

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orgovyx 120 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 120 mg relugolix.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusröd, mandelformad, filmdragerad tablett (11 mm [längd] × 8 mm [bredd]), märkt med "R" på ena sidan och med "120" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Orgovyx är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad, hormonkänslig prostatacancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen med Orgovyx bör inledas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av medicinsk behandling av prostatacancer.

Dosering

Behandlingen med Orgovyx ska inledas med en laddningsdos på 360 mg (tre tabletter) den första dagen, följt av en dos på 120 mg (en tablett) en gång dagligen, ungefär vid samma tid varje dag.

Eftersom inte relugolix inducerar någon förhöjning av testosteronnivån, behöver ingen antiandrogenbehandling läggas till vid behandlingsstart.

Dosmodifiering vid användning med P-gp-hämmare

Behandling med Orgovyx samtidigt med perorala P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare) rekommenderas inte. Om samtidig behandling är nödvändig, ska Orgovyx tas först och det ska gå minst 6 timmar mellan doserna (se avsnitt 4.5). Om det krävs en kort behandlingskur med P-gp-hämmare, kan behandlingen med Orgovyx avbrytas i upp till 2 veckor.

Dosmodifiering vid användning med en kombinerade P-gp- och starka CYP3A-inducerare
Behandling med Orgovyx samtidigt med kombinerade P-gp- och starka cytokrom-P450 (CYP) 3A-inducerare rekommenderas inte. Om samtidig behandling är nödvändig, måste dosen Orgovyx ökas till 240 mg en gång dagligen. När kombinationsbehandlingen med P-gp- och den starka CYP3A-induceraren har satts ut, måste den rekommenderade Orgovyx-dosen på 120 mg en gång dagligen återupptas (se avsnitt 4.5).

Missade doser

Om en dos missas, ska Orgovyx tas så snart patienten kommer ihåg det. Om det har gått mer än 12 timmar sedan den missade dosen skulle ha tagits, ska patienten istället hoppa över dosen och återgå till det vanliga doseringsschemat följande dag.

Om behandlingen med Orgovyx avbryts i mer än 7 dagar, måste Orgovyx återinsättas med en laddningsdos på 360 mg den första dagen, följt av en dos på 120 mg en gång dagligen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet krävs hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Orgovyx för barn och ungdomar under 18 år för indikationen behandling av avancerad, hormonkänslig prostatacancer.

Administreringssätt

Oral användning.

Orgovyx kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vätska.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekt på QT/QTc-intervallförlängning

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

För patienter med tidigare QT-förlängning eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se

avsnitt 4.5), måste läkaren bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för Torsade de pointes, innan behandlingen med Orgovyx påbörjas.

En grundlig QT/QTc-studie har visat att relugolix inte har någon inneboende (intrinsic) effekt på förlängningen av QTc-intervallet (se avsnitt 4.8).

Hjärt- och kärlsjukdom

Hjärt- och kärlsjukdomar, såsom hjärtinfarkt och stroke, har rapporterats i den medicinska litteraturen hos patienter med androgen deprivationsterapi. Därför ska alla riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom tas i beaktande.

Förändringar i bentätheten

Långvarig testosteronsuppression hos män som genomgått orkiektomi eller som behandlats med en GnRH-receptoragonist eller GnRH-antagonist är förknippad med minskad bentäthet. Hos patienter med ytterligare riskfaktorer, kan minskad bentäthet leda till osteoporos och ökad risk för skelettfraktur.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med känd eller misstänkt leversjukdom har inte inkluderats i några kliniska långtidsstudier med relugolix. Övergående, lätt förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) har observerats, men har inte åtföljts av förhöjt bilirubin och inte heller varit förknippat med några kliniska symtom (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att leverfunktionen hos patienter med känd eller misstänkt leversjukdom övervakas under behandlingen. Farmakokinetiken för relugolix hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte utvärderats (se avsnitt 5.2).

Gravt nedsatt njurfunktion

Exponeringen för relugolix hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion kan öka upp till två gånger (se avsnitt 5.2). Eftersom en lägre dos av relugolix inte finns tillgänglig, måste försiktighet iaktas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion vid administrering av en dos på 120 mg relugolix en gång dagligen. Det är okänt hur stor mängd relugolix som avlägsnas genom hemodialys.

Övervakning av prostataspecifikt antigen (PSA)

Effekten av Orgovyx ska övervakas via kliniska parametrar och serumnivåer av prostataspecifikt antigen (PSA).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eventuell påverkan av andra läkemedel på exponeringen för relugolix

Kliniska interaktionsstudier med P-gp-hämmare (erytromycin och azitromycin) och kombinerade P-gp- och starka CYP3A4-inducerare (rifampicin) har visat sig påverka

exponeringen för relugolix i kliniskt relevant utsträckning. Effekten av samtidig administrering på exponeringen för relugolix och tillhörande doseringsrekommendationer sammanfattas i tabell 1. Denna lista inkluderar även förväntad effekt och rekommendationer med andra potentiellt interagerande läkemedel.

P-gp-hämmare

Samtidig administrering av Orgovyx och perorala P-gp-hämmare rekommenderas inte. Relugolix är ett P-gp-substrat (se avsnitt 5.2).

Om samtidig användning med perorala P-gp-hämmare som tas en eller två gånger dagligen är nödvändig, ska Orgovyx tas först, och den perorala P-gp-hämmaren tas 6 timmar därefter. Patienten ska också kontrolleras oftare avseende biverkningar. Alternativt kan behandlingen med Orgovyx avbrytas i upp till 2 veckor för en kort behandlingskur med P-gp-hämmare (t.ex. för vissa makrolidantibiotika). Om behandlingen med Orgovyx avbryts i mer än 7 dagar, ska administreringen av Orgovyx återupptas med en laddningsdos på 360 mg den första dagen, följt av 120 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

Kombinerade P-gp- och starka CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av Orgovyx och kombinerade av P-gp- och starka CYP3A-inducerare rekommenderas inte.

Om samtidig administrering är nödvändig, ska Orgovyx-dosen höjas (se avsnitt 4.2). Den rekommenderade dosen av Orgovyx ska återupptas en gång dagligen efter det att behandlingen med kombinationen av P-gp- och starka CYP3A-inducerare har satts ut.

