

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orgovyx 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 120 mg Relugolix.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellrote, mandelförmige Filmtablette (11 mm [Länge] × 8 mm [Breite]) mit „R“ auf einer Seite und „120“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Orgovyx ist von einem in der medizinischen Behandlung von Prostatakarzinom erfahrenen Facharzt einzuleiten und zu überwachen.

Dosierung

Die Behandlung mit Orgovyx sollte mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg (drei Tabletten) am ersten Tag eingeleitet werden, gefolgt von einer Dosis von 120 mg (eine Tablette), die einmal täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen wird.

Da Relugolix keinen Testosteronanstieg induziert, ist die zusätzliche Gabe eines Anti-Androgens zu Beginn der Therapie zum Schutz vor Testosteronanstieg nicht erforderlich.

Dosisanpassung bei Anwendung mit P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit oralen P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, sollte Orgovyx zuerst eingenommen werden und die Einnahme mindestens 6 Stunden auseinander erfolgen (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung mit Orgovyx darf für bis zu 2 Wochen unterbrochen werden, wenn eine Kurzzeitbehandlung mit einem P-gp-Inhibitor erforderlich ist.

Dosisanpassung bei Anwendung mit kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit kombinierten P-gp- und starken Cytochrom P450 (CYP)3A-Induktoren ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, ist die

Dosis von Orgovyx auf 240 mg einmal täglich zu erhöhen. Nach Absetzen des kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktors ist die Anwendung der empfohlenen Dosis von 120 mg Orgovyx einmal täglich weiterzuführen (siehe Abschnitt 4.5).

Ausgelassene Dosen

Wird eine Dosis ausgelassen, muss Orgovyx eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Wenn die Einnahme von Orgovyx um mehr als 12 Stunden versäumt wird, darf die versäumte Dosis nicht nachgeholt werden und die reguläre Einnahme ist am nächsten Tag fortzusetzen.

Wenn die Behandlung mit Orgovyx für mehr als 7 Tage unterbrochen wird, ist Orgovyx mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg am ersten Tag erneut einzuleiten, gefolgt von einer Dosis von 120 mg einmal täglich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet der Behandlung von fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakrebs keinen relevanten Nutzen von Orgovyx bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Orgovyx kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten nach Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen und als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkung hinsichtlich einer Verlängerung des QT/QTc-Intervalls

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), ist von den Ärzten vor der Einleitung der Behandlung mit Orgovyx das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes zu bewerten.

Eine eingehende QT/QTc-Studie zeigte, dass keine intrinsische Auswirkung von Relugolix hinsichtlich einer Verlängerung des QTc-Intervalls besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Herz-Kreislauf-Erkrankung

Über Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall wurde in der medizinischen Fachliteratur bei Patienten unter Androgendeprivationstherapie berichtet. Daher sind sämtliche kardiovaskulären Risikofaktoren zu berücksichtigen.

Veränderungen der Knochendichte

Die langfristige Suppression von Testosteron bei Männern, die sich einer Orchiektomie unterzogen haben oder die mit einem GnRH-Rezeptor-Agonisten oder GnRH-Antagonisten behandelt wurden, geht mit einer verminderten Knochendichte einher. Eine verringerte Knochendichte führt bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren möglicherweise zu Osteoporose und einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit bekannten oder vermuteten Leberfunktionsstörungen wurden nicht in klinische Langzeitstudien zu Relugolix eingeschlossen. Leichte, vorübergehende Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) wurden zwar beobachtet, gingen jedoch nicht mit einem Anstieg des Bilirubins oder mit klinischen Symptomen einher (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung wird eine Überwachung der Leberfunktion bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Leberfunktionsstörungen empfohlen. Die Pharmakokinetik von Relugolix bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Schwere Nierenfunktionsstörung

Die Exposition gegenüber Relugolix ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise um das bis zu 2-Fache erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Da keine niedrigere Dosis von Relugolix zur Verfügung steht, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bei der Anwendung einer einmal täglichen Dosis von 120 mg Relugolix Vorsicht geboten. In welcher Menge Relugolix durch eine Hämodialyse entfernt wird, ist nicht bekannt.

Überwachung des prostataspezifischen Antigens (PSA)

Die Wirkung von Orgovyx sollte anhand klinischer Parameter und der Spiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum überwacht werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Exposition von Relugolix

P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx und oralen P-gp-Inhibitoren ist zu vermeiden. Relugolix ist ein P-gp-Substrat (siehe Abschnitt 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung einer Dosis von 120 mg Relugolix nach Anwendung von 500-mg-Dosen Erythromycin viermal täglich über 8 Tage, einem P-gp- und moderaten CYP3A-Inhibitor, waren die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Relugolix aufgrund der Hemmung des intestinalen P-gp durch Erythromycin um das 3,5-Fache bzw. 2,9-Fache erhöht, wodurch sich die orale Bioverfügbarkeit von Relugolix erhöhte. Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit anderen oralen P-gp-Inhibitoren kann ebenfalls die AUC und C_{max} von Relugolix erhöhen, wodurch das Risiko für Nebenwirkungen in Verbindung mit Orgovyx steigt. Zu den Arzneimitteln, die orale P-gp-Inhibitoren sind, gehören bestimmte Antiinfektiva (z. B. Azithromycin, Erythromycin,

Clarithromycin, Gentamicin, Tetracyclin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Antihypertensiva (z. B. Carvedilol, Verapamil), Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin), Arzneimittel gegen Angina pectoris (z. B. Ranolazin), Ciclosporin, Proteaseinhibitoren des humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) (z. B. Ritonavir, Telaprevir).

Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit ein- oder zweimal täglich oral einzunehmenden P-gp-Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidlich ist, ist Orgovyx zuerst einzunehmen, der P-gp-Inhibitor 6 Stunden danach, und die Patienten sollten häufiger auf Nebenwirkungen überwacht werden. Alternativ kann die Behandlung mit Orgovyx für bis zu 2 Wochen unterbrochen werden, wenn eine Kurzzeitbehandlung mit einem P-gp-Inhibitor (z. B. für bestimmte Makrolid-Antibiotika) erforderlich ist. Wenn die Behandlung mit Orgovyx für mehr als 7 Tage unterbrochen wird, ist Orgovyx mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg am ersten Tag erneut einzuleiten, gefolgt von einer Dosis von 120 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2).

Kombinierte P-gp- und starke CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktoren ist zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung einer 40-mg-Dosis Relugolix nach der einmal täglichen Anwendung von 600-mg-Dosen Rifampicin über 13 Tage, einem P-gp- und starken CYP3A-Induktor, waren die AUC und die C_{max} von Relugolix um 55 % bzw. 23 % vermindert. Dies ist auf die Induktion von intestinalem P-gp (und CYP3A) durch Rifampicin zurückzuführen, die zu einer Abnahme der oralen Bioverfügbarkeit von Relugolix führte. Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit anderen kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktoren verringert möglicherweise ebenfalls die AUC und C_{max} von Relugolix und kann daher die therapeutische Wirkung von Orgovyx vermindern. Zu den Arzneimitteln, die kombinierte P-gp- und starke CYP3A-Induktoren sind, gehören der Androgenrezeptor-Inhibitor Apalutamid, bestimmte Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital), Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), HIV- oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) und nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz).

Ist die gleichzeitige Anwendung nicht zu vermeiden, ist die Orgovyx-Dosis zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2). Nach Absetzen des kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktors ist die empfohlene Dosis Orgovyx einmal täglich weiterzuführen.

Sonstige Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von Relugolix mit Voriconazol (starker CYP3A-Inhibitor; 400-mg-Dosen zweimal täglich am ersten Tag, gefolgt von 200-mg-Dosen zweimal täglich über 8 Tage), Atorvastatin (80-mg-Dosen einmal täglich über 10 Tage) oder säurereduzierenden Wirkstoffen wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Relugolix festgestellt. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik einer 5-mg-Einzeldosis Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) oder einer 10-mg-Einzeldosis Rosuvastatin (Breast Cancer Resistance Protein [BCRP]-Substrat) bei gleichzeitiger Anwendung mit Relugolix festgestellt. Auf Grundlage begrenzter Daten ($n = 20$) bei Männern, die in der Phase-III-Studie gleichzeitig eine 120-mg-Dosis Relugolix und 80- bis 160-mg-Dosen Enzalutamid (ein Hemmer des Androgenrezeptor-Signalwegs, der ein starker CYP3A-Induktor und P-gp-Inhibitor ist) für bis zu 266 Tage erhielten, änderten sich die Plasma-Talspiegel von Relugolix und die Testosteronkonzentrationen im Serum nicht in einem klinisch signifikanten Ausmaß, wenn Enzalutamid zur Relugolix-Monotherapie hinzugefügt wurde. Daher kann während der Kombinationsbehandlung die gleiche Dosis von Relugolix beibehalten werden.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Torsade de Pointes auslösen können, wie Arzneimittel der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Antiarrhythmika, Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika usw. sorgfältig zu prüfen (siehe Abschnitt 4.4).

Möglicher Einfluss von Relugolix auf die Exposition von anderen Arzneimitteln

Relugolix ist ein schwacher Induktor der CYP3A-vermittelten Metabolisierung. Bei gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis von 5 mg Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, nach einmal täglicher Gabe von 120 mg Orgovyx bis zum Erreichen des Steady State waren die AUC_{0-inf} und die C_{max} von Midazolam um 22 % bzw. 14 % verringert. Dies wird nicht als klinisch bedeutsam betrachtet. Klinisch bedeutsame Auswirkungen auf andere CYP3A4-Substrate sind nicht zu erwarten; sollte jedoch eine Abnahme der therapeutischen Wirkung auftreten, können Arzneimittel (z. B. Statine) titriert werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Relugolix ist *in vitro* ein Inhibitor von BCRP. Bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin, einem BCRP- und OATP1B1-Substrat, nach einmal täglicher Anwendung von 120 mg Relugolix bis zum Erreichen des Steady State waren die AUC_{0-inf} und C_{max} von Rosuvastatin um 27 % bzw. 34 % verringert. Die Abnahme der Rosuvastatin-Exposition wird nicht als klinisch bedeutsam erachtet; Rosuvastatin kann jedoch titriert werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen. Die Wirkung von Relugolix auf andere BCRP-Substrate wurde nicht untersucht, und die Bedeutung für andere BCRP-Substrate ist unbekannt.

Relugolix ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, womit das Potenzial für eine klinisch relevante Hemmung von P-gp unter einer Relugolix-Dosis von 120 mg gegeben ist. Allerdings ist die *in vitro*-Hemmwirkung geringer als die für BCRP festgestellte, sodass eine klinisch bedeutsame Wechselwirkung mit P-gp-Substraten nicht zu erwarten ist. Es wurden keine Studien zur Erfassung von klinischen Arzneimittelwechselwirkungen mit einem P-gp-Substrat durchgeführt.

In-vitro-Studien

Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme: Relugolix ist in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen weder ein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4, noch ein Induktor von CYP1A2 oder CYP2B6.

Transportersysteme: Relugolix ist in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen kein Inhibitor von OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K oder BSEP.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nicht für Frauen im gebärfähigen Alter angezeigt. Es darf nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten oder die stillen (siehe Abschnitt 4.1).

