibidor da gp-P)	dose única de 120 mg	↑ 1,5 vezes *	↑ 1,6 vezes *	
azitromicina 500 mg, dose única, 6 horas após a		↑ 1,4 vezes	↑ 1,3 vezes	

administração de relugolix (inibidor da gp-P)				azitromicina) for necessária, tomar Orgovyx em primeiro lugar e separar a dose com o inibidor da gp-P em, pelo menos, 6 horas e monitorizar os doentes com mais frequência para reações adversas.
Outros medicamentos que são inibidores da gp-P incluem (mas não se limitam a): <i>Anti-infecciosos</i> azitromicina, eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina. <i>Agentes antifúngicos</i> cetoconazol, itraconazol. <i>Anti-hipertensores</i> carvedilol, verapamil. <i>Antiarrítmicos</i> amiodarona, dronedarona, propafenona, quinidina. <i>Agentes antianginosos</i> ranolazina. <i>Agentes imunossupressores</i> ciclosporina. <i>Inibidores da protease do VIH ou do VHC</i> ritonavir, telaprevir.	Dose terapêutica de Orgovyx	Esperado: ↑ Ver também os resultados dos estudos clínicos com eritromicina e azitromicina (acima).	Esperado: ↑ Ver também os resultados dos estudos clínicos com eritromicina e azitromicina (acima).	
Medicamentos que são inibidores do CYP3A4				
voriconazol 200 mg 2x/dia, doses múltiplas (inibidor forte do CYP3A4)	dose única de 120 mg	↑ 12%	↓ 18%	Não são recomendadas modificações da dose para a coadministração de relugolix e inibidores

fluconazol 200 mg 1x/dia, doses múltiplas (inibidor moderado do CYP3A4)	dose única de 40 mg	↑ 19%	↑ 44%	do CYP3A4 que não inibam a gp-P
atorvastatina 80 mg 1x/dia, doses múltiplas (inibidor fraco do CYP3A4)	dose única de 40 mg	↓ 5%	↓ 22%	
Medicamentos que são uma combinação de indutores da gp-P e indutores fortes do CYP3A				
rifampicina 600 mg 1x/dia, doses múltiplas	dose única de 40 mg	↓ 55%	↓ 23%	Não é recomendada a coadministração de Orgovyx com rifampicina e outros indutores fortes do CYP3A4 e gp-P, uma vez que isto pode diminuir a AUC e C_{max} do relugolix e, por conseguinte, diminuir os efeitos terapêuticos de Orgovyx. Recomenda-se um aumento da dose se for necessária uma coadministração (ver secção 4.2).
Medicamentos que são combinação de indutores da gp-P e indutores fortes do CYP3A4 incluem (mas não se limitam a): <i>Inibidor dos recetores de androgénio apalutamida.</i> <i>Anticonvulsivantes</i> carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. <i>Anti-infecciosos</i> rifampicina, rifabutina. <i>Ervas medicinais</i>	Dose terapêutica de Orgovyx	Esperado: ↓ Ver também os resultados dos estudos clínicos com eritromicina e azitromicina (acima).	Esperado: ↓ Ver também os resultados dos estudos clínicos com eritromicina e azitromicina (acima).	

erva de São João <i>(Hypericum perforatum)</i> . <i>Inibidores da protease do VIH ou do VHC</i> ritonavir. <i>Inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos</i> efavirenz.				
Combinação com outros medicamentos para o cancro da próstata avançado sensível a hormonas				
Abiraterona (não é um inibidor/indutor do CYP3A4 e/ou gp-P)	Dose terapêutica para Orgovyx	Esperado: ↔	Esperado: ↔	A abiraterona e o docetaxel não são conhecidos como inibidores/indutores de enzimas e transportadores que contribuem para o metabolismo e transporte do relugolix. Não é esperada qualquer interação clinicamente significativa e não é necessário qualquer ajuste da dose de Orgovyx.
Docetaxel (não é um inibidor/indutor do CYP3A4 e/ou gp-P)	Dose terapêutica para Orgovyx	Esperado: ↔	Esperado: ↔	Não é esperada qualquer interação clinicamente significativa e não é necessário qualquer ajuste da dose de Orgovyx.
Darolutamida (indutor fraco do CYP3A4)	Dose terapêutica para Orgovyx	Esperado: ↔	Esperado: ↔	A darolutamida é um indutor fraco do CYP3A4. No entanto, não se espera que a potencial diminuição da exposição seja clinicamente significativa. Não é necessário qualquer ajuste da dose de Orgovyx.
Enzalutamida (indutor forte do CYP3A4 e inibidor da gp-P)	Dose terapêutica para Orgovyx	Esperado: ↔	Esperado: ↔	A enzalutamida pode diminuir (indução do CYP3A4) e/ou aumentar (inibição da gp-P) a exposição ao relugolix. Com base em dados limitados (n=20) em homens que

				receberam uma dose de 120 mg de relugolix e doses de 80 a 160 mg de enzalutamida concomitantemente durante até 266 dias no estudo de fase 3, as concentrações plasmáticas mínimas de relugolix não se alteraram de forma clinicamente significativa após a adição de enzalutamida à monoterapia com relugolix. Por conseguinte, não são recomendadas modificações da dose para a coadministração de relugolix e enzalutamida.
Apalutamida (indutor da gp-P e indutor forte do CYP3A4)	Dose terapêutica para Orgovyx	Esperado: ↓	Esperado: ↓	Num estudo clínico, Orgovyx 120 1x/dia (sem apalutamida) e Orgovyx 240 1x/dia (com apalutamida 240 1x/dia) resultaram em valores semelhantes de C_{vale}. Recomenda-se um aumento da dose de Orgovyx se for necessária a coadministração com apalutamida (ver secção 4.2).