Andra läkemedel

Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats i farmakokinetiken för relugolix vid samtidig administrering av relugolix och syrereducerande läkemedel.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet. Därför ska användning av Orgovyx samtidigt med läkemedel som är kända att förlänga QT-intervallet eller läkemedel som kan inducera Torsade de pointes, såsom antiarytmika i klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) och de antiarytmiska medlen metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. övervägas noggrant (se avsnitt 4.4).

Tabell 1. Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på relugolixexponering (C_{max}, AUC_{0-inf}) och rekommendationer

Samverkande läkemedelsdosregim	Relugolix dosregim	Förändring i relugolix AUC _{0-inf}	Förändring i relugolix C _{max}	Rekommendation
Läkemedel som är orala P gp-hämmare				
erythromycin 500 mg QID, multipeldos (P-gp- och måttlig CYP3A4-hämmare)	120 mg singeldos	3,5-faldigt ↑	2,9-faldigt ↑	Samtidig användning av Orgovyx med erytromycin, azithromycin och andra orala P-gp-hämmare rekommenderas inte Om samtidig användning med orala P-gp-hämmare en eller två gånger dagligen är nödvändig (t.ex. azitromycin), ta Orgovyx först och separera doseringen med P-gp-hämmaren med minst 6 timmar och övervaka patienterna oftare för biverkningar.
Azithromycin 500 mg singeldos (P-gp-hämmare)	120 mg singeldos	*1,5-faldigt ↑	*1,6-faldigt ↑	
Azithromycin 500 mg singeldos 6 timmar efter administration av relugolix (P-gp-hämmare)		1,4-faldigt ↑	1,3-faldigt ↑	
Andra läkemedel som är P-gp-hämmare inkluderar (men är inte begränsade till): <u>Antiinfektiva medel</u> azitromycin, erytromycin, klaritromycin, gentamicin, tetracyklin. <u>Svampmedel</u> ketokonazol, itrakonazol. <u>Blodtryckssänkande medel</u> karvedilol, verapamil.	Terapeutisk dos för Orgovyx	Förväntad: ↑ Se även resultat från kliniska studier med erytromycin och azitromycin (ovan).	Förväntad: ↑ Se även resultat från kliniska studier med erytromycin och azitromycin (ovan).	

<u>Antiarytmika</u> amiodarone, dronedaron, propafenon, kinidin.				
<u>Antianginösa läkemedel</u> ranolazin				
<u>Immunsuppressiva läkemedel</u> ciklosporin.				
<u>HIV eller HCV- proteashämmare</u> ritonavir, telaprevir.				
Läkemedel som är CYP3A4-hämmare				
Voriconazole 200 mg BID, multipeldos (stark CYP3A4- hämmare)	120 mg singeldos	12% ↑	18% ↓	Inga dosjusteringar rekommenderas för samtidig administrering av relugolix- och CYP3A4-hämmare utan P-gp-hämning
fluconazole 200 mg QD, multipeldos (måttlig CYP3A4- hämmare)	40 mg singeldos	19%↑	44% ↑	
Atorvastatin 80 mg QD, multipeldos (svag CYP3A4- hämmare)	40 mg singeldos	5%↓	22%↓	
Läkemedel som är kombinerade P gp- och starka CYP3A4-inducerare				
Rifampicin 600 mg QD, multipel dos	40 mg singeldos	55%↓	23%↓	Samtidig administrering av Orgovyx med rifampicin och andra starka CYP3A4- och P-gp- inducerare rekommenderas inte

				eftersom dessa kan minska AUC och $C_{\max}$ för relugolix och därmed kan minska behandlingseffekten av Orgovyx. En ökad dos rekommenderas om samtidig administrering är nödvändig (se avsnitt 4.2).
Läkemedel som är kombinerade P-gp- och starka CYP3A4-inducerare inkluderar (men är inte begränsade till): <u>Androgenreceptorhämmare</u> apalutamid. <u>Antiepileptika</u> karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. <u>Antiinfektiva medel</u> rifampicin, rifabutin. <u>Medicinalväxter</u> johannesört (Hypericum perforatum). <u>HIV eller HCV-proteashämmare</u> ritonavir. <u>Icke-nukleosider, hämmare av omvänt transkriptas</u> efavirenz.	Terapeutisk dos för Orgovyx	Förväntad: ↓ Se även resultat från kliniska studier med erytromycin och azitromycin (ovan).	Förväntad: ↓ Se även resultat från kliniska studier med erytromycin och azitromycin (ovan).	
Kombination med andra läkemedel för avancerad hormonkänslig prostatacancer				

Abirateron (inte en hämmare/inducerare av CYP3A4 och/eller P-gp)	Terapeutisk dos för Orgovyx	Förväntad: ↔	Förväntad: ↔	Abirateron och docetaxel är inte kända hämmare/inducerare av enzymer och transportörer som bidrar till metabolismen och transporten av relugolix. Ingen kliniskt betydelsefull interaktion förväntas och ingen dosjustering av Orgovyx krävs.
Docetaxel (inte en hämmare/inducerare av CYP3A4 och/eller P-gp)	Terapeutisk dos för Orgovyx	Förväntad: ↔	Förväntad: ↔	Ingen kliniskt betydelsefull interaktion förväntas och ingen dosjustering av Orgovyx krävs.
Darolutamid (svag inducerare av CYP3A4)	Terapeutisk dos för Orgovyx	Förväntad: ↔	Förväntad: ↔	Darolutamid är en svag inducerare av CYP3A4. Den potentiella exponeringsminskningen förväntas dock inte vara kliniskt betydelsefull. Ingen dosjustering av Orgovyx krävs.
Enzalutamid (stark CYP3A4-inducerare och P-gp-hämmare)	Terapeutisk dos för Orgovyx	Förväntad: ↔	Förväntad: ↔	Enzalutamid kan minska (CYP3A-induktion) och/eller öka (P-gp-hämning) relugolix-exponeringen. Baserat på begränsade data (n=20) hos män som fick en 120 mg-dos av relugolix och 80 till 160 mg-doser av enzalutamid samtidigt i upp till 266 dagar i fas 3-studien, förändrades inte dalkoncentrationerna för relugolix i

				plasma i kliniskt signifikant utsträckning vid tillägg av enzalutamid till monoterapi med relugolix. Därför rekommenderas inga dosändringar för samtidig administrering av relugolix och enzalutamid.
Apalutamid (P-gp- och stark CYP3A4-inducerare)	Terapeutisk dos för Orgovyx	Förväntad: ↓	Förväntad: ↓	I en klinisk studie gav Orgovyx 120 QD (utan apalutamid) och Orgovyx 240 QD (med 240 QD apalutamid) liknande C_{dal}-värden. En ökad dos av Orgovyx rekommenderas om samtidig administrering med apalutamid är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Förkortningar: **QD**: en gång dagligen, **BID**: två gånger dagligen, **QID**: fyra gånger dagligen, **HIV**: humant immunbristvirus, **HCV**: hepatit C-virus.