Empfängnisverhütung

Es ist nicht bekannt, ob Relugolix oder seine Metaboliten im Sperma enthalten sind. Ausgehend von tierexperimentellen Befunden und dem Wirkmechanismus ist während der Behandlung und bis zu 2 Wochen nach der letzten Orgovyx-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode erforderlich, wenn ein Patient mit einer Frau im gebärfähigen Alter Geschlechtsverkehr hat.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Relugolix bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber Relugolix in der Frühphase der Schwangerschaft das Risiko für einen frühzeitigen Verlust der Schwangerschaft erhöht (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage der pharmakologischen Effekte können unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Ergebnisse präklinischer Studien weisen darauf hin, dass Relugolix in die Milch laktierender Ratten übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zum Vorliegen von Relugolix oder seiner

Metaboliten in der Muttermilch oder seinen Auswirkungen auf den gestillten Säugling vor. Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind können nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Ausgehend von tierexperimentellen Befunden und dem Wirkmechanismus kann Orgovyx die Fertilität bei Männern im fortpflanzungsfähigen Alter beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Orgovyx hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und Schwindelgefühl sind sehr häufige (Ermüdung) und häufige (Schwindel) Nebenwirkungen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen möglicherweise beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen während der Therapie mit Relugolix sind physiologische Auswirkungen einer Testosteronsuppression, einschließlich Hitzewallungen (54 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (30 %) und Ermüdung (26 %). Weitere sehr häufige Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Obstipation (jeweils 12 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Nebenwirkungen sind innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen nach absteigendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1. In der HERO-Studie gemeldete Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Gynäkomastie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindelgefühl
	Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	
Selten	Myokardinfarkt
Unbekannt	QT verlängert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallung
Häufig	Hypertonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhoe ^a
	Obstipation
Häufig	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrosis
	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^b
Gelegentlich	Osteoporose/Osteopenie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Libido vermindert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung ^c
Untersuchungen	
Häufig	Gewicht erhöht
	Glukose erhöht ^d
	Triglyzerid erhöht ^d
	Cholesterin im Blut erhöht ^e
Gelegentlich	Aspartat-Aminotransferase erhöht
	Alanin-Aminotransferase erhöht ^d

^a Umfasst Diarrhoe und Kolitis

^b Umfasst Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, Arthritis, muskuloskelettale Steifigkeit, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Wirbelsäulenschmerz und muskuloskelettale Beschwerden

^c Umfasst Ermüdung und Asthenie

^d Erhöhungen Grad 3/4, die durch die Überwachung mittels klinischer Laboruntersuchungen festgestellt wurden (siehe unten)

^e Es wurden keine Cholesterinerhöhungen > Grad 2 gemeldet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Veränderungen der Laborwerte

Veränderungen der Laborwerte, die während der bis zu einjährigen Behandlung in der Phase-III-Studie (N = 622) beobachtet wurden, lagen bei Orgovyx und einem GnRH-Agonisten (Leuprorelin), der als aktives Vergleichspräparat verwendet wurde, im selben Bereich. ALT- und/oder AST-Konzentrationen > 3 x obere Normgrenze (ONG) wurden bei 1,4 % der Patienten, die vor der Behandlung normale Werte aufwiesen, nach der Behandlung mit Orgovyx festgestellt. Ein Anstieg des ALT-Wertes auf Grad 3/4 wurde bei 0,3 % und des AST-Wertes auf Grad 3/4 bei 0 % der mit Orgovyx behandelten Patienten beobachtet. Keine Ereignisse waren mit erhöhtem Bilirubin assoziiert.

Die Hämoglobinkonzentration sank während einer Behandlungsdauer von bis zu 1 Jahr um 10 g/l. Eine deutliche Abnahme des Hämoglobins (≤ 105 g/l) wurde bei 4,8 % der mit Orgovyx behandelten Patienten festgestellt, wobei bei 0,5 % eine Abnahme auf Grad 3/4 zu verzeichnen war. Die Glukose stieg bei 2,9 % und die Triglyzeride bei 2,0 % der beobachteten Patienten auf Grad 3/4 an.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für eine Überdosierung mit Orgovyx ist kein spezifisches Antidot bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist Orgovyx abzusetzen und es sind allgemeine supportive Maßnahmen einzuleiten, bis die klinische Toxizität abnimmt oder abklingt, wobei die Halbwertszeit von 61,5 Stunden zu berücksichtigen ist. Nebenwirkungen im Falle einer Überdosierung wurden bisher nicht beobachtet; es ist zu erwarten, dass derartige Reaktionen den in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen ähneln würden. Es ist nicht bekannt, ob Relugolix durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel, ATC-Code: L02BX04