Abreviaturas: **VIH**: vírus da imunodeficiência humana; **VHC**: vírus da hepatite C.

*: Após a coadministração de azitromicina e relugolix, foram observados aumentos de exposição ao relugolix até 5 vezes nas primeiras 3 horas após a dose nas curvas de concentração-tempo medianas. Após uma janela de separação de dose de 6 horas, o aumento da exposição ao relugolix nas curvas de concentração-tempo medianas foi, no máximo, 1,6 vezes nas primeiras 3 horas após a dose.

Potencial de relugolix para afetar a exposição a outros medicamentos

O relugolix é um indutor fraco do metabolismo mediado pelo CYP3A e um inibidor do BCRP e da gp-P *in vitro*. O efeito da coadministração de relugolix na exposição de midazolam, rosuvastatina e dabigatrano e as recomendações de posologia associadas estão resumidas na Tabela 2. Esta lista inclui também os potenciais efeitos de interação esperados do relugolix com outros medicamentos.

Estudos in vitro

Enzimas do citocromo P450 (CYP): Relugolix não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 nem um indutor do CYP1A2 ou CYP2B6 com concentrações plasmáticas clinicamente relevantes.

Sistemas transportadores: Relugolix não é um inibidor do OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K ou BSEP com concentrações plasmáticas clinicamente relevantes.

Tabela 2. Efeito do relugolix na exposição (C_{max} , AUC_{0-inf}) de medicamentos coadministrados e recomendações

Regime posológico de relugolix	Regime posológico do medicamento coadministrado	Alteração na AUC _{0-inf} do medicamento	Alteração na C _{max} do medicamento	Recomendação
Medicamentos que são substrato do CYP3A				
120 mg 1x/dia, doses múltiplas	Midazolam 5 mg dose única (substrato sensível do CYP3A)	↓ 22%	↓ 14%	Não é necessário qualquer ajuste de dose do midazolam e de outros substratos do CYP3A. Não são esperadas interações clinicamente significativas com outros substratos do CYP3A que não o midazolam. Se ocorrer uma diminuição dos efeitos terapêuticos, os medicamentos (por exemplo, estatinas) podem ser titulados para alcançar os efeitos terapêuticos desejados.
Medicamentos que são substrato de BCRP				

120 mg 1x/dia, doses múltiplas	Rosuvastatina 10 mg Dose única (substrato sensível de BCRP e substrato do OATP1B1)	↓ 27%	↓ 34%	A diminuição da exposição à rosuvastatina não é considerada cl clinicamente significativa; no entanto, a rosuvastatina pode ser titulada para alcançar os efeitos terapêuticos desejados. O efeito do relugolix noutros substratos de BCRP não foi avaliado e a relevância para outros substratos de BCRP é desconhecida.
Medicamentos que são substrato da gp-P				

120 mg dose única	Dabigatrano exetilato 150 mg dose única (substrato da gp-P)	↑ 17%	↑ 18%	O aumento da exposição ao dabigatrano não é considerado clinicamente significativo. Por conseguinte, não são esperados efeitos clinicamente significativos de uma dose de 120 mg de relugolix noutros substratos de gp-P. Tendo em conta que a dose de carga de 360 mg de relugolix não foi testada, aconselha-se a separação da dose de carga de relugolix da administração de outros substratos da gp-P.
Combinação com outros medicamentos para o cancro da próstata avançado sensível a hormonas				

Dose terapêutica de Orgovyx	Abiraterona (substrato do CYP3A4)	Esperado: ↔	Esperado: ↔	Não são esperadas alterações clinicamente significativas na exposição e não são necessários ajustes de dose para abiraterona, enzalutamida, apalutamida, darolutamida ou docetaxel quando coadministrados com relugolix.
Dose terapêutica de Orgovyx	Docetaxel (substrato do CYP3A)	Esperado: ↔	Esperado: ↔	
Dose terapêutica de Orgovyx	Darolutamida (substrato do CYP3A, gp-P e BCRP)	Esperado: ↔	Esperado: ↔	
Dose terapêutica de Orgovyx	Enzalutamida (substrato do CYP2C8 e CYP3A4)	Esperado: ↔	Esperado: ↔	
Dose terapêutica de Orgovyx	Apalutamida (substrato do CYP2C8 e CYP3A4)	Esperado: ↔	Esperado: ↔	

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Este medicamento não é indicado para mulheres com potencial para engravidar. Não deve ser utilizado em mulheres que estejam, ou possam estar, grávidas ou a amamentar (ver secção 4.1).

Contraceção

Não se sabe se relugolix ou os seus metabolitos estão presentes no sémen. Com base nos resultados dos estudos em animais e no mecanismo de ação, se um doente tiver relações sexuais com uma mulher com o potencial de engravidar, deve ser utilizada contraceção eficaz durante o tratamento e durante 2 semanas após a toma da última dose de Orgovyx.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de relugolix em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram que a exposição a relugolix no início da gravidez pode

aumentar o risco de perda prematura da gravidez (ver secção 5.3). Com base nos efeitos farmacológicos, não se pode excluir um efeito adverso sobre a gravidez.

Amamentação

Os resultados de estudos não clínicos indicam que relugolix é excretado no leite de ratos lactantes (ver secção 5.3). Não existem dados disponíveis sobre a presença de relugolix ou dos seus metabolitos no leite humano ou sobre o seu efeito no lactente. Não pode ser excluído um efeito nos recém-nascidos/lactentes amamentados.

