

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orgovyx 120 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de relugolix.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color rojo claro, con forma de almendra (11 mm [longitud] × 8 mm [anchura]), con una “R” en una cara y “120” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Orgovyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible avanzado.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Orgovyx debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento médico del cáncer de próstata.

Posología

El tratamiento con Orgovyx se debe iniciar con una dosis de carga de 360 mg (tres comprimidos) el primer día, seguida de una dosis de 120 mg (un comprimido) una vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días.

Dado que relugolix no induce un aumento de las concentraciones de testosterona, no es necesario añadir un antiandrógeno como protección frente a picos al inicio del tratamiento.

Modificación de la dosis para su uso con inhibidores de la gp-P

No se recomienda el uso concomitante de Orgovyx con inhibidores orales de la glucoproteína P (gp-P). Si es inevitable el uso concomitante, se debe tomar primero Orgovyx y separar la dosis al menos 6 horas (ver sección 4.5). Si es necesario un ciclo de tratamiento corto con un inhibidor de la gp-P, se puede interrumpir el tratamiento con Orgovyx hasta 2 semanas.

Modificación de la dosis para su uso con inductores combinados de la gp-P e inductores potentes del CYP3A

No se recomienda la administración conjunta de Orgovyx con inductores combinados de la gp-P e inductores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A. Si es inevitable la administración conjunta, se debe aumentar la dosis de Orgovyx a 240 mg una vez al día. Después de suspender la administración conjunta con el inductor combinado de la gp-P y el inductor potente del CYP3A, se debe reanudar la dosis recomendada de 120 mg de Orgovyx una vez al día (ver sección 4.5).

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, Orgovyx se debe tomar tan pronto como el paciente lo recuerde. Si se olvida una dosis durante más de 12 horas, no se debe tomar la dosis olvidada y se debe reanudar al día siguiente la pauta de administración habitual.

Si el tratamiento con Orgovyx se interrumpe durante más de 7 días, el tratamiento se debe reanudar con una dosis de carga de 360 mg el primer día, seguida de una dosis de 120 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

El uso de Orgovyx en niños y adolescentes menores de 18 años de edad para la indicación del tratamiento de cáncer de próstata avanzado hormonosensible no es apropiado.

Forma de administración

Vía oral.

Orgovyx se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos deben tomarse enteros con un poco de líquido si es necesario.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efecto sobre la prolongación del intervalo QT/QTc

El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT. En los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio/riesgo, incluida la posibilidad de torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con Orgovyx.

Un estudio exhaustivo del QT/QTc mostró que no se produjo ningún efecto intrínseco de relugolix sobre la prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.8).

Enfermedad cardiovascular

En la literatura médica se ha informado de enfermedades cardiovasculares, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con tratamiento de privación de andrógenos. En consecuencia, se deben tener en cuenta todos los factores de riesgo cardiovascular.

Cambios en la densidad ósea

La supresión a largo plazo de la testosterona en hombres sometidos a una orquiectomía o que hayan recibido tratamiento con un agonista del receptor de la GnRH o un antagonista de la GnRH se asocia a una reducción de la densidad ósea. La reducción de la densidad ósea puede provocar osteoporosis y un mayor riesgo de fractura ósea en pacientes con factores de riesgo adicionales.

Insuficiencia hepática

En los ensayos clínicos a largo plazo con relugolix no se han incluido pacientes con existencia o sospecha de trastorno hepático. Se han observado aumentos leves y temporales de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST), pero no se acompañaron de un aumento de bilirrubina ni se asociaron a síntomas clínicos (ver sección 4.8). Se recomienda supervisar la función hepática en pacientes con existencia o sospecha de trastorno hepático durante el tratamiento. No se ha evaluado la farmacocinética de relugolix en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal grave

En pacientes con insuficiencia renal grave la exposición a relugolix puede aumentar hasta el doble (ver sección 5.2). Como no se dispone de una dosis más baja de relugolix, se justifica actuar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave tras la administración de una dosis de 120 mg de relugolix una vez al día. Se desconoce la cantidad de relugolix que se elimina por hemodiálisis.