*: Vid samtidig administrering av azitromycin och relugolix observerades upp till 5-faldiga exponeringsökningar för relugolix under de första 3 timmarna efter dosering på mediankoncentration-tidkurvorna. Efter ett dosseparationsfönster på 6 timmar var ökningen av relugolixexponering på mediankoncentration-tidkurvorna maximalt 1,6-faldig under de första 3 timmarna efter dosering.

Eventuell påverkan av relugolix på exponeringen för andra läkemedel

Relugolix är en svag inducerare av CYP3A-medierad metabolism och en hämmare av BCRP och P-gp *in vitro*. Effekten av samtidig administrering av relugolix på exponeringen för midazolam, rosuvastatin och dabigatran och tillhörande doseringsrekommendationer sammanfattas i tabell 2. Denna lista innehåller även förväntade potentiella interaktionseffekter av relugolix på andra läkemedel.

In vitro-studier

Cytokrom P450 (CYP)-enzymer: Relugolix är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 och inte heller en inducerare av CYP1A2 eller CYP2B6 vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer.

Transportsystem: Relugolix är inte en hämmare av OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K eller BSEP vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer.

Tabell 2. Effekt av relugolix på exponering ($C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$) av samtidigt administrerade läkemedel och rekommendationer

Relugolix dosregim	Läkemedlets dosregim	Förändring i läkemedlets $AUC_{0-\infty}$	Förändring i läkemedlets $C_{\max}$	Rekommendation
Läkemedel som är CYP3A-substrat				
120 mg QD, multipeldoser	Midazolam 5 mg enkeldos (känsligt CYP3A-substrat)	22 % ↓	14 % ↓	Ingen dosjustering av midazolam och andra CYP3A-substrat krävs. Kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra CYP3A-substrat än midazolam förväntas inte. Om behandlingseffekten minskar kan läkemedel (t.ex. statiner) titreras för att uppnå önskad behandlingseffekt.
Läkemedel som är BCRP-substrat				
120 mg QD, multipeldoser	Rosuvastatin 10 mg enkeldos (känsligt BCRP- och OATP1B1-substrat)	27 % ↓	34 % ↓	Den minskade exponeringen för rosuvastatin anses inte ha klinisk betydelse, men rosuvastatin kan titreras för att uppnå önskad behandlingseffekt. Effekten av relugolix på andra BCRP-substrat har inte utvärderats och relevansen för andra BCRP-substrat är okänd.
Läkemedel som är P-gp-substrat				

120 mg enkeldos	Dabigatranexetil 150 mg enkeldos (P-gp-substrat)	17 % ↑	18 % ↑	Ökningen av dabigatranexponering anses inte vara kliniskt betydelsefull. Därför förväntas inte kliniskt betydelsefulla effekter av en 120 mg-dos av relugolix på andra P-gp-substrat. Med tanke på att laddningsdosen på 360 mg relugolix inte har testats, rekommenderas dosseparation av laddningsdosen av relugolix från administrering av andra P-gp-substrat.
-----------------	--	--------	--------	--

Kombination med andra läkemedel för avancerad hormonkänslig prostatacancer

Terapeutisk dos för Orgovyx	Abirateron (CYP3A4-substrat)	Förväntad: ↔	Förväntad: ↔	Inga kliniskt betydelsefulla förändringar av exponeringen förväntas och inga dosjusteringar krävs för abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid eller docetaxel vid samtidig administrering med relugolix.
Terapeutisk dos för Orgovyx	Docetaxel (CYP3A-substrat)	Förväntad: ↔	Förväntad: ↔	
Terapeutisk dos för Orgovyx	Darolutamid (CYP3A-, P-gp- och BCRP-substrat)	Förväntad: ↔	Förväntad: ↔	
Terapeutisk dos för Orgovyx	Enzalutamid (CYP2C8- och CYP3A4-substrat)	Förväntad: ↔	Förväntad: ↔	
Terapeutisk dos för Orgovyx	Apalutamid (CYP2C8- och CYP3A4-substrat)	Förväntad: ↔	Förväntad: ↔	

Förkortningar: QD: en gång dagligen

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Detta läkemedel är inte avsett för kvinnor i fertil ålder. Det ska inte användas till kvinnor som är eller kan bli gravida eller som ammar (se avsnitt 4.1).

Preventivmedel

Det är inte känt om relugolix eller dess metaboliter förekommer i sperma. Baserat på fynd hos djur och på verkningsmekanismen, måste en patient som har sexuellt umgänge med en kvinna i fertil ålder använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i 2 veckor efter den sista dosen av Orgovyx.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av relugolix i gravida kvinnor. Djurstudier har visat att exponering för relugolix tidigt under graviditeten kan öka risken för tidigt missfall (se avsnitt 5.3). Baserat på de farmakologiska effekterna, kan negativa effekter på graviditet inte uteslutas.

Amning

Resultat från icke-kliniska studier tyder på att relugolix utsöndras i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3). Det finns inga tillgängliga data angående förekomsten av relugolix eller dess metaboliter i bröstmjölk eller dess effekt på spädbarn som ammas. Effekter på ammade nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Fertilitet

Baserat på fynd hos djur och på verkningsmekanismen, kan Orgovyx försämra fertiliteten hos fertila män (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Orgovyx har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Uttalad trötthet och yrsel är mycket vanliga (uttalad trötthet) och vanliga (yrsel) biverkningar som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste observerade biverkningarna under behandling med relugolix är fysiologiska effekter av testosteronsuppression, däribland värmevallningar (54 %), muskuloskeletal smärta (30 %) och uttalad trötthet (26 %). Andra mycket vanliga biverkningar är bland annat diarré och förstoppning (12 % vardera).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna som är listade i tabell 2 är klassificerade efter frekvens och organsystem. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3. Biverkningar som rapporterats i kliniska studier och under erfarenheter efter godkännande för försäljning