Fertilidade

Com base nos resultados dos estudos em animais e no mecanismo de ação, Orgovyx pode comprometer a fertilidade nos homens com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Orgovyx sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Em termos de reações adversas, a fadiga é uma reação adversa muito frequente e as tonturas são uma reação adversa frequente que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas com mais frequência durante a terapêutica com relugolix são os efeitos fisiológicos da supressão de testosterona, incluindo afrontamentos (54%), dor musculoesquelética (30%) e fadiga (26%). Outras reações adversas muito frequentes incluem diarreia e obstipação (12% cada).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas indicadas na Tabela 3 são classificadas de acordo com a frequência e classe de sistemas de órgãos. As reações adversas ao medicamento são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3. Reações adversas relatadas em ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	Anemia
Doenças endócrinas	
Frequentes	Ginecomastia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
	Depressão
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas
	Cefaleia
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio
Desconhecidos	QT prolongado (ver secções 4.4 e 4.5)
Vasculopatias	
Muito frequentes	Rubor facial
Frequentes	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Diarreia ^a
	Obstipação
Frequentes	Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperidrose
	Erupção cutânea
Pouco frequentes	Urticária
	Angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Dor musculoesquelética ^b
Pouco frequentes	Osteoporose/osteopenia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes	Diminuição da libido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Fadiga ^c
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Aumento de peso
	Aumento do nível de glicose ^d
	Aumento do nível de triglicéridos ^d
	Aumento do colesterol no sangue ^c
Pouco frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase
	Aumento da alanina aminotransferase ^d

^a Inclui diarreia e colite

^b Inclui artralgia, dor de costas, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, mialgia, dor óssea, dor no pescoço, artrite, rigidez musculoesquelética, dor no peito não cardíaca, dor na coluna vertebral e mal-estar musculoesquelético

^c Inclui fadiga e astenia

^d Aumentos de grau 3/4 identificados através da monitorização de testes de laboratórios clínicos (ver abaixo)

^e Não foram relatados quaisquer aumentos de colesterol > grau 2

Descrição de reações adversas selecionadas

Alterações dos parâmetros laboratoriais

As alterações dos valores laboratoriais observadas durante um período de até 1 ano de tratamento no estudo de fase 3 (N = 622) estavam no mesmo intervalo no caso de Orgovyx e de um agonista da GnRH (leuprorrelina) utilizado como comparador ativo. Foram relatadas concentrações de ALT e/ou AST > 3 vezes o limite superior do normal (LSN) para 1,4% de doentes com valores normais antes do tratamento, após o tratamento com Orgovyx. Foi observado um aumento para ALT de grau 3/4 em 0,3% de doentes e para AST de grau 3/4 em 0% de doentes tratados com Orgovyx, respetivamente. Não foram associados quaisquer eventos ao aumento de bilirrubina.

A concentração de hemoglobina diminuiu 10 g/l durante até 1 ano de tratamento. Foi observada uma diminuição acentuada da hemoglobina (≤ 105 g/l) em 4,8% após o tratamento com Orgovyx, com diminuições para grau 3/4 em 0,5%. Foi observado um aumento da glicose para grau 3/4 em 2,9% e aumento dos triglicéridos para grau 3/4 em 2,0% dos doentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante, vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para a sobredosagem com Orgovyx. Na eventualidade de uma sobredosagem, Orgovyx deve ser interrompido e devem ser tomadas medidas gerais de suporte até qualquer toxicidade clínica ter diminuído ou ter sido resolvida, tendo em conta a semivida de 61,5 horas. Não foram ainda observadas reações adversas em caso de uma sobredosagem; é esperado que tais reações se assemelhem às reações adversas listadas na secção 4.8. Desconhece-se se relugolix é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: terapêutica endócrina, outros antagonistas hormonais ou agentes relacionados, código ATC: L02BX04

Mecanismo de ação

Relugolix é um antagonista do recetor da GnRH não peptídico que se liga de maneira competitiva aos recetores da GnRH na hipófise anterior, impedindo a forma de GnRH nativa de se ligar e sinalizar a secreção da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículoestimulante (FSH). Consequentemente, a produção de testosterona nos testículos é reduzida. Nos humanos, as concentrações de FSH e LH diminuem rapidamente após o início do tratamento com Orgovyx e as concentrações de testosterona são suprimidas até níveis inferiores às concentrações fisiológicas. O tratamento não está associado a aumentos iniciais nas concentrações de FSH e LH e subsequentemente de testosterona (“potencial exacerbação sintomática”) observado após o início do tratamento com um análogo da GnRH. Após a descontinuação do tratamento, as concentrações de hormonas da hipófise e das gónadas regressam ao nível das concentrações fisiológicas.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de Orgovyx foram avaliadas no estudo HERO, um estudo aleatorizado e aberto com homens adultos com cancro da próstata avançado sensível a androgénio que necessitam de, pelo menos, 1 ano de terapêutica de privação androgénica (TPA) e que não eram candidatos para tratamento cirúrgico ou radioterapia com intenção curativa. Os doentes elegíveis tiveram evidências de relapso bioquímico (PSA) ou clínico após a intervenção primária local com intenção curativa e não eram candidatos para cirurgia de resgate, tinham doença metastática sensível a androgénio recém-diagnosticada ou tinham doença localizada avançada dificilmente curada por intervenção primária com cirurgia ou radiação. Os doentes elegíveis tinham de ter uma pontuação de 0 ou 1 na escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. Os doentes com progressão da doença durante o período de tratamento foram encorajados a permanecer no estudo e, se indicado, poderiam receber radioterapia, conforme prescrito pelo investigador. Se os níveis de PSA subissem, foi permitido aos doentes receber enzalutamida após a confirmação da progressão de PSA ou docetaxel durante o estudo.