Supervisión del antígeno prostático específico (PSA)

Se debe supervisar el efecto de Orgovyx mediante parámetros clínicos y los niveles del antígeno prostático específico (PSA) en suero.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, es decir, es esencialmente «sin sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición a relugolix

Inhibidores de la gp-P

Se debe evitar el uso concomitante de Orgovyx con inhibidores orales de la gp-P. Relugolix es un sustrato de la gp-P (ver sección 5.2). Tras el uso concomitante de una dosis de 120 mg de relugolix tras la administración de dosis de 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante 8 días, un inhibidor moderado de la gp-P y del citocromo CYP3A, el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma (AUC) y la concentración máxima en plasma (C_{\max}) de relugolix aumentaron 3,5 y 2,9 veces, respectivamente, debido a la inhibición de la gp-P intestinal por parte de la eritromicina, lo que produjo un aumento de la biodisponibilidad oral de relugolix.

Tras la administración conjunta de una dosis de 120 mg de relugolix y una dosis única de 500 mg de azitromicina, un inhibidor débil de la P-gp, el AUC y la C_{\max} de relugolix se multiplicaron por 1,5 y 1,6, respectivamente, aunque en las medianas de las curvas de concentración-tiempo se observaron aumentos de la exposición a relugolix de hasta 5 veces 1-3 horas después de la dosis. Cuando se administró la dosis única de azitromicina 6 horas después de la dosis de 120 mg de relugolix, el AUC y la C_{\max} de relugolix se multiplicaron por 1,4 y 1,3, respectivamente (ver Tabla 1); el aumento de la exposición a relugolix en las medianas de las curvas de concentración-tiempo fue como máximo de 1,6 veces en el intervalo de 1 a 3 horas después de la dosis. Debido al número limitado de sujetos (n=18) y a la alta variabilidad de la FC, los intervalos de confianza en torno a estos aumentos fueron amplios (para AUC de 1,0- a 2,1 veces).

El uso concomitante de Orgovyx con otros inhibidores orales de la gp-P también puede aumentar el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de relugolix y, por lo tanto, aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a Orgovyx. Entre los medicamentos que son inhibidores orales de la gp-P se incluyen algunos antiinfecciosos (p. ej., azitromicina, eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina), antifúngicos (ketoconazol, itraconazol), antihipertensivos (p. ej., carvedilol, verapamilo), antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, dronedarona, propafenona, quinidina), medicamentos para el tratamiento de la angina de pecho (p. ej., ranolazina), ciclosporina, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o del virus de la hepatitis C (VHC) (p. ej., ritonavir, telaprevir).

Si es inevitable el uso concomitante con inhibidores orales de la gp-P administrados una o dos veces al día, se debe tomar primero Orgovyx, y al menos 6 horas después tomar el inhibidor de la gp-P por vía oral, y se debe vigilar a los pacientes con más frecuencia para detectar posibles reacciones adversas. De forma alternativa, el tratamiento con Orgovyx se puede interrumpir hasta 2 semanas para realizar un ciclo de tratamiento corto con un inhibidor de la gp-P (p. ej., para ciertos antibióticos macrólidos). Si el tratamiento con Orgovyx se interrumpe durante más de 7 días, se debe reanudar la administración de Orgovyx con una dosis de carga de 360 mg el primer día, seguida de 120 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Inductores combinados de la gp-P e inductores potentes del CYP3A

Se debe evitar la administración conjunta de Orgovyx con inductores combinados de la gp-P e inductores potentes del CYP3A4. Después de la administración conjunta de una dosis de 40 mg de relugolix tras la administración de dosis de 600 mg de rifampicina una vez al día durante 13 días, un potente inductor del CYP3A y de la gp-P, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de relugolix se redujeron en un 55 % y un 23 %, respectivamente, debido a la inducción de la gp-P intestinal (y CYP3A) por parte de la rifampicina, lo que produjo una reducción de la biodisponibilidad oral de relugolix. La administración conjunta de Orgovyx con otros inductores combinados de la gp-P e inductores potentes del CYP3A también puede reducir el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de relugolix y, por lo tanto, reducir los efectos terapéuticos de Orgovyx. Entre los medicamentos que son inductores combinados de la gp-P e inductores potentes del CYP3A4 se incluyen el inhibidor del receptor de andrógenos apalutamida, algunos anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina), hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), inhibidores de la proteasa del VIH o del VHC (p. ej., ritonavir) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (p. ej., efavirenz).

Si es inevitable la administración conjunta, se debe aumentar la dosis de Orgovyx (ver sección 4.2). Después de suspender la administración conjunta con el inductor combinado de la gp-P y el inductor potente del CYP3A, se debe reanudar la dosis recomendada de Orgovyx una vez al día.