Wirkmechanismus

Relugolix ist ein nicht-peptidischer GnRH-Rezeptorantagonist, der kompetitiv an GnRH-Rezeptoren in der anterioren Hypophyse bindet und dadurch die Bindung von nativem GnRH verhindert und den Signalweg der Sekretion von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) unterbricht. Infolgedessen wird die Testosteronbildung in den Hoden reduziert. Beim Menschen sinken die FSH- und LH-Konzentrationen zu Beginn der Behandlung mit Orgovyx rasch ab, und die Testosteronkonzentrationen werden auf Werte unterhalb der physiologischen Konzentrationen gesenkt. Die Behandlung ist nicht mit den anfänglichen Erhöhungen der FSH- und LH-Konzentrationen und des daraus folgenden Testosteronanstiegs („potenzieller symptomatischer Schub“) assoziiert, die bei einer Behandlungseinleitung mit einem GnRH-Analogen beobachtet werden. Nach Absetzen der Behandlung kehren die Hypophysen- und Gonadenhormonspiegel auf physiologische Konzentrationen zurück.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Orgovyx wurden in der HERO-Studie untersucht, einer randomisierten, offenen Studie bei erwachsenen Männern mit androgensensitivem fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die eine mindestens einjährige Androgendeprivationstherapie benötigten und keine Kandidaten für eine operative oder Strahlentherapie mit kurativer Absicht waren. Geeignete Patienten wiesen entweder ein biochemisches (PSA) oder ein klinisches Rezidiv nach einer lokalen Primärintervention mit kurativer Absicht auf und kamen nicht für eine erhaltende Operation infrage, hatten eine neu diagnostizierte androgensensitive metastasierende Erkrankung oder hatten eine fortgeschrittene lokalisierte Erkrankung, die durch eine Primärintervention mit Operation oder Bestrahlung voraussichtlich nicht geheilt werden konnte. Geeignete Patienten mussten einen ECOG-Index (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit einer Tumorprogression während des Behandlungszeitraums wurden zum Verbleib in der Studie angehalten und konnten, falls angezeigt, eine vom Prüfarzt verordnete Strahlentherapie erhalten. Bei einem Anstieg der PSA-Werte konnten die Patienten nach der Bestätigung der PSA-Progression während der Studie Enzalutamid oder Docetaxel erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die medizinische Kastrationsrate, definiert als das Erreichen und Aufrechterhalten einer Serumtestosteronsuppression im Serum auf Kastrationsniveau (< 50 ng/dl) an Tag 29 über 48 Behandlungswochen; außerdem wurde die Nichtunterlegenheit von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin bewertet (siehe Tabelle 2). Weitere wichtige sekundäre Endpunkte waren die Kastrationsraten an Tag 4 und 15, die Kastrationsraten mit Testosteron < 20 ng/dl an Tag 15 und die PSA-Ansprechraten an Tag 15 (siehe Tabelle 3).

Insgesamt wurden 934 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in randomisierter Weise der Anwendung von Orgovyx oder Leuprorelin über 48 Wochen zugewiesen:

- a) Orgovyx in einer Aufsättigungsdosis von 360 mg am ersten Tag, gefolgt von täglichen oralen Dosen von 120 mg.
- b) Leuprorelin 22,5 mg (bzw. 11,25 mg in Japan, Taiwan und China) als subkutane Injektion alle 3 Monate. Leuprorelinacetat 11,25 mg alle 3 Monate ist ein Dosierungsschema, das in der Europäischen Union für dieses Anwendungsgebiet nicht empfohlen wird.

Die Population (N = 930) in beiden Behandlungsgruppen hatte ein medianes Alter von 71 Jahren (Bereich 47 bis 97 Jahre). Die ethnische Verteilung setzte sich aus 68 % Weißen, 21 % Asiaten, 4,9 % Schwarzen und 5 % Sonstigen zusammen. Das Krankheitsstadium verteilte sich wie folgt: 32 % metastasiert (M1), 31 % lokal fortgeschritten (T3/4 NX M0 oder beliebiges T N1 M0), 28 % lokalisiert (T1 oder T2 N0 M0) und 10 % nicht klassifizierbar.

Die primären Wirksamkeitsergebnisse von Orgovyx im Vergleich zu Leuprorelin in Bezug auf das Erreichen und Aufrechterhalten von Testosteronwerten im Serum auf Kastrationsniveau ($T < 50$ ng/dl) sind in Tabelle 2 und Abbildung 1 dargestellt. Die Testosteronwerte bei Baseline und der zeitliche Verlauf der Testosteronsuppression durch Orgovyx und Leuprorelin während des 48-wöchigen Behandlungszeitraums sind in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 2. Medikamentöse Kastrationsraten (Testosteronkonzentrationen < 50 ng/dl) von Woche 5, Tag 1 (Tag 29) bis Woche 49, Tag 1 (Tag 337) in der HERO-Studie

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelin 22,5 mg oder 11,5 mg^a
Anz. behandelt	622 ^b	308 ^b
Ansprechrate (95 %-KI) ^c	96,7 % (94,9 %, 97,9 %)	88,8 % (84,6 %, 91,8 %)
Unterschied zu Leuprorelin (95 %-KI)	7,9 % (4,1 %, 11,8 %) ^d p-Wert $< 0,0001$	

^a Anwendung von 22,5 mg in Europa und Nordamerika; Anwendung von 11,25 mg in Asien. Die Kastrationsrate der Patientenuntergruppe, die Leuprorelin 22,5 mg erhielt (n = 264), betrug 88,0 % (95 %-KI: 83,4 %, 91,4 %).

^b Zwei Patienten in jeder Gruppe erhielten die Studienbehandlung nicht und wurden nicht einbezogen.

^c Kaplan-Meier-Schätzungen innerhalb der Gruppe.

^d Die Nichtunterlegenheit wurde mit einer Schwankungsbreite von -10 % geprüft.