O resultado da avaliação de eficácia primária foi a taxa de castração médica definida como o alcance e manutenção da supressão de testosterona sérica até níveis de castração (< 50 ng/dl) no dia 29 até às 48 semanas de tratamento, adicionalmente foi avaliada a não-inferioridade de relugolix em comparação de leuprorrelina (ver Tabela 4). Outros parâmetros secundários chave incluíram as taxas de castração nos dias 4 e 15, as taxas de castração com testosterona < 20 ng/dl no dia 15 e a taxa de resposta de PSA no dia 15 (ver Tabela 5).

Um total de 934 doentes foram aleatorizados para receber Orgovyx ou leuprorrelina numa proporção de 2:1 durante 48 semanas:

- a) Orgovyx com uma dose de carga de 360 mg no primeiro dia seguida de doses diárias de 120 mg, por via oral.
- b) Leuprorrelina 22,5 mg para injeção subcutânea (ou 11,25 mg no Japão, Taiwan e China) a cada 3 meses.

A população (N = 930) em ambos os grupos de tratamento tinha uma média de idades de 71 anos (intervalo de 47 a 97 anos). A distribuição étnica/racial era de 68% caucasianos, 21% asiáticos, 4,9% negros e 5% outros. O estadió da doença foi distribuído da seguinte maneira: 32% metastático (M1), 31% avançado localmente (T3/4 NX M0 ou qualquer T N1 M0), 28% localizado (T1 ou T2 N0 M0) e 10% não classificável.

Os resultados da eficácia primária de Orgovyx em relação à leuprorrelina relativamente ao alcance e manutenção da testosterona sérica aos níveis de castração (T < 50 ng/dl) são apresentados na Tabela 4 e na Figura 1. Os níveis de testosterona da linha de base e o decurso temporal da supressão de testosterona por Orgovyx e leuprorrelina durante o período de tratamento de 48 semanas são apresentados na Figura 2.

Tabela 4. Taxas de castração médica (concentrações de testosterona < 50 ng/dl) desde o dia 1 da semana 5 (dia 29) até ao dia 1 da semana 49 (dia 337) no estudo HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorrelina 22,5 ou 11,25 mg^a
Sem tratamento	622 ^b	308 ^b
Taxa de resposta (IC de 95%) ^c	96,7% (94,9%, 97,9%)	88,8% (84,6%, 91,8%)
Diferença da leuprorrelina (IC de 95%)	7,9% (4,1%, 11,8%) ^d Valor de p < 0,0001	

^a dose de 22,5 mg na Europa e América do Norte; dose de 11,25 mg na Ásia. A taxa de castração do subgrupo de doentes que recebeu 22,5 mg de leuprorrelina (n = 264) era de 88,0% (IC de 95%: 83,4%, 91,4%).

^b Dois doentes em cada braço não receberam o tratamento de estudo e não foram incluídos.

^c Estimativas de Kaplan-Meier no grupo.

^d A não-inferioridade foi testada com uma margem de -10%.

Figura 1: Incidência cumulativa das concentrações de testosterona < 50 ng/dl no estudo HERO