Otros medicamentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de relugolix tras la administración conjunta de relugolix con voriconazol (inhibidor potente del CYP3A; dosis de 400 mg dos veces al día el primer día, seguidas de dosis de 200 mg dos veces al día durante 8 días), atorvastatina (dosis de 80 mg una vez al día durante 10 días), o fármacos reductores de ácidos. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de una dosis única de 5 mg de

midazolam (sustrato sensible del CYP3A) o una dosis única de 10 mg de rosuvastatina (sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama [PRCM]) tras la administración conjunta con relugolix. Según datos limitados (n = 20) de varones que recibieron una dosis de 120 mg de relugolix y dosis de 80 a 160 mg de enzalutamida (un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos que es un potente inductor del CYP3A y un inhibidor de la gp-P) de forma concomitante hasta 266 días en el estudio de fase III, las concentraciones mínimas de relugolix en plasma y las concentraciones de testosterona en suero no cambiaron en una magnitud clínicamente significativa al añadir enzalutamida a la monoterapia con relugolix. Por lo tanto, se puede mantener la misma dosis de relugolix durante el tratamiento combinado.

Dado que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar cuidadosamente el uso concomitante de Orgovyx con medicamentos que prolongan el intervalo QT o con medicamentos que puedan inducir torsade de pointes como, medicamentos antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. (ver sección 4.4).

En la Tabla 1 se resumen los efectos de los medicamentos coadministrados sobre la exposición a relugolix en los ensayos clínicos y las recomendaciones posológicas asociadas.

Tabla 1. En ensayos clínicos, efectos de fármacos coadministrados sobre la exposición a relugolix (C_{max}, AUC_{0-inf}) y recomendaciones

Régimen de dosis del medicamento que interactúa	Régimen de dosis de relugolix	Cambio en AUC _{0-inf} de relugolix	Cambio en C _{max} de relugolix	Recomendación
eritromicina 500 mg (4 veces/día), dosis múltiples	120 mg dosis única	3,5 veces ↑	2,9 veces ↑	No se recomienda el uso concomitante de Orgovyx con eritromicina y otros inhibidores orales de la P-gp. Si el uso concomitante con inhibidores orales de la P-gp una o dos veces al día es inevitable (por ejemplo, azitromicina), tome Orgovyx primero y separe la dosificación con el inhibidor de la P-gp al menos 6 horas y controle a los pacientes con mayor frecuencia para detectar reacciones adversas.
azitromicina 500 mg dosis única	120 mg dosis única	1,5 veces ↑	1,6 veces ↑	Si es inevitable el uso concomitante con inhibidores orales de la P-gp una o dos veces al día (p. ej. azitromicina), tomar Orgovyx primero,
azitromicina		1,4 veces ↑	1,3 veces ↑	

500 mg dosis única 6 horas después de la administración de relugolix				y separar la dosis con el inhibidor de la P-gp al menos 6 horas y monitorizar a los pacientes con más frecuencia para detectar reacciones adversas.
voriconazol 200 mg (2 veces/día), dosis múltiples	120 mg dosis única	12% ↑	18% ↓	No dose modifications recommended for co-administration of relugolix and CYP3A4 inhibitors devoid of P-gp inhibition
fluconazol 200 mg (1 vez/día), dosis múltiples	40 mg dosis única	19%↑	44% ↑	
atorvastatina 80 mg (1 vez/día), dosis múltiples	40 mg dosis única	5%↓	22%↓	
rifampicina 600 mg (1 vez/día), dosis múltiples	40 mg dosis única	55%↓	23%↓	No se recomienda la administración conjunta de Orgovyx con rifampicina y otros inductores fuertes de CYP3A4 y/o P-gp.

Posibilidad de que relugolix afecte a la exposición de otros medicamentos

Relugolix es un inductor débil del metabolismo mediado por el CYP3A. Tras la administración conjunta de una dosis única de 5 mg de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A, después de la administración una vez al día de dosis de 120 mg de Orgovyx hasta el estado estacionario, el AUC_{0-inf} y la $C_{máx}$ de midazolam se redujeron en un 22 % y un 14 %, respectivamente, lo que no se considera significativo desde un punto de vista clínico. No se esperan efectos clínicamente significativos sobre otros sustratos del CYP3A4; sin embargo, si se produce una reducción de los efectos terapéuticos, se puede ajustar la dosis de los medicamentos (p. ej., las estatinas) para lograr los efectos terapéuticos deseados.