Abbildung 1: Kumulative Inzidenz von Testosteronkonzentrationen < 50 ng/dl in der HERO-Studie

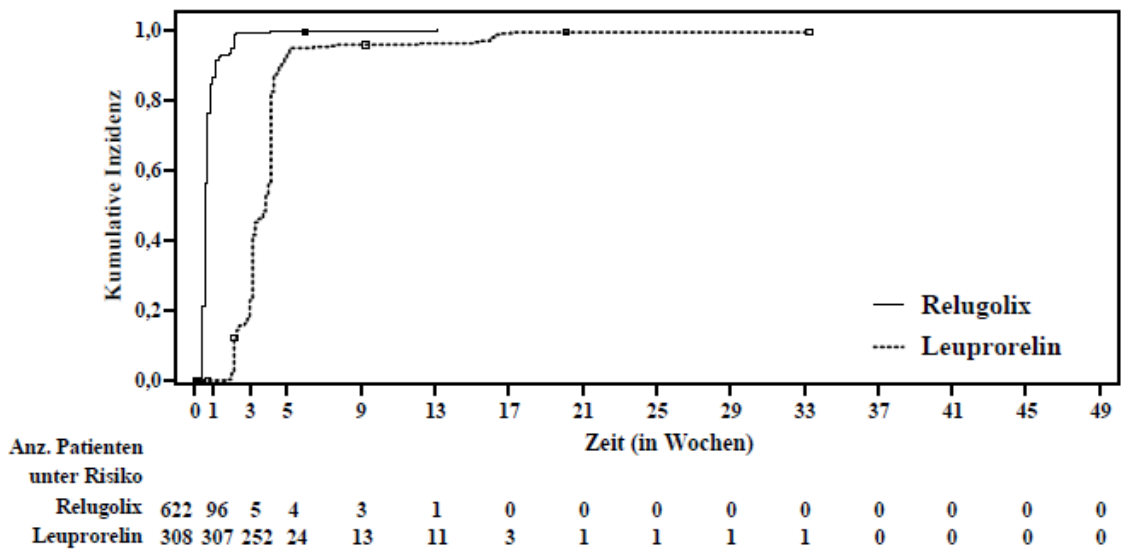
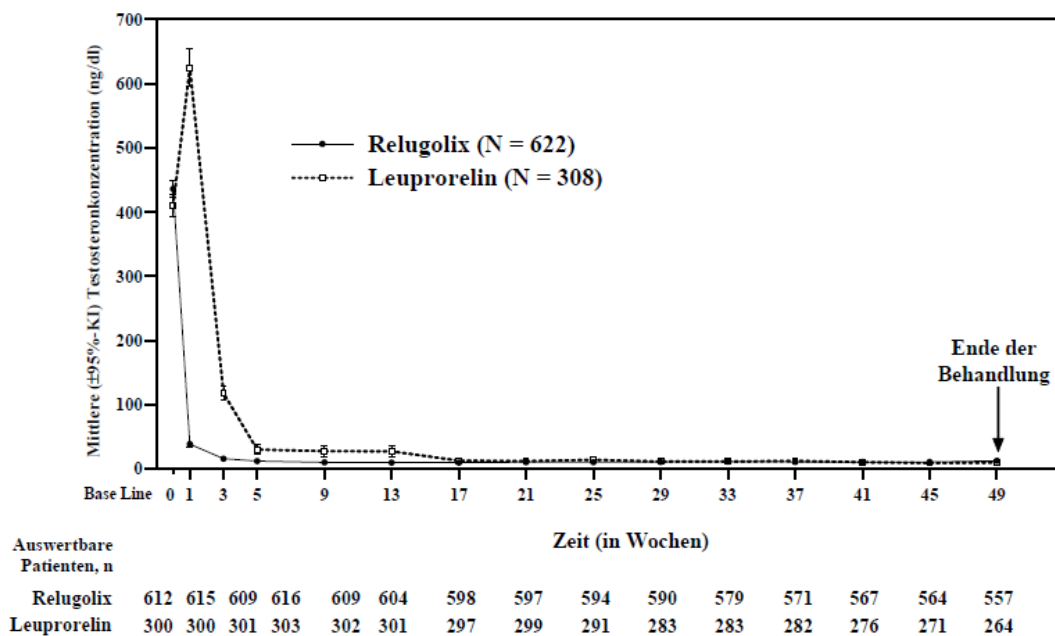


Abbildung 2: Testosteronkonzentrationen von Baseline bis Woche 49 (Mittelwert und 95 %-KI) in der HERO-Studie



Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu den wichtigsten sekundären Endpunkten ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. Zusammenfassung der wichtigsten sekundären Endpunkte

Sekundärer Endpunkt	Orgovyx (N = 622)	Leuprorelin (N = 308)	p-Wert
Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl vor der Anwendung an Tag 4	56,0	0,0	< 0,0001
Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl vor der Anwendung an Tag 15	98,7	12,1	< 0,0001
Anteil der Patienten mit PSA-Ansprechen an Tag 15, gefolgt von einer Bestätigung an Tag 29	79,4	19,8	< 0,0001
Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Testosteronsuppression auf < 20 ng/dl vor der Anwendung an Tag 15	78,4	1,0	< 0,0001

Abkürzungen: PSA = prostataspezifisches Antigen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Orgovyx eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 360 mg betragen der Mittelwert (\pm Standardabweichung [\pm SD]) von AUC_{0-24} und C_{max} von Relugolix 985 (\pm 742) ng.h/ml bzw. 215 (\pm 184) ng/ml. Nach Anwendung einer Dosis von 120 mg einmal täglich betragen der Mittelwert (\pm SD), C_{max} , C_{avg} (durchschnittliche Plasmakonzentration über das 24-Stunden-Dosierungsintervall) und C_{trough} von Relugolix im Steady State 70 (\pm 65) ng/ml, 17,0 (\pm 7) ng/ml bzw. 10,7 (\pm 4) ng/ml.

Die Akkumulation der Exposition gegenüber Relugolix bei einmal täglicher Anwendung einer 120-mg-Dosis Relugolix beträgt etwa das 2-Fache. Nach einmal täglicher Anwendung von Relugolix im Anschluss an eine Aufsättigungsdosis von 360 mg am ersten Tag der Anwendung wird der Steady State von Relugolix an Tag 7 erreicht.