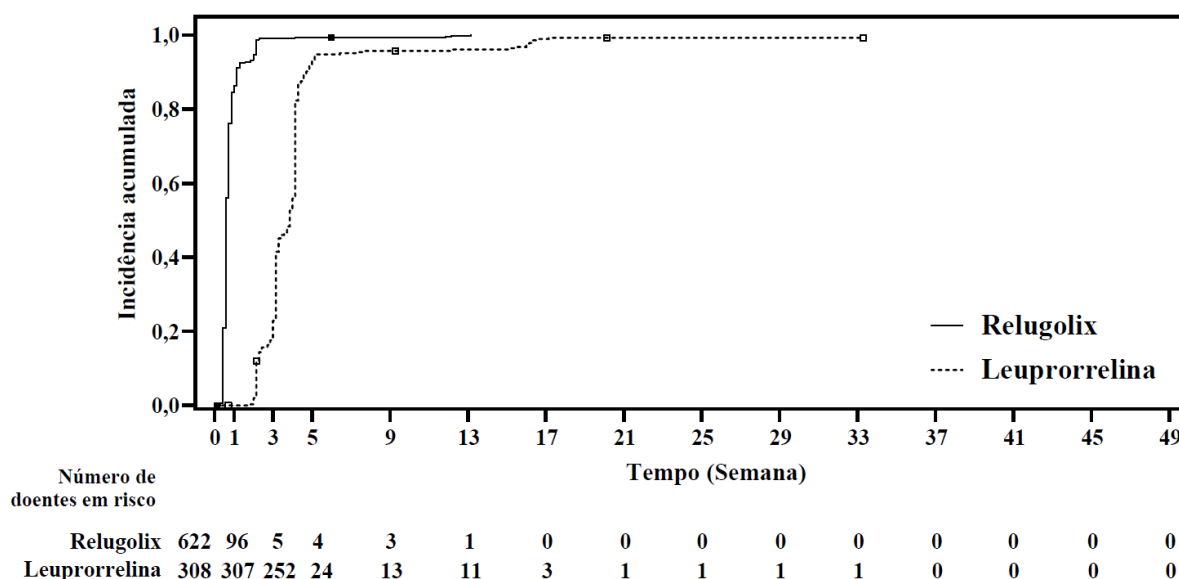
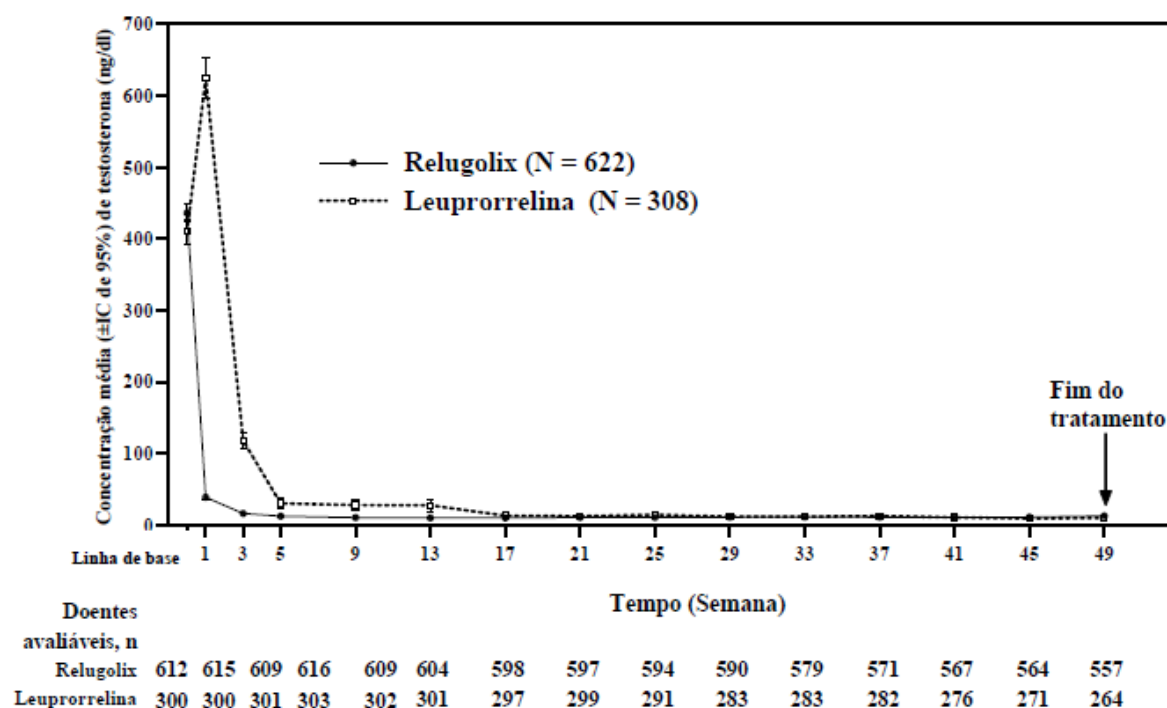


Figura 2: As concentrações de testosterona da linha de base até à Semana 49 (média e IC de 95%) no estudo HERO



Um resumo dos resultados dos parâmetros secundários chave é apresentado na Tabela 5.

Tabela 5. Resumo dos parâmetros secundários chave

Parâmetro secundário	Orgovyx (N = 622)	Leuprorrelina (N = 308)	Valor de p
Probabilidade cumulativa da supressão de testosterona até < 50 ng/dl antes da dose no dia 4	56,0	0,0	< 0,0001
Probabilidade cumulativa da supressão de testosterona até < 50 ng/dl antes da dose no dia 15	98,7	12,1	< 0,0001
Proporção de doentes com uma resposta de PSA no Dia 15 seguida de uma confirmação no dia 29	79,4	19,8	< 0,0001
Probabilidade cumulativa da supressão de testosterona até < 20 ng/dl antes da dose no dia 15	78,4	1,0	< 0,0001

Abreviaturas: PSA = antígeno específico da próstata.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Orgovyx em todos os subgrupos da população pediátrica em tratamento do cancro da próstata avançado sensível a hormonas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral de uma dose de carga única de 360 mg, a média ($\pm$ desvio padrão [$\pm$ DP]) da AUC_{0-24} e $C_{m\acute{a}x}$ de relugolix foi de 985 ($\pm$ 742) ng.h/ml e 215 ($\pm$ 184) ng/ml, respetivamente. Após a administração de uma dose de 120 mg uma vez por dia, a média ($\pm$ DP), a $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{e}dia}$ (concentração plasmática média ao longo do intervalo de dosagem de 24 horas) e C_{vale} de relugolix no estado estacionário foram 70 ($\pm$ 65) ng/ml, 17,0 ($\pm$ 7) ng/ml e 10,7 ($\pm$ 4) ng/ml, respetivamente.

A acumulação da exposição ao relugolix após a administração uma vez por dia de uma dose de 120 mg de relugolix é de cerca do dobro. O estado estacionário de relugolix é alcançado no dia 7 com a administração diária uma vez por dia de relugolix após uma dose de carga de 360 mg no primeiro dia de administração.

Absorção

A absorção de relugolix após a administração oral é mediada principalmente pela gp-P intestinal, da qual relugolix é um substrato. Após a administração oral, relugolix é rapidamente absorvido, alcançando uma concentração quantificável 0,5 horas pós-dose seguido de um ou mais picos de absorção subsequentes. O tempo médio (intervalo) até à $C_{m\acute{a}x}$ ($t_{m\acute{a}x}$) de relugolix é de 2,25 horas (0,5 a 5,0 horas). A biodisponibilidade absoluta de relugolix é 11,6%.