Relugolix es un inhibidor *in vitro* de la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM). Tras la administración conjunta de una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, un sustrato de la PRCM y del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), después de la administración una vez al día de dosis de 120 mg de relugolix hasta el estado estacionario, el AUC_{0-inf} y la $C_{máx}$ de rosuvastatina se redujeron en un 27 % y un 34 %, respectivamente. La reducción de la exposición a la rosuvastatina no se considera significativa desde un punto de vista clínico; sin embargo, se puede ajustar su dosis para lograr los efectos terapéuticos deseados. No se han evaluado el efecto de relugolix en otros sustratos de la PRCM y se desconoce la importancia para otros sustratos de la PRCM.

Relugolix es un inhibidor de la P-gp *in vitro*. Sin embargo, la coadministración de P-gp con una dosis única de 150 mg de dabigatrán etexilato, un sustrato de la P-gp, con una dosis única de 120 mg de relugolix, el AUC_{0-inf} y la $C_{máx}$ del dabigatrán total aumentaron un 17% y un 18%, respectivamente, lo que no se considera clínicamente significativo. Por lo tanto, no se espera una interacción clínicamente significativa con los efectos de una dosis de 120 mg de relugolix sobre otros sustratos de

la P gp. Teniendo en cuenta que no se ha probado la dosis de carga de 360 mg de relugolix, se aconseja separar la dosis de carga de relugolix de la administración de otros sustratos de la P-gp.

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): relugolix no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4 y tampoco un inductor de CYP1A2 o CYP2B6 en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

Sistemas de transporte: relugolix no es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K ni BSEP en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento no está indicado para mujeres en edad fértil. No se debe utilizar en mujeres que estén, o puedan estar, embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.1).

Anticoncepción

Se desconoce si relugolix o sus metabolitos están presentes en el semen. Según los hallazgos en animales y el mecanismo de acción, si un paciente tiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis de Orgovyx.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de relugolix en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han demostrado que la exposición a relugolix al principio del embarazo puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo (ver sección 5.3). En función de los efectos farmacológicos, no se puede excluir un efecto adverso sobre el embarazo.

Lactancia

Los resultados de los estudios preclínicos indican que relugolix se excreta en la leche de las ratas lactantes (ver sección 5.3). No se dispone de datos acerca de la presencia de relugolix o de sus metabolitos en la leche materna o de su efecto en el lactante. No se puede excluir un efecto sobre los recién nacidos/niños.

Fertilidad

Según los hallazgos en animales y el mecanismo de acción, Orgovyx puede afectar a la fertilidad de los varones con potencial reproductivo (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Orgovyx sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La fatiga y el mareo son reacciones adversas muy frecuentes (fatiga) y frecuentes (mareo) que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con relugolix son los efectos fisiológicos producidos por la supresión de la testosterona, incluidos sofocos (54 %), dolor musculoesquelético (30 %) y fatiga (26 %). Otras reacciones adversas muy frecuentes son la diarrea y el estreñimiento (12 % cada una).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas indicadas en la Tabla 2 se clasifican en función de la frecuencia y de la clasificación por órganos y sistemas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en el estudio HERO

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Ginecomastia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio

	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
	Cefalea
Trastornos cardíacos	
Raras	Infarto de miocardio
Frecuencia no conocida	QT prolongado (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Sofocos
Frecuentes	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea ^a
	Estreñimiento
Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
	Erupción
Poco frecuentes	Urticaria
	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético ^b
Poco frecuentes	Osteoporosis/osteopenia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Libido disminuida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga ^c
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Peso aumentado
	Glucosa elevada ^d
	Triglicéridos aumentados ^d
	Colesterol en sangre elevado ^e
Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada

	Alanina aminotransferasa elevada ^d
--	---

^a Incluye diarrea y colitis

^b Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo, dolor de cuello, artritis, rigidez musculoesquelética, dolor torácico no cardíaco, dolor espinal y molestia musculoesquelética

^c Incluye fatiga y astenia

^d Aumentos de grado 3/4 identificados mediante la supervisión de pruebas analíticas clínicas (ver a continuación)

^e No se comunicaron aumentos de colesterol superiores al grado 2

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Cambios en los parámetros analíticos

Los cambios en los valores analíticos observados durante 1 año de tratamiento en el estudio de fase III (N = 622) estuvieron en el mismo intervalo para Orgovyx y un agonista de la GnRH (leuprorelina), que se utilizó como tratamiento activo comparativo. Después del tratamiento con Orgovyx, se comunicaron concentraciones de ALT y/o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) para el 1,4 % de los pacientes con valores normales antes del tratamiento. Se observó un aumento de la ALT de grado 3/4 en el 0,3 % de los pacientes y de la AST de grado 3/4 en el 0 % de los pacientes tratados con Orgovyx, respectivamente. Ningún acontecimiento se asoció a un aumento de la bilirrubina.