Resorption

Die Resorption von Relugolix nach oraler Anwendung wird hauptsächlich durch das intestinale P-gp vermittelt, für das Relugolix ein Substrat ist. Nach oraler Anwendung wird Relugolix rasch resorbiert und erreicht 0,5 Stunden nach der Anwendung eine quantifizierbare Konzentration, gefolgt von einer oder mehreren anschließenden Resorptionsspitzen. Der Median (Spanne) der Zeit bis zur C_{max} (t_{max}) von Relugolix beträgt 2,25 Stunden (0,5 bis 5,0 Stunden). Die absolute Bioverfügbarkeit von Relugolix beträgt 11,6 %.

Nach Anwendung einer Einzeldosis Relugolix 120 mg nach dem Verzehr einer hochkalorischen, fettreichen Mahlzeit (etwa 800 bis 1 000 Kalorien, davon 500, 220 bzw. 124 Kalorien aus Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß) waren die $AUC_{0-\infty}$ und C_{max} um 19 % bzw. 21 % verringert. Die Abnahme der Exposition gegenüber Relugolix nach einer Mahlzeit wird nicht als klinisch bedeutsam erachtet, daher kann Orgovyx unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Relugolix ist zu 68 bis 71 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin und in geringerem Ausmaß an α_1 -sures Glykoprotein. Das mittlere Blut-Plasma-Verhältnis beträgt 0,78.

Basierend auf dem scheinbaren Verteilungsvolumen (V_z) verteilt sich Relugolix weitgehend in Geweben. Das geschätzte Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) beträgt 3 900 l.

Biotransformation

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass es sich bei den CYP-Enzymen, die primär an der hepatisch-oxidativen Metabolisierung von Relugolix beteiligt sind, um CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) handelt, wobei die oxidativen Metaboliten, Metabolit-A und Metabolit-B, von CYP3A4/5 bzw. CYP2C8 gebildet werden.

Elimination

Nach der Resorption werden etwa 19 % von Relugolix als unveränderter Wirkstoff mit dem Urin ausgeschieden, und etwa 80 % werden über mehrere Biotransformationswege, einschließlich CYP3A und CYP2C8 und verschiedene andere Nebenstoffwechselwege, ausgeschieden, mit einem geringen Beitrag der biliären Sekretion von unverändertem Arzneimittel und/oder Metaboliten. Ca. 38 % der angewendeten Dosis werden als Metaboliten (mit Ausnahme von Metabolit-C) über die Fäzes und den Urin ausgeschieden. Metabolit-C wird von der intestinalen Mikroflora gebildet und ist der primär in den Fäzes vorliegende Metabolit (51 %) und spiegelt somit nochmals das nicht resorbierte Arzneimittel wider.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Dosen unterhalb von etwa 80 mg steigt die Exposition gegenüber Relugolix stärker als dosisproportional an. Dies steht im Einklang mit der dosisabhängigen Sättigung des intestinalen P-gp und dem entsprechend abnehmenden Beitrag des intestinalen P-gp-Effluxes zur oralen Bioverfügbarkeit von Relugolix, wenn die Dosis erhöht wird. Nach der Sättigung des intestinalen P-gp wird ein größerer Teil der Resorption von Relugolix durch passive Diffusion gesteuert, und die Exposition gegenüber Relugolix steigt innerhalb des Dosisbereichs von 80 bis 360 mg proportional zur Dosis. Die Sättigung des intestinalen P-gp bei höheren Dosen von Relugolix wird durch die dosisabhängige Zunahme der Exposition gegenüber Relugolix in Verbindung mit Erythromycin, einem starken P-gp-Inhibitor (und mäßigen CYP3A-Inhibitor), belegt, wobei die Zunahme der Exposition bei einer Dosis von 120 mg geringer war als bei niedrigeren Dosen von Relugolix (20 oder 40 mg) (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Populations-PK- (PopPK) und PopPK/PD-Analysen deuten darauf hin, dass keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in Bezug auf die Exposition gegenüber Relugolix oder den Testosteronkonzentrationen in Abhängigkeit von Alter, Hautfarbe oder ethnischer Zugehörigkeit, Körpergröße (Körpergewicht oder Body-Mass-Index) oder Krebsstadium bestehen.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf den speziellen Studien zu Nierenfunktionsstörungen mit 40 mg Relugolix war die Exposition gegenüber Relugolix (AUC_{0-t}) bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktion um das 1,5-Fache und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um das bis zu 2,0-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöht. Die Erhöhungen bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung werden nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist bei einmal täglicher Anwendung einer 120-mg-Dosis Relugolix Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Auswirkungen einer terminalen Niereninsuffizienz (mit oder ohne Hämodialyse) auf die Pharmakokinetik von Relugolix wurden nicht untersucht. In welcher Menge Relugolix durch Hämodialyse eliminiert wird, ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Nach Anwendung einer Einzeldosis von Relugolix 40 mg bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung war die Gesamtexposition gegenüber Relugolix ($AUC_{0-\infty}$) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um 31 % vermindert bzw. vergleichbar. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Relugolix bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung und bei gesunden Kontrollprobanden war vergleichbar.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Orgovyx erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Relugolix wurden nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die unten genannten hinausgehen.