Após a administração de uma dose única de 120 mg de relugolix após o consumo de uma refeição rica em calorias e gorduras (aproximadamente 800 a 1 000 calorias sendo 500, 220 e 124 de gorduras, hidratos de carbono e proteínas, respetivamente), a $AUC_{0-\infty}$ e a $C_{m\acute{a}x}$ diminuíram 19% e 21%, respetivamente. As diminuições da exposição ao relugolix com alimentos não são consideradas clinicamente significativas e, conseqüentemente, Orgovyx pode ser administrado sem ter os alimentos em consideração (ver secção 4.2).

Distribuição

Relugolix liga-se às proteínas plasmáticas em 68 a 71%, principalmente à albumina e, em menor grau, à α_1 -glicoproteína ácida (AGP). A relação média de sangue/plasma é de 0,78. Com base no volume de distribuição aparente (V_z), relugolix distribui-se amplamente pelos tecidos. O volume de distribuição em estado estacionário (V_{ss}) estimado é de 3.900 l.

Biotransformação

Estudos *in vitro* indicam que as enzimas CYP primárias que contribuem para o metabolismo oxidativo hepático global do relugolix foram CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) com os metabolitos oxidativos, Metabolito A e Metabolito B, formados por CYP3A4/5 e CYP2C8, respetivamente.

Eliminação

Uma vez absorvido, aproximadamente 19% de relugolix é eliminado como substância ativa inalterada na urina e cerca de 80% é eliminado através do metabolismo por múltiplas vias de biotransformação, CYP3A e CYP2C8 e múltiplas vias metabólicas menores, com uma contribuição menor da secreção biliar do medicamento inalterado e/ou dos metabolitos. Aproximadamente 38% da dose administrada é excretada como metabolitos (que não o Metabolito C) nas fezes e na urina. O metabolito C, que é formado pela microflora intestinal, é o metabolito primário nas fezes (51%) e reflete ainda mais o medicamento não absorvido.

Linearidade/não linearidade

Relugolix está associado a aumentos superiores aos proporcionais à dose na exposição com doses inferiores a aproximadamente 80 mg, que é consistente com a saturação dependente da dose da gp-P intestinal, e a correspondente contribuição decrescente do efluxo de gp-P intestinal para a biodisponibilidade oral de relugolix à medida que a dose é aumentada. Após a saturação da gp-P intestinal, uma maior proporção da absorção de relugolix é regida pela difusão passiva, e a exposição ao relugolix aumenta em proporção à dose no intervalo de dose de 80 a 360 mg. A saturação da gp-P intestinal com doses mais elevadas de relugolix é demonstrada pelos aumentos relacionados com a dose na exposição ao relugolix associado à eritromicina, um inibidor forte da gp-P (e inibidor moderado do CYP3A), onde os aumentos da exposição eram inferiores para uma dose de 120 mg em comparação com as doses inferiores de relugolix (20 ou 40 mg) (ver secção 4.5).

Populações especiais

A análise farmacocinética da população (PopPK) e a análise farmacocinética/farmacodinâmica da população (PopPK/PD) sugerem que não existem diferenças clinicamente significativas na exposição de relugolix com base na idade, raça ou etnia, tamanho corporal (peso corporal ou índice de massa corporal) ou estadió do cancro.

Compromisso renal

Com base nos estudos dedicados sobre o compromisso renal com 40 mg de relugolix, a exposição a relugolix (AUC_{0-t}) aumentou 1,5 vezes em doentes com compromisso renal moderado e até 2 vezes em doentes com compromisso renal grave em comparação com participantes com função renal normal. Os aumentos em doentes com compromisso renal moderado não são considerados clinicamente significativos. No que diz respeito a doentes com compromisso renal grave, deve ser exercido cuidado após a administração diária uma vez por dia de uma dose de 120 mg de relugolix (ver secção 4.4).

O efeito da doença renal em estadió final com ou sem hemodiálise na farmacocinética do relugolix não foi avaliado. A quantidade de relugolix removida pela hemodiálise é desconhecida.

Compromisso hepático

Após a administração de uma dose única de 40 mg de relugolix a doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado, a exposição total a relugolix ($AUC_{0-\infty}$) diminuiu 31% ou era comparável, respetivamente, em comparação com participantes com a função hepática normal. A semivida média de eliminação de relugolix em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado e os indivíduos de controlo saudáveis era comparável.

Não é necessário ajuste de dose de Orgovyx em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2). Os efeitos do compromisso hepático grave na farmacocinética de relugolix não foram avaliados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano para além dos indicados abaixo, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogénico.

Nos ratinhos macho knock-in para recetores da GnRH humana, a administração oral de relugolix diminuiu os pesos da próstata e da vesícula seminal a doses ≥ 3 mg/kg duas vezes por dia durante 28 dias. Os efeitos de relugolix foram reversíveis, exceto no caso do peso dos testículos, que não recuperaram na totalidade no período de 28 dias após a retirada do medicamento. Estes efeitos nos ratinhos macho knock-in estão provavelmente associados à farmacodinâmica de relugolix; porém, a relevância destes resultados para os seres humanos é desconhecida. Num estudo de toxicidade de dose repetida de 39 semanas em macacos, não ocorreram quaisquer efeitos significativos nos órgãos reprodutores com doses orais de relugolix até 50 mg/kg/dia (aproximadamente 36 vezes a exposição humana com a dose recomendada de 120 mg por dia com base na AUC). Relugolix (doses ≥ 1 mg/kg) suprimiu as concentrações de LH em macacos cinomolgos castrados; porém, o efeito supressor de relugolix na LH e nas hormonas sexuais não foi avaliado no estudo de toxicidade de 39 semanas com macacos não castrados. Assim, a relevância da ausência de efeitos nos órgãos reprodutores em macacos machos não castrados para os humanos é desconhecida.