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Anemi
Endokrina systemet	
Vanliga	Gynekomasti
Psykiska störningar	
Vanliga	Insomni
	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel
	Huvudvärk
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtinfarkt
Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	
Mycket vanliga	Värmevallningar
Vanliga	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Diarré ^a
	Förstoppning
Vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
	Utslag
Mindre vanliga	Urtikaria
	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta ^b
Mindre vanliga	Osteoporos/osteopeni
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Minskad libido
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Uttalad trötthet ^c
Undersökningar	
Vanliga	Viktökning
	Ökad blodglukosnivå ^d
	Ökat triglyceridvärde ^d
	Ökad mängd kolesterol i blodet ^e
Mindre vanliga	Ökat aspartataminotransferas
	Ökat alaninaminotransferas ^d

^a Omfattar diarré och kolit

^b Omfattar artralgi, ryggsmärtor, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, myalgi, skelettsmärta, nacksmärta, artrit, muskuloskeletal stelhet, icke-kardiell bröstsmärta, ryggradssmärta och muskuloskeletala besvär

^c Omfattar trötthet och asteni

^d Ökningar av grad 3/4 som identifierats genom övervakning med kliniska laboratorieprover (se nedan)

^e Det förekom inga rapporterade förhöjda kolesterolvärden > grad 2

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förändringar i laboratorieparametrar

Förändringarna i laboratorievärden som observerades under upp till 1 års behandling i fas 3-studien (N = 622) låg inom samma intervall för både Orgovyx och en GnRH-agonist (leuprorelin) som användes som aktivt jämförelseläkemedel. ALAT- och/eller ASAT-koncentrationer > 3 x övre normalgränsen (ULN) rapporterades efter behandlingen med Orgovyx för 1,4 % av patienterna med normalvärden före behandlingen. Bland patienterna som behandlades med Orgovyx observerades en ökning av ALAT till grad 3/4 hos 0,3 % och av ASAT till grad 3/4 hos 0 %. Inga biverkningar var förknippade med ökat bilirubin.

Hemoglobinkoncentrationen minskade med 10 g/l under upp till 1 år lång behandling. Efter behandlingen med Orgovyx observerades en markant minskning av hemoglobinkoncentrationen (≤ 105 g/l) hos 4,8 %, med en minskning till grad 3/4 hos 0,5 %. Glukosvärdet ökade till grad 3/4 hos 2,9 % och triglyceriderna ökade till grad 3/4 hos 2,0 % av patienterna som var under observation.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inget känt specifikt motgift för överdosering med Orgovyx. I händelse av överdosering ska behandlingen med Orgovyx avbrytas och allmän understödande vård ges tills alla tecken på klinisk toxicitet har minskat eller försvunnit, med hänsyn tagen till halveringstiden på 61,5 timmar. Biverkningar i händelse av överdosering har ännu inte observerats. Det förväntas att sådana biverkningar skulle likna de som anges i avsnitt 4.8. Det är okänt om relugolix avlägsnas genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: endokrinterapi, övriga antihormoner och relaterade medel. ATC-kod: L02BX04

Verkningsmekanism

Relugolix är en icke-peptid GnRH-antagonist som kompetitivt binder till GnRH-receptorer i främre hypofysen och därigenom förhindrar naturligt GnRH från att binda och stimulera insöndring av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH). Som ett resultat minskar produktionen av testosteron i testiklarna. Hos människor sjunker FSH- och LH-koncentrationerna snabbt när behandlingen med Orgovyx inleds, och testosteronkoncentrationerna hålls nere under den fysiologiska koncentrationen. Behandlingen är inte förknippad med den initiala ökning av FSH- och LH-koncentrationer och efterföljande testosteronökning ("uppfламning") som observerats när behandling med en GnRH-analog

inleds. Efter avslutad behandling återgår hypofyshormonerna och könshormonerna till fysiologiska koncentrationer.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten för Orgovyx utvärderades i HERO, en randomiserad, öppen studie hos vuxna män med androgenkänslig avancerad prostatacancer som krävde minst 1 års androgen deprivationsterapi och som inte var aktuella för kirurgi eller strålbehandling i botande syfte. Lämpliga patienter hade antingen biokemiska tecken (PSA) eller kliniska tecken på återfall efter en lokal, primär intervention i botande syfte, var inte aktuella för ”räddande kirurgi” och hade nyligen fått diagnosen androgenkänslig metastaserad sjukdom eller hade en framskriden lokal sjukdom som sannolikt inte skulle kunna botas genom primär intervention med vare sig kirurgi eller strålning. Patienterna var tvungna att ha en funktionsstatus på 0 eller 1 på ECOG-skalan. Patienter med sjukdomsprogression under behandlingsperioden uppmuntrades att stanna kvar i studien och kunde få strålbehandling på ordination av prövaren, om indicerat. Om PSA-nivåerna steg tilläts patienterna få enzalutamid efter bekräftad PSA-progression eller docetaxel under studien.

Det primära effektmåttet var medicinsk kastration, definierad som nedtryckt och bibehållen testosteronkoncentration i serum på kastratnivå (< 50 ng/dl) från dag 29 till och med 48 veckors behandling, samt att relugolix bedömdes vara icke underlägset (non-inferior) jämfört med leuprorelin (se tabell 3). Andra viktiga sekundära effektmått inkluderade kastrationsfrekvenser på dag 4 och 15, kastrationsfrekvenser med testosteron < 20 ng/dl på dag 15 och PSA-svarsfrekvens på dag 15 (se tabell 4).

Totalt 934 patienter randomiserades till att få Orgovyx eller leuprorelin i förhållandet 2:1 under 48 veckor:

- a) Orgovyx i en laddningsdos på 360 mg den första dagen, följt av dagliga doser på 120 mg peroralt.
- b) Leuprorelin 22,5 mg (eller 11,25 mg i Japan, Taiwan och Kina) som subkutan injektion var tredje månad.

Medianåldern för populationen ($N = 930$) i båda behandlingsgrupperna var 71 år (intervall: 47 till 97 år). Fördelningen utifrån etniskt ursprung var 68 % vita, 21 % asiater, 4,9 % svarta och 5 % övriga. Sjukdomsstadiet var fördelat enligt följande: 32 % metastaserad (M1), 31 % lokalt framskriden (T3/4 NX M0 eller något av T N1 M0), 28 % lokal (T1 eller T2 N0 M0) och 10 % ej klassificerbar.