La concentración de hemoglobina disminuyó en 10 g/l durante 1 año de tratamiento. Se observó una disminución notable de la hemoglobina (≤ 105 g/l) en el 4,8 % de los pacientes después del tratamiento con Orgovyx, con disminuciones hasta el grado 3/4 en el 0,5 %. La glucosa aumentó hasta el grado 3/4 en el 2,9 % y los triglicéridos aumentaron hasta el grado 3/4 en el 2,0 % de los pacientes observados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico para tratar la sobredosis de Orgovyx. En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de Orgovyx y adoptar medidas generales de apoyo hasta reducir o resolver cualquier toxicidad, teniendo en cuenta la semivida de 61,5 horas. Aún no se han observado reacciones adversas en caso de sobredosis; es previsible que se parezcan a las enumeradas en la sección 4.8. Se desconoce si relugolix se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, otros antagonistas hormonales y agentes relacionados, código ATC: L02BX04

Mecanismo de acción

Relugolix es un antagonista del receptor de la GnRH no peptídico que se une de forma competitiva a GnRH en la hipófisis anterior, impidiendo que los receptores de la GnRH se unan y señalicen la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH). Como consecuencia, se reduce la producción de testosterona de los testículos. En seres humanos, las concentraciones de FSH y LH disminuyen rápidamente al iniciar el tratamiento con Orgovyx y las concentraciones de testosterona se reducen por debajo de las concentraciones fisiológicas. El tratamiento no se asocia a los aumentos iniciales de las concentraciones de FSH y LH y, posteriormente, de testosterona (“posible brote sintomático”) observados al iniciar el tratamiento con un análogo de la GnRH. Después de la interrupción del tratamiento, las concentraciones de hormonas hipofisarias y gonadales regresan a las concentraciones fisiológicas.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de Orgovyx se evaluó en HERO, un estudio aleatorizado y abierto realizado en varones adultos con cáncer de próstata avanzado andrógeno-sensible que necesitaban al menos 1 año de tratamiento de privación de andrógenos y que no eran candidatos para cirugía o radioterapia con fines curativos. Para poder participar en el estudio, los pacientes debían presentar recaída bioquímica (PSA) o clínica después de una intervención primaria local con fines curativos y no ser candidatos para una cirugía de rescate, tener enfermedad metastásica sensible a los andrógenos de diagnóstico reciente o una enfermedad localizada avanzada con pocas probabilidades de curarse con una intervención primaria con cirugía o radiación. Para poder participar, los pacientes debían tener un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1. A los pacientes cuya enfermedad progresó durante el periodo de tratamiento se les animó a permanecer en el estudio y, en los casos indicados, pudieron recibir radioterapia si el investigador así lo consideraba. Si los niveles de PSA aumentaban, los pacientes podían recibir enzalutamida una vez confirmada la progresión del PSA o docetaxel durante el estudio.

La variable principal de eficacia fue la tasa de castración médica, que consistía en lograr y mantener la supresión de testosterona sérica a niveles de castración (< 50 ng/dl) desde el día 29 hasta las 48 semanas de tratamiento; además se evaluó la no inferioridad de relugolix en comparación con la leuprorelina (ver Tabla 3). Otras variables secundarias clave fueron las tasas de castración los días 4 y 15, las tasas de castración con testosterona < 20 ng/dl el día 15 y la tasa de respuesta del PSA el día 15 (ver Tabla 4).

Un total de 934 pacientes fueron aleatorizados a recibir Orgovyx o leuprorelina en una proporción de 2:1 durante 48 semanas:

- a) Orgovyx a una dosis de carga de 360 mg el primer día seguida de dosis diarias de 120 mg por vía oral.
- b) Inyección de 22,5 mg de leuprorelina (o 11,25 mg en Japón, Taiwán y China) por vía subcutánea cada 3 meses. En la Unión Europea, no se recomienda la pauta posológica de 11,25 mg de acetato de leuprorelina cada 3 meses para esta indicación.