Nas coelhas grávidas com doses orais de relugolix durante o período de organogénese, observou-se aborto espontâneo e perda total da ninhada a níveis de exposição (AUC) inferiores aos obtidos com a dose humana recomendada de 120 mg/dia. Não foram observados efeitos no desenvolvimento embriofetal em ratos; contudo, relugolix não interage significativamente com os recetores da GnRH nessa espécie.

Em ratos lactantes aos quais foi administrada uma única dose oral de 30 mg/kg de relugolix radiomarcado no 14. dia pós-parto, registou-se a presença de relugolix e/ou dos seus metabolitos no leite em concentrações até 10 vezes superiores às do plasma às 2 horas pós-dose, diminuindo para níveis baixos em 48 horas pós-dose. A maioria da radioatividade no leite derivada de relugolix consistia em relugolix inalterado.

Estudos de avaliação do risco ambiental revelaram que o relugolix pode constituir um risco para o compartimento aquático (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Amido glicolato de sódio (E468)

Hidroxipropilcelulose (E463)

Estearato de magnésio (E572)

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Cera de Carnaúba (E903)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película Orgovyx estão disponíveis num frasco. Cada frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) contém 30, 33, 90 ou 95 comprimidos revestidos por película e um dessecante e está fechado com uma tampa selada por indução em polipropileno (PP) à prova de crianças.

Embalagens de 30, 33, 90 (3 embalagens de 30 ou 1 embalagem de 90) e 95 comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos revestidos por película Orgovyx também estão disponíveis em blisters de Alu/Alu contendo 30 e 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não estejam disponíveis todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA
LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO
FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À
UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO
MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de

introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR - FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orgovyx 120 mg comprimidos revestidos por película
relugolix

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de relugolix

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30)

33 comprimidos revestidos por película

95 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não ingerir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1642/001 (30 comprimidos revestidos por película)
EU/1/22/1642/002 (90 comprimidos revestidos por película – 3 embalagens de 30)
EU/1/22/1642/005 (90 comprimidos revestidos por película)
EU/1/22/1642/006 (33 comprimidos revestidos por película)
EU/1/22/1642/007 (95 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

orgovyx

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Orgovyx 120 mg comprimidos revestidos por película
relugolix

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de relugolix

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
33 comprimidos revestidos por película
95 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não ingerir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1642/001 (30 comprimidos revestidos por película)
EU/1/22/1642/002 (90 comprimidos revestidos por película – 3 embalagens de 30)
EU/1/22/1642/005 (90 comprimidos revestidos por película)
EU/1/22/1642/006 (33 comprimidos revestidos por película)
EU/1/22/1642/007 (95 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Orgovyx 120 mg comprimidos revestidos por película
relugolix

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de relugolix

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

orgovyx

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orgovyx 120 mg comprimidos revestidos por película
relugolix

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Orgovyx 120 mg comprimidos revestidos por película

relugolix

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Orgovyx e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Orgovyx
3. Como tomar Orgovyx
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Orgovyx
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Orgovyx e para que é utilizado

Orgovyx contém a substância ativa relugolix. É utilizado para tratar doentes adultos com cancro da próstata avançado que respondem à terapia hormonal.

Relugolix atua bloqueando um passo no processo que sinaliza os testículos para produzir testosterona (a hormona sexual masculina). Como a testosterona pode estimular o crescimento do cancro da próstata, ao reduzi-la para níveis muito baixos, o relugolix previne o crescimento e divisão das células do cancro da próstata.

2. O que precisa de saber antes de tomar Orgovyx

Não tome Orgovyx

- se tem alergia ao relugolix ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Orgovyx se tiver qualquer um dos seguintes:

- Condições da circulação cardíaca, como problemas de ritmo cardíaco (arritmia). O risco de problemas de ritmo cardíaco pode aumentar com a utilização de Orgovyx. O seu médico poderá verificar os níveis dos sais (eletrólitos) no organismo e a atividade elétrica do seu coração durante o tratamento com Orgovyx.
- Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sinais ou sintomas como tonturas, desmaio, sensação anormal dos batimentos do coração ou sensação de coração acelerado (palpitações) ou dor no peito. Estes podem ser sintomas de problemas de ritmo cardíaco graves.
- Doença hepática. Pode ser necessário monitorizar a função hepática. A utilização de Orgovyx não foi investigada em doentes com doença hepática grave.
- Doença renal (dos rins).
- Osteoporose ou qualquer condição que afete a resistência dos ossos. Níveis reduzidos de testosterona podem levar a ossos mais frágeis.
- Monitorização da sua doença com uma análise ao sangue do antigénio específico da próstata (PSA).

Crianças e adolescentes

Orgovyx não se destina a utilização por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Orgovyx

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica.

Orgovyx pode interferir com alguns medicamentos utilizados para tratar problemas de ritmo cardíaco (por ex., quinidina, procainamida, amiodarona e sotalol) ou pode aumentar o risco de problemas de ritmo cardíaco quando utilizado com alguns outros medicamentos (por ex., metadona [utilizada para alívio da dor e parte de desintoxicação de toxicodependência], moxifloxacina [um antibiótico], antipsicóticos utilizados para doenças mentais graves).