De primära effekresultaten för Orgovyx jämfört med leuprorelin när det gällde att erhålla och bibehålla testosteronnivån i serum på kastratnivåer ($T < 50$ ng/dl) visas i tabell 3 och bild 1. Testosteronnivåerna vid baslinjen och tidsförloppet för testosteronsuppression med Orgovyx och leuprorelin under den 48 veckor långa behandlingsperioden visas i bild 2.

Tabell 4. Andelar medicinsk kastration (testosteronkoncentration < 50 ng/dl) från vecka 5 dag 1 (dag 29) till och med vecka 49 dag 1 (dag 337) i HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelin 22,5 eller 11,25 mg^a
Antal behandlade	622 ^b	308 ^b
Andel som svarar (95 % KI) ^c	96,7 % (94,9 %, 97,9 %)	88,8 % (84,6 %, 91,8 %)
Skillnad jämfört med leuprorelin (95 % KI)	7,9 % (4,1 %, 11,8 %) ^d p-värde < 0,0001	

^a 22,5 mg dos i Europa och Nordamerika; 11,25 mg dos i Asien. Kastrationsandelen i undergruppen av patienter som fick 22,5 mg leuprorelin (n = 264) var 88,0 % (95 % KI: 83,4 %, 91,4 %).

^b Två patienter i varje arm fick inte studiebehandlingen och inkluderades inte.

^c Kaplan-Meier-uppskattningar inom gruppen.

^d Icke-underlägsenhet (non-inferiority) testades med en marginal på -10 %.

Bild 1: Kumulativ incidens av testosteronkoncentrationer < 50 ng/dl i HERO

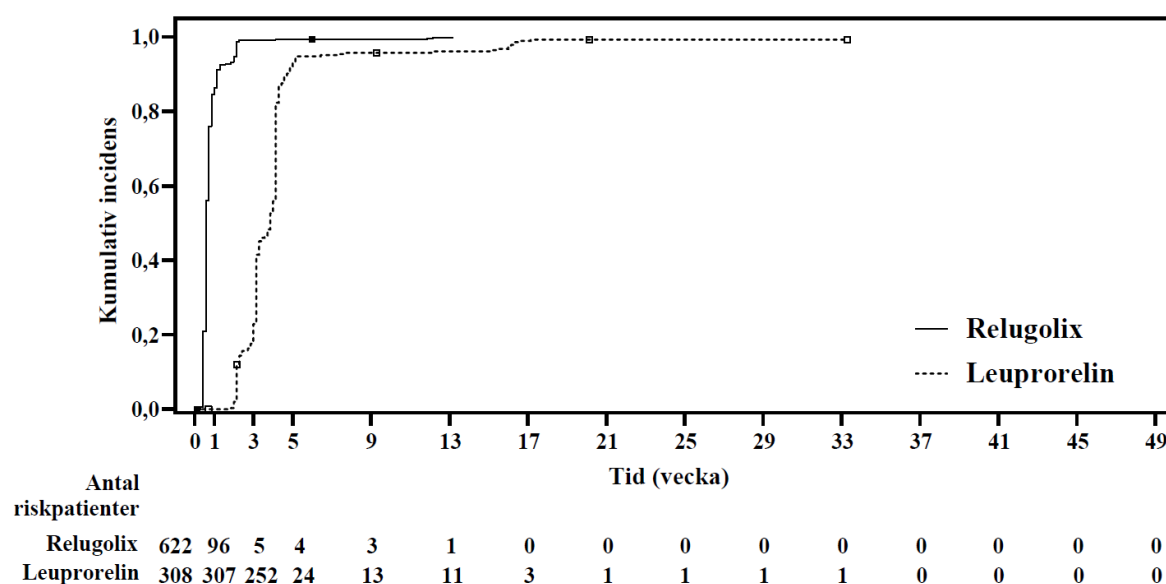
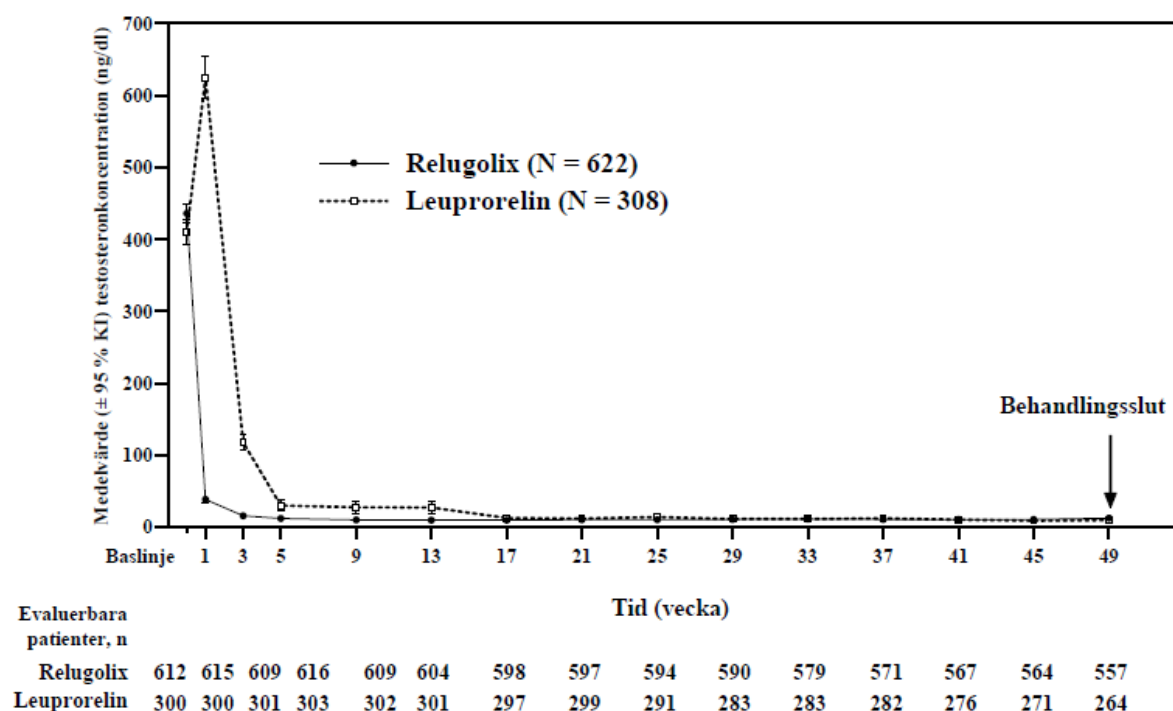


Bild 2: Testosteronkoncentrationer från baslinjen till vecka 49 (medelvärde och 95 % KI) i HERO



En sammanfattning av resultaten för de viktigaste, sekundära effektmåten visas i tabell 4.