La población (N = 930) de ambos grupos de tratamiento tenía una mediana de edad de 71 años (intervalo de 47 a 97 años). La distribución étnica/racial fue de un 68 % de raza blanca, un 21 % de raza asiática, un 4,9 % de raza negra y un 5 % de otras razas. El estadio de la enfermedad se distribuyó de la siguiente manera: 32 % metastásico (M1), 31 % localmente avanzado (T3/4 NX M0 o cualquier T N1 M0), 28 % localizado (T1 o T2 N0 M0) y 10 % no clasificable.

Los resultados principales de la eficacia de Orgovyx respecto a la leuprorelina para lograr y mantener la testosterona sérica en niveles de castración (T < 50 ng/dl) se muestran en la Tabla 3 y en la Figura 1. En la Figura 2 se muestran los niveles de testosterona iniciales y el curso temporal de la supresión de testosterona por parte de Orgovyx y leuprorelina durante el periodo de tratamiento de 48 semanas.

Tabla 3. Tasas de castración médica (concentraciones de testosterona < 50 ng/dl) desde el día 1 de la semana 5 (día 29) hasta el día 1 de la semana 49 (día 337) en HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelina 22,5 o 11,5 mg^a
N.º de pacientes tratados	622 ^b	308 ^b
Tasa de pacientes que responden al tratamiento (IC del 95 %) ^c	96,7 % (94,9 %, 97,9 %)	88,8 % (84,6 %, 91,8 %)
Diferencia respecto a la leuprorelina (IC del 95 %)	7,9 % (4,1 %, 11,8 %) ^d Valor de p < 0,0001	

^a Dosis de 22,5 mg administrada en Europa y Norteamérica; dosis de 11,25 mg administrada en Asia. La tasa de castración del subgrupo de pacientes que recibieron 22,5 mg de leuprorelina (n = 264) fue del 88,0 % (IC del 95 %: 83,4 %, 91,4 %).

^b Dos pacientes de cada grupo no recibieron el tratamiento del estudio y no fueron incluidos.

^c Estimaciones de Kaplan-Meier dentro del grupo.

^d La no inferioridad se analizó con un margen de -10 %.

Figura 1: Incidencia acumulada de concentraciones de testosterona < 50 ng/dl en HERO

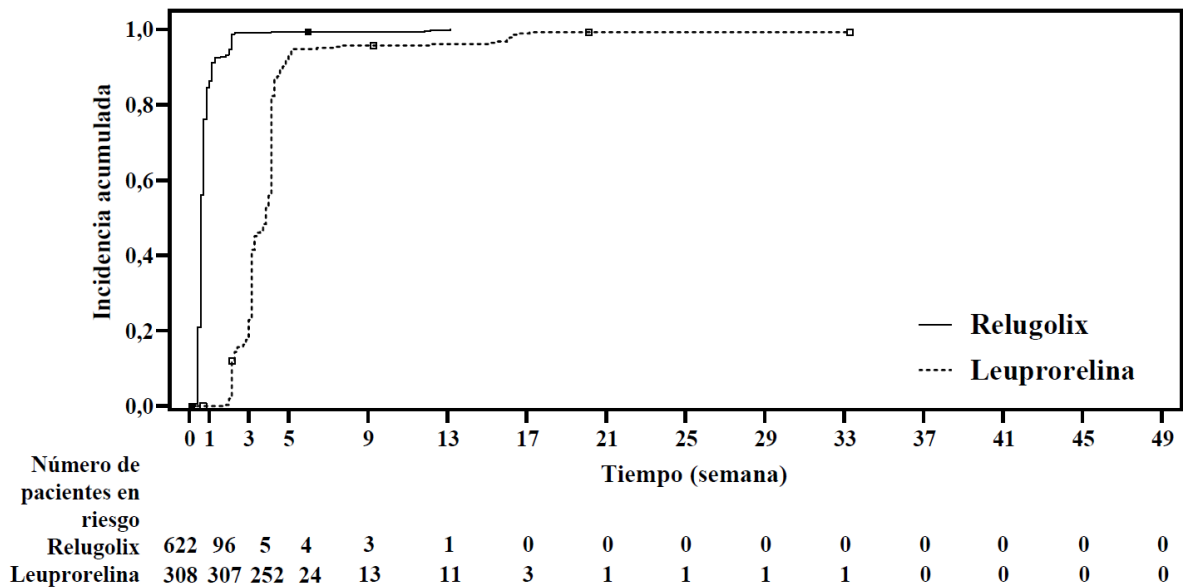