Bei männlichen Mäusen mit humanem GnRH-Rezeptor-Knock-in verringerte die orale Anwendung von Relugolix das Gewicht der Prostata und der Samenbläschen nach Gabe von Dosen ≥ 3 mg/kg zweimal täglich über 28 Tage. Die Effekte von Relugolix waren reversibel, mit Ausnahme des Hodengewichts, welches sich innerhalb von 28 Tagen nach Absetzen des Arzneimittels nicht vollständig wiederherstellte. Diese Effekte bei männlichen Knock-in-Mäusen stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Pharmakodynamik von Relugolix; die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist jedoch nicht bekannt. In einer 39-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe an Affen wurden bei oralen Relugolix-Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag (etwa das 36-Fache der Humanexposition bei der empfohlenen Dosis von 120 mg täglich auf der Grundlage der AUC) keine signifikanten Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane festgestellt. Relugolix (in Dosen von ≥ 1 mg/kg) bewirkte eine Suppression der LH-Konzentration bei kastrierten männlichen Cynomolgus-Affen; der suppressive Effekt von Relugolix auf die LH-Konzentration und die Sexualhormone wurde jedoch in der 39-wöchigen Toxizitätsstudie an gesunden Affen nicht untersucht. Daher ist die Relevanz der fehlenden Wirkung auf die Fortpflanzungsorgane bei gesunden männlichen Affen für den Menschen nicht bekannt.

Bei trächtigen Kaninchen, denen Relugolix während des Zeitraums der Organogenese oral gegeben wurde, kam es bei Expositionswerten (AUC), die unter der für den Menschen empfohlenen Dosis von 120 mg/Tag lagen, zu Spontanaborten und dem Verlust des gesamten Wurfs. Bei Ratten wurden keine Effekte auf die embryofetale Entwicklung beobachtet; allerdings interagiert Relugolix nicht wesentlich mit den GnRH-Rezeptoren bei dieser Spezies.

Bei laktierenden Ratten, denen eine Einzeldosis von radioaktiv markiertem Relugolix von 30 mg/kg an Tag 14 post partum oral gegeben wurde, lagen Relugolix und/oder seine Metaboliten in einer Konzentration in der Milch vor, die 10-fach höher als die Plasmakonzentration 2 Stunden nach der Gabe war, und sanken 48 Stunden nach der Gabe auf niedrige Werte. Der Großteil der Relugolix-bedingten Radioaktivität in der Milch bestand aus unverändertem Relugolix.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Relugolix möglicherweise ein Risiko für den aquatischen Bereich darstellt (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearat (E572)

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Carnaubawachs (E903)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Orgovyx-Filmtabletten sind in einer Flasche verpackt. Eine Flasche aus High-Density-Polyethylen (HDPE) mit Trockenmittel und einer induktionsversiegelten kindergesicherten Polypropylen (PP)-Schutzkappe enthält 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel stellt möglicherweise eine Gefährdung für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Myovant Sciences Ireland Limited
Rocktwist House, Block 1
Western Business Park
Shannon, Co. Clare
V14 FW97 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1642/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orgovyx 120 mg Filmtabletten
Relugolix

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 120 mg Relugolix.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Myovant Sciences Ireland Limited
Rocktwist House, Block 1
Western Business Park
Shannon, Co. Clare
V14 FW97 Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1642/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

orgovyx

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orgovyx 120 mg Filmtabletten
Relugolix

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 120 mg Relugolix.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Myovant Sciences Ireland Limited
Rocktwist House, Block 1
Western Business Park
Shannon, Co. Clare
V14 FW97 Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1642/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Orgovyx 120 mg Filmtabletten Relugolix

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Orgovyx und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orgovyx beachten?
3. Wie ist Orgovyx einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orgovyx aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Orgovyx und wofür wird es angewendet?

Orgovyx enthält den Wirkstoff Relugolix. Es wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs angewendet, die auf eine Hormontherapie ansprechen.

Relugolix wirkt, indem es einen Schritt in dem Prozess blockiert, der den Hoden signalisiert, Testosteron (das männliche Sexualhormon) zu produzieren. Da Testosteron das Wachstum von Prostatakrebs stimulieren kann, verhindert Relugolix durch die Senkung des Hormons auf sehr niedrige Werte, dass Prostatakrebszellen wachsen und sich teilen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orgovyx beachten?

Orgovyx darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Relugolix oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Orgovyx einnehmen, wenn einer der nachstehend aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft:

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z. B. Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie). Das Risiko für Herzrhythmusstörungen kann bei der Anwendung von Orgovyx erhöht sein. Ihr Arzt überprüft während der Behandlung mit Orgovyx möglicherweise die Körpersalze (Elektrolyte) und die elektrische Aktivität des Herzens.

- Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie Anzeichen oder Symptome wie Schwindelgefühl, Ohnmacht, Herzklopfen oder Herzrasen (Palpitationen) oder Schmerzen im Brustkorb haben. Dies können Symptome für schwerwiegende Herzrhythmusstörungen sein.
- Lebererkrankung. Die Leberfunktion muss möglicherweise überwacht werden. Die Anwendung von Orgovyx wurde bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht untersucht.
- Nierenerkrankung.
- Osteoporose oder andere Erkrankungen, die die Knochenstärke beeinträchtigen. Ein verminderter Testosteronspiegel kann zu einer Abnahme der Knochendichte führen.
- Überwachung Ihrer Erkrankung durch eine Blutuntersuchung auf prostataspezifisches Antigen (PSA).

Kinder und Jugendliche

Orgovyx ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

Einnahme von Orgovyx zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Orgovyx kann mit einigen Arzneimitteln zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron und Sotalol) in Wechselwirkung treten oder das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen, wenn es zusammen mit einigen anderen Arzneimitteln angewendet wird (z. B. Methadon [zur Schmerzlinderung und im Rahmen der Entgiftung von Drogenabhängigen], Moxifloxacin [ein Antibiotikum], Antipsychotika zur Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen).