Tabell 5. Sammanfattning av viktiga sekundära effektmått

Sekundärt effektmått	Orgovyx (N = 622)	Leuprorelin (N = 308)	p-värde
Kumulativ sannolikhet för testosterosuppression till < 50 ng/dl före dosering på dag 4	56,0	0,0	< 0,0001
Kumulativ sannolikhet för testosterosuppression till < 50 ng/dl före dosering på dag 15	98,7	12,1	< 0,0001
Andel patienter med PSA-svar på dag 15, följt av bekräftelse på dag 29	79,4	19,8	< 0,0001
Kumulativ sannolikhet för testosterosuppression till < 20 ng/dl före dosering på dag 15	78,4	1,0	< 0,0001

Förkortningar: PSA = prostataspecifikt antigen

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Orgovyx för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av avancerad hormonkänslig prostatacancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral administrering av en laddningsdos på 360 mg var medelvärdet ($\pm$ standardavvikelse [$\pm$ SD]) för AUC₀₋₂₄ och C_{max} för relugolix 985 ($\pm$ 742) ng·tim/ml respektive 215 ($\pm$ 184) ng/ml. Efter administrering av en dos på 120 mg en gång dagligen var medelvärdet ($\pm$ SD) av C_{max}, C_{avg} (genomsnittlig plasmakoncentration under doseringsintervallet på 24 timmar) och C_{dålvärde} för relugolix vid steady state 70 ($\pm$ 65) ng/ml, 17,0 ($\pm$ 7) ng/ml respektive 10,7 ($\pm$ 4) ng/ml.

Akkumuleringen av exponering för relugolix, vid administrering av en dos på 120 mg relugolix en gång dagligen, är ungefär tvåfaldig. Vid administrering av relugolix en gång dagligen, efter en laddningsdos på 360 mg den första administreringsdagen, uppnås steady state av relugolix på dag 7.

Absorption

Absorptionen av relugolix efter peroral administrering medieras primärt av intestinalt P-gp, för vilket relugolix är ett substrat. Efter peroral administrering absorberas relugolix snabbt och når en kvantifierbar koncentration 0,5 timme efter dosering, följt av en eller flera efterföljande absorptionstoppar. Mediantiden (intervallet) till $C_{\max}$ ($t_{\max}$) för relugolix är 2,25 timmar (0,5 till 5,0 timmar). Den absoluta biotillgängligheten för relugolix är 11,6 %.

Efter administrering av en enkeldos relugolix 120 mg, efter intag av en måltid med högt kaloriinnehåll och hög fetthalt (cirka 800 till 1 000 kalorier varav 500, 220 respektive 124 från fett, kolhydrater respektive protein), minskade $AUC_{0-\infty}$ och $C_{\max}$ med 19 % respektive 21 %. Den minskade exponeringen för relugolix i samband med måltid anses inte ha klinisk betydelse, och därför kan Orgovyx administreras utan hänsyn till måltider (se avsnitt 4.2).

Distribution

Relugolix är till 68 till 71 % bundet till plasmaproteiner, främst till albumin, och i mindre utsträckning till surt α_1 -glykoprotein. Det genomsnittliga blod-plasmaförhållandet är 0,78. Baserat på den skenbara distributionsvolymen (V_z) sker en omfattande distribution av relugolix ut i vävnaderna. Den uppskattade distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) är 3 900 l.

Metabolism

In vitro-studier indikerar att de primära CYP-enzymerna som bidrog till den totala, oxidativa metabolismen av relugolix i levern var CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) med de oxidativa metaboliterna, metabolit A och metabolit B, bildade av CYP3A4/5 respektive CYP2C8.

Eliminering

När relugolix väl har absorberats, elimineras cirka 19 % av läkemedlet som oförändrad aktiv substans i urinen och cirka 80 % elimineras via flera olika metabolismvägar, däribland CYP3A och CYP2C8 och flera andra mindre metabolismvägar. I mindre utsträckning utsöndras även oförändrat läkemedel och/eller metaboliterna i gallan. Cirka 38 % av den administrerade dosen utsöndras som metaboliter (andra än metabolit C) i feces och urin. Metabolit C, som bildas av den intestinala mikrofloran, är den primära metaboliten i feces (51 %) och återspeglar också icke-absorberat läkemedel.

Linjäritet/icke-linjäritet

Relugolix förknippas med större än dosproportionella exponeringsökningar vid doser under cirka 80 mg, vilket är förenligt med den dosberoende mättnaden av intestinalt P-gp och motsvarande minskande bidrag av efflux genom intestinalt P-gp i förhållande till den orala biotillgängligheten av relugolix efter hand som dosen ökas. När intestinalt P-gp är mättat styrs en större del av absorptionen av relugolix av passiv diffusion, och exponeringen för relugolix ökar i proportion till dosen inom dosintervallet 80–360 mg. Det intestinala P-glykoproteinet

mättnad vid högre doser av relugolix, visas genom den dosrelaterade ökningen av exponeringen för relugolix i samband med erytromycin, en stark P-gp-hämmare (och måttlig CYP3A-hämmare), där exponeringsökningen var mindre för en dos på 120 mg jämfört med lägre doser av relugolix (20 eller 40 mg) (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska (PopPK) och populationsfarmakokinetiska/-farmakodynamiska (PopPK/PD) analyser tyder på att det inte finns några kliniskt signifikanta skillnader i exponering för relugolix eller testosteronkoncentrationer baserat på ålder, ras eller etnicitet, kroppsstorlek (kroppsvikt eller kroppsmasseindex) eller cancerstadium.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på de särskilda studierna om nedsatt njurfunktion med 40 mg relugolix ökade exponeringen för relugolix (AUC_{0-t}) 1,5 gånger hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och upp till 2,0 gånger jämfört med personer med normal njurfunktion. Ökningen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion anses inte vara kliniskt betydande. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion måste försiktighet iakttas vid administrering av en dos på 120 mg relugolix en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Effekten av njursjukdom i terminalfas, med eller utan hemodialys, på farmakokinetiken för relugolix har inte utvärderats. Mängden relugolix som avlägsnas genom hemodialys är okänd.