Outros medicamentos podem interferir com a absorção de relugolix, resultando num aumento nos níveis sanguíneos que podem aumentar os efeitos indesejáveis ou diminuir nos níveis sanguíneos, o que pode diminuir a eficácia de Orgovyx. Exemplos de medicamentos que podem interferir com Orgovyx incluem:

- Determinados medicamentos utilizados para tratar **epilepsia** (por ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **infecções bacterianas** (por ex., rifampicina, azitromicina, eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **infecções fúngicas** (por ex., cetoconazol, itraconazol).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **cancro da próstata** (por ex., apalutamida).

- Produtos à base de plantas contendo **hipericão** (*Hypericum perforatum*).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **tensão arterial alta** (por ex., carvedilol, verapamil).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **arritmias** (por ex., amiodarona, dronedarona, propafenona, quinidina).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **angina** (por ex., ranolazina).
- Determinados medicamentos utilizados como **imunossupressores** (por ex., ciclosporina).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **infecções pelo VIH** (por ex., ritonavir [ou combinações contendo ritonavir], efavirenz).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **hepatite C** (por ex., telaprevir).

O seu médico pode assim alterar os seus medicamentos, mudar a hora de toma de certos medicamentos, a dose dos medicamentos ou aumentar a dose de Orgovyx.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Orgovyx destina-se a utilização em homens com cancro da próstata. Este medicamento pode possivelmente ter um efeito na fertilidade masculina.

Este medicamento não é indicado para mulheres que possam engravidar. Não deve ser utilizado em mulheres que estão ou possam estar grávidas ou a amamentar.

- Informação para homens:
 - Se tiver relações sexuais com uma mulher com o potencial de engravidar, use um preservativo e outro método contraceptivo eficaz utilizado pela sua parceira, durante o tratamento e durante 2 semanas depois do tratamento com este medicamento, para prevenir uma gravidez.
 - Se tiver relações sexuais com uma mulher grávida, use um preservativo para proteger o feto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O cansaço é um efeito indesejável muito frequente e as tonturas são um efeito indesejável frequente que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer devido ao tratamento ou resultar da doença subjacente.

Orgovyx contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Orgovyx

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

- três comprimidos no primeiro dia do tratamento.
- posteriormente, um comprimido uma vez por dia, tomado por volta da mesma hora cada dia.

O médico pode mudar a dose, se necessário.

Engolir inteiro. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos com um pouco de líquido.

Se tomar mais Orgovyx do que deveria

Não houve notificações de efeitos nocivos graves decorrentes da ingestão de várias doses deste medicamento de uma só vez. Se tiver tomado demasiados comprimidos de Orgovyx, ou descobrir que uma criança tomou alguns comprimidos, peça aconselhamento ao seu médico o mais depressa possível. Leve o medicamento consigo para o mostrar ao médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Orgovyx

Se se lembrar que falhou a toma de uma dose menos de 12 horas após a hora normal a que a teria tomado, tome-a assim que se lembrar e depois continue a toma dos comprimidos no dia seguinte, como de costume. Se falhar uma dose em mais do que 12 horas, não tome a dose. Tome a próxima dose no dia seguinte, como de costume.

Se parar de tomar Orgovyx

Se quiser parar de tomar este medicamento, fale primeiro com o seu médico. O seu médico explicar-lhe-á os efeitos da interrupção do tratamento e discutirá consigo outras possibilidades.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

Procure assistência médica urgente se desenvolver:

- Inchaço rápido da face, boca, lábios, língua, garganta, abdómen, ou braços e pernas (angioedema) (pouco frequente: pode afetar até 1 em 100 pessoas).

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Orgovyx e estão indicados abaixo de acordo com a frequência com que ocorrem.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- afrontamentos

- diarreia
- prisão de ventre
- dores nos músculos e nas articulações
- cansaço

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia)
- aumento dos seios nos homens (ginecomastia)
- insônia
- depressão
- tonturas
- dor de cabeça
- tensão arterial alta
- indisposição incluindo sensação de mal-estar (náuseas)
- aumento do suor
- erupção na pele
- diminuição do interesse sexual
- aumento do peso
- aumento dos níveis de açúcar no sangue
- aumento dos níveis de gordura no sangue (triglicéridos)
- aumento do nível de colesterol no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- ossos mais frágeis (osteoporose)
- aumento das enzimas hepáticas
- urticária
- ataque cardíaco

Não conhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- alterações no eletrocardiograma (QT prolongado)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Orgovyx

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Orgovyx

- A substância ativa é o relugolix.
- Os outros componentes são manitol (E421), amido glicolato de sódio (E468), hidroxipropilcelulose (E463), estearato de magnésio (E572), hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetina (E1518), óxido de ferro vermelho (E172), cera de Carnaúba (E903).

Consulte “Orgovyx contém sódio” na secção 2 para obter mais informações.

Qual o aspeto de Orgovyx e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Orgovyx têm a forma de amêndoa e são vermelho claro (11 mm [comprimento] × 8 mm [largura]) com “R” num dos lados e “120” no outro.

Orgovyx está disponível num frasco de plástico branco com 30, 33, 90 ou 95 comprimidos revestidos por película em embalagens com 30, 33, 95 comprimidos revestidos por película e 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película ou 1 frasco de 90 comprimidos revestidos por película). Cada frasco contém ainda um dessecante para manter o medicamento seco (protegê-lo contra a humidade). Não remova o dessecante do frasco. Cada frasco inclui uma tampa selada por indução à prova de crianças.

Os comprimidos revestidos de Orgovyx também estão disponíveis em blisters de Alu/Alu contendo 30 e 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.