Andere Arzneimittel können die Aufnahme von Relugolix beeinträchtigen, wodurch der Arzneimittelspiegel im Blut entweder ansteigt, was zu mehr Nebenwirkungen führen kann, oder sinkt, was die Wirksamkeit von Orgovyx verringern kann. Zu den Arzneimitteln, die mit Orgovyx in Wechselwirkung treten können, gehören:

- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Epilepsie** (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital).
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung **bakterieller Infektionen** (z. B. Rifampicin, Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Gentamicin, Tetracyclin).
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Pilzinfektionen** (z. B. Ketoconazol, Itraconazol).
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Prostatakrebs** (z. B. Apalutamid).
- Pflanzliche Heilmittel, die **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) enthalten.
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Bluthochdruck** (z. B. Carvedilol, Verapamil).
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Herzrhythmusstörungen** (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin).
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Angina pectoris** (z. B. Ranolazin).
- Bestimmte Arzneimittel, die als **Immunsuppressiva** angewendet werden (z. B. Ciclosporin).
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **HIV-Infektionen** (z. B. Ritonavir [oder Ritonavir-haltige Kombinationen], Efavirenz).
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Hepatitis C** (z. B. Telaprevir).

Ihr Arzt kann daher Ihre Arzneimittel umstellen, den Zeitpunkt der Anwendung bestimmter Arzneimittel ändern, die Dosis der Arzneimittel ändern oder die Dosis von Orgovyx erhöhen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Orgovyx ist für die Behandlung von Männern mit Prostatakrebs angezeigt. Dieses Arzneimittel kann sich möglicherweise auf die männliche Fruchtbarkeit auswirken.

Dieses Arzneimittel ist bei Frauen, die schwanger werden könnten, nicht angezeigt. Es wird nicht bei Frauen angewendet, die schwanger sind oder sein könnten oder die stillen.

- Informationen für Männer:
 - Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer Frau haben, die schwanger werden kann, benutzen Sie während der Behandlung und für 2 Wochen nach Ende der Behandlung mit diesem Arzneimittel ein Kondom. Um eine Schwangerschaft zu verhindern sollte ebenfalls ihre Partnerin eine zusätzliche zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
 - Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau haben, benutzen Sie ein Kondom, um das ungeborene Kind zu schützen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Müdigkeit und Schwindelgefühl sind sehr häufige (Müdigkeit) und häufige (Schwindelgefühl) Nebenwirkungen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Diese Nebenwirkungen können durch die Behandlung oder durch die zugrunde liegende Erkrankung bedingt sein.

Orgovyx enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Orgovyx einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- Drei Tabletten am ersten Behandlungstag.
- Anschließend eine Tablette einmal täglich etwa zur gleichen Zeit.

Ihr Arzt kann die Dosis bei Bedarf anpassen.

Unzerkaut schlucken. Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Orgovyx eingenommen haben, als Sie sollten

Es wurden keine schwerwiegenden schädlichen Auswirkungen nach der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Dosen dieses Arzneimittels berichtet. Wenn Sie zu viele Orgovyx-Tabletten eingenommen haben oder wenn Sie feststellen, dass ein Kind einige davon eingenommen hat, sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt. Bringen Sie das Arzneimittel mit, um es dem Arzt zu zeigen.

Wenn Sie die Einnahme von Orgovyx vergessen haben

Wenn Sie sich weniger als 12 Stunden nach der üblichen Uhrzeit, zu der Sie die Dosis eingenommen hätten daran erinnern, dass Sie eine Dosis, vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie daran denken und setzen Sie dann die Einnahme der nächsten Tabletten an den nächsten Tagen zum üblichen Zeitpunkt fort. Wenn Sie die Einnahme einer Dosis um mehr als 12 Stunden versäumt haben, nehmen Sie die Dosis nicht ein. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis am nächsten Tag wie gewohnt ein.

Wenn Sie die Einnahme von Orgovyx abbrechen

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen möchten, sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, welche Auswirkungen das Absetzen der Behandlung hat und die weiteren Möglichkeiten mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Orgovyx gemeldet und sind unten nach der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hitzewallung
- Durchfall
- Verstopfung
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Müdigkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Brustvergrößerung bei Männern (Gynäkomastie)
- Schlaflosigkeit
- Depression
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen
- hoher Blutdruck
- Magenverstimmung mit Übelkeit (Breachreiz)
- vermehrtes Schwitzen
- Hautausschlag
- herabgesetztes Interesse an Geschlechtsverkehr
- Gewichtszunahme
- erhöhte Blutzuckerwerte
- erhöhte Blutfettwerte (Triglyzeride)
- erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Verminderung der Knochendichte (Osteoporose)
- erhöhte Leberenzyme

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Herzinfarkt

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Veränderungen im Elektrokardiogramm (QT-Verlängerung)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Orgovyx aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Orgovyx enthält

- Der Wirkstoff ist Relugolix.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium (E468), Hydroxypropylcellulose (E463), Magnesiumstearat (E572), Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Carnaubawachs (E903).

Siehe „Orgovyx enthält Natrium“ in Abschnitt 2 für weitere Informationen.

Wie Orgovyx aussieht und Inhalt der Packung

Orgovyx Filmtabletten sind hellrote, mandelförmige Filmtabletten (11 mm [Länge] × 8 mm [Breite]) mit „R“ auf einer Seite und „120“ auf der anderen Seite. Orgovyx ist in einer weißen Kunststoffflasche zu 30 Filmtabletten erhältlich. Jede Flasche enthält auch ein Trockenmittel, um das Arzneimittel trocken zu halten (vor Feuchtigkeit zu schützen). Entfernen Sie das Trockenmittel nicht aus der Flasche. Jede Flasche ist mit einer induktionsversiegelten kindergesicherten Schutzkappe verschlossen.

Pharmazeutischer Unternehmer

Myovant Sciences Ireland Limited
Rocktivist House, Block 1
Western Business Park
Shannon, Co. Clare
V14 FW97 Irland

Hersteller

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.