Nedsatt leverfunktion

Efter administrering av en enkeldos relugolix 40 mg till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion, minskade den totala exponeringen för relugolix ($AUC_{0-\infty}$) med 31 % respektive var likvärdig jämfört med personer med normal leverfunktion. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering av relugolix hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion var jämförbar med den hos friska kontrollpersoner.

Det krävs ingen justering av Orgovyx-dosen hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Effekterna av svårt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för relugolix har inte utvärderats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver de som diskuteras nedan.

Hos knock-in-hanmöss med humana GnRH-receptorer sjönk vikten på prostata och sädesblåsorna vid peroral administrering av relugolix i doser ≥ 3 mg/kg två gånger dagligen i 28 dagar. Effekterna av relugolix var reversibla med undantag av testikelvikten, vilken inte återhämtade sig helt under 28 dagar efter utsättningen av läkemedlet. Dessa effekter hos knock-in-hanmöss är sannolikt förknippade med farmakodynamiken hos relugolix; relevansen av dessa fynd för människor är dock okänd. I en 39 veckor lång toxicitetsstudie med upprepad dos till apor fanns inga signifikanta effekter på handjurens reproduktionsorgan vid perorala doser med relugolix på upp till 50 mg/kg/dag (ungefär 36 gånger så mycket som exponeringen hos människor vid den rekommenderade dosen på 120 mg dagligen baserat på AUC). Relugolix (doser på ≥ 1 mg/kg) undertryckte LH-koncentrationen hos kastrerade krabmakaker av hankön; den undertryckande effekten av relugolix på LH och könshormonerna utvärderades dock inte i den 39 veckor långa toxicitetsstudien på intakta

apor. Relevansen för människor gällande bristen på effekt på reproduktionsorganen hos intakta apor av hankön är därför okänd.

Hos dräktiga kaniner som fått perorala doser av relugolix under organogenesen observerades spontanabort och total kullförlust vid exponeringsnivåer (AUC) som var lägre än de som uppnås vid den rekommenderade humandosen på 120 mg/dag. Inga effekter observerades på den embryofetala utvecklingen hos råttor, men relugolix interagerar inte med GnRH-receptorerna hos denna art i någon betydande utsträckning.

Hos lakterande råttor som fick en enkeldos radiomärkt relugolix på 30 mg/kg dag 14 postpartum, återfanns relugolix och/eller dess metaboliter i mjölken, i koncentrationer som var upp till 10 gånger högre än de i plasma 2 timmar efter att dosen hade administrerats och minskade därefter till låga nivåer 48 timmar efter dosering. Större delen av den radioaktivitet i mjölken som härrörde från relugolix utgjordes av oförändrad relugolix.

Studier av miljöriskbedömningar har visat att relugolix kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Natriumstärkelseglykolat (E468)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Magnesiumstearat (E572)
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Karnaubavax (E903)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Orgovyx filmdragerade tabletter levereras i en burk. Varje burk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehåller 30, 33, 90 eller 95 filmdragerade tabletter och ett torkmedel och är försedd med induktionsförsegling och ett barnskyddande lock av polypropen (PP). Förpackningsstorlekar med 30, 33, 90 (3 förpackningar av 30 eller 1 förpackning av 90) och 95 filmdragerade tabletter.

Orgovyx filmdragerade tabletter levereras också i Alu/Alu-blister innehållande 30 och 90 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – BURKFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orgovyx 120 mg filmdragerade tabletter
relugolix

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 120 mg relugolix

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

90 (3 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

33 filmdragerade tabletter

95 filmdragerade tabletter

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINSTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet får ej sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1642/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/22/1642/002 90 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 30)
EU/1/22/1642/005 90 filmdragerade tabletter
EU/1/22/1642/006 33 filmdragerade tableter
EU/1/22/1642/007 95 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

orgovyx

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Orgovyx 120 mg filmdragerade tabletter
relugolix

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 120 mg relugolix

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
33 filmdragerade tabletter
95 filmdragerade tabletter

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINSTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet får ej sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1642/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/22/1642/002 90 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 30)
EU/1/22/1642/005 90 filmdragerade tabletter
EU/1/22/1642/006 33 filmdragerade tabletter
EU/1/22/1642/007 95 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – BLISTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Orgovyx 120 mg filmdragerade tabletter
relugolix

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 120 mg relugolix

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINSTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

orgovyx

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Orgovyx 120 mg filmdragerade tabletter
relugolix

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

Oral användning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Orgovyx 120 mg filmdragerade tabletter relugolix

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Orgovyx är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Orgovyx
3. Hur du tar Orgovyx
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Orgovyx ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Orgovyx är och vad det används för

Orgovyx innehåller den aktiva substansen relugolix. Det används för att behandla vuxna patienter med avancerad prostatacancer som svarar på hormonbehandling.

Relugolix verkar genom att blockera ett steg i den process som signalerar till testiklarna att producera testosteron (det manliga könshormonet). Testosteron kan stimulera tillväxten av prostatacancer. Genom att minska testosteronet till mycket låga nivåer förhindrar relugolix att prostatacancer celler växer och delar sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Orgovyx

Ta inte Orgovyx

- om du är allergisk mot relugolix eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Orgovyx om du har något av följande:

- Problem med hjärteirkulationen, såsom problem med hjärtrytmen (arytmier). Risken för problem med hjärtrytmen kan öka vid användning av Orgovyx. Läkaren kan komma att kontrollera salthalterna (elektrolyter) i din kropp och den elektriska aktiviteten i hjärtat under behandlingen med Orgovyx.

- Tala omedelbart om för din läkare om du får några tecken eller symtom såsom yrsel, svimningsanfall, en känsla av att hjärtat slår hårt eller rusar (hjärtklappning) eller bröstsmärtor. Dessa tecken kan vara symtom på allvarliga hjärtrytmproblem.
- Leversjukdom. Leverfunktionen kan behöva övervakas. Orgovyx har inte studerats hos patienter med allvarlig leversjukdom.
- Njursjukdom.
- Benskörhet (osteoporos) eller något annat tillstånd som påverkar hur starkt skelettet är. Minskade testosteronnivåer kan leda till förtunning av skelettet.
- Din sjukdom kommer att övervakas via blodprov för prostataspecifikt antigen (PSA).

Barn och ungdomar

Orgovyx ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Orgovyx

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Orgovyx kan påverka effekten av vissa läkemedel som används för behandling av hjärtrytmrubbningar (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron och sotalol). Orgovyx kan också öka risken för problem med hjärtrytmen vid samtidig användning med vissa andra läkemedel (t.ex. metadon [används för smärtlindring och som en del i avgiftning vid drogmissbruk], moxifloxacin [ett antibiotikum], antipsykotiska medel som används för allvarliga psykiska sjukdomar).

Andra läkemedel kan påverka upptaget av relugolix i blodet. Det kan antingen resultera i ökade nivåer i blodet och ge ökade biverkningar, eller resultera i minskade nivåer i blodet och medföra att effekten av Orgovyx minskar. Exempel på läkemedel som kan påverka Orgovyx är:

- vissa läkemedel som används för behandling mot **epilepsi** (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).
- vissa läkemedel som används för behandling mot **bakterieinfektioner** (t.ex. rifampicin, azitromycin, erytromycin, klaritromycin, gentamicin, tetracyklin).
- vissa läkemedel som används för behandling mot **svampinfektioner** (t.ex. ketokonazol, itrakonazol).
- vissa läkemedel som används för behandling mot **prostatacancer** (t.ex. apalutamid).
- växtbaserade medel som innehåller **johannesört** (*Hypericum perforatum*).
- vissa läkemedel som används för behandling mot **högt blodtryck** (t.ex. karvedilol, verapamil).
- vissa läkemedel som används för behandling mot **arytmier** (t.ex. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin).
- vissa läkemedel som används för behandling mot **kärlkramp** (t.ex. ranolazin).
- vissa läkemedel som används för att dämpa kroppens immunförsvar (så kallade **immunosuppressiva läkemedel**, t.ex. ciklosporin).
- vissa läkemedel som används för behandling mot **hiv-infektioner** (t.ex. ritonavir [eller kombinationer som innehåller ritonavir], efavirenz).
- vissa läkemedel som används för behandling mot **hepatit C** (t.ex. telaprevir).

Läkaren kan därför ändra dina läkemedel, ändra när du tar vissa läkemedel, ändra dosen av läkemedlen eller öka dosen av Orgovyx.

Graviditet, amning och fertilitet

Orgovyx är avsett för män med prostatacancer. Detta läkemedel kan eventuellt påverka den manliga fertiliteten.

Detta läkemedel är inte avsett för kvinnor som kan bli gravida. Det ska inte användas till kvinnor som är eller kan vara gravida eller som ammar.

Information för män:

- För att förhindra graviditet, använd kondom och ett annat effektivt preventivmedel som används av din partner under behandlingen och i 2 veckor efter behandlingen med detta läkemedel om du har sexuellt umgänge med en kvinna som kan bli gravid.
- Använd kondom för att skydda det ofödda barnet, om du har sexuellt umgänge med en gravid kvinna.

Körförmåga och användning av maskiner

Trötthet och yrsel är mycket vanliga (trötthet) respektive vanliga (yrsel) biverkningar som kan försämra din förmåga att köra fordon och använda maskiner. Dessa biverkningar kan bero på behandlingen eller härröra från den underliggande sjukdomen.

Orgovyx innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Orgovyx

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:

- tre tabletter den första behandlingsdagen;
- därefter en tablett en gång om dagen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Läkaren kan ändra din dos om det behövs.

Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vätska. Tabletterna kan tas i samband med måltid eller mellan måltiderna.

Om du har tagit för stor mängd av Orgovyx

Det har inte rapporterats in några allvarliga skadliga effekter av att ta flera doser av detta läkemedel samtidigt. Uppsök läkare så snart som möjligt, om du har tagit för många Orgovyx-tabletter eller om du upptäcker att ett barn har tagit någon eller några tabletter. Ta med läkemedlet och visa det för läkaren.

Om du har glömt att ta Orgovyx

Om det har gått mindre än 12 timmar efter den tid då du skulle ha tagit din dos, ta den så snart du kommer ihåg det och fortsätt sedan att ta nästa tablett nästa dag som vanligt. Om det har gått mer än 12 timmar sen du skulle ha tagit din dos, ta inte dosen. Ta bara nästa dos dagen därpå som vanligt.

Om du slutar att ta Orgovyx

Tala först med läkare, om du vill sluta ta detta läkemedel. Läkaren kommer att förklara effekterna av att avbryta behandlingen och berätta om andra möjligheter för dig.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom:

- Plötslig svullnad av ansikte, mun, läppar, tunga, svalg, buk, armar eller ben (angioödem) (mindre vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Biverkningar som har rapporterats för Orgovyx listas nedan utifrån hur vanligt det är att de uppträder.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Värmevallningar
- Diarré
- Förstoppning
- Muskel- och ledvärk
- Trötthet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Lågt antal röda blodkroppar (blodbrist)
- Förstorade bröst hos män (gynekomasti)
- Sömnlöshet
- Depression
- Yrsel
- Huvudvärk
- Högt blodtryck
- Orolig mage inklusive illamående
- Ökad svettning
- Hudutslag
- Minskad sexlust
- Viktuppgång
- Förhöjda blodsockernivåer
- Förhöjda halter av blodfetter (triglycerider)
- Förhöjda halter av kolesterol i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Skelettförtunning (benskörhet)
- Förhöjda leverenzymvärden
- Nässelutslag (urtikaria)
- Hjärtinfarkt

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Förändringar i elektrokardiogrammet, EKG (QT-förlängning)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Orgovyx ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på burkens etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är relugolix.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), natriumstärkelseglykolat (E468), hydroxipropylcellulosa (E463), magnesiumstearat (E572), hypromellos (E464), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), karnaubavax (E903).

Mer information finns i avsnitt 2, "Orgovyx innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Orgovyx filmdragerade tabletter är ljusröda, mandelformade, filmdragerade tabletter (11 mm [längd] × 8 mm [bredd]) märkta med "R" på ena sidan och "120" på den andra sidan. Orgovyx förpackas i en vit plastburk som innehåller 30, 33, 90 eller 95 filmdragerade tabletter, i förpackningsstorlekar med 30, 33, 95 filmdragerade tabletter och 90 filmdragerade tabletter (3 burkar av 30 filmdragerade tabletter eller 1 burk av 90 filmdragerade tabletter). Varje burk innehåller även ett torkmedel som hjälper till att hålla läkemedlet torrt (skyddar mot fukt). Ta inte ut torkmedlet ur burken. Varje burk är försedd med induktionsförsegling och ett barnskyddande lock. Orgovyx filmdragerade tabletter levereras också i Alu/Alu-blister innehållande 30 och 90 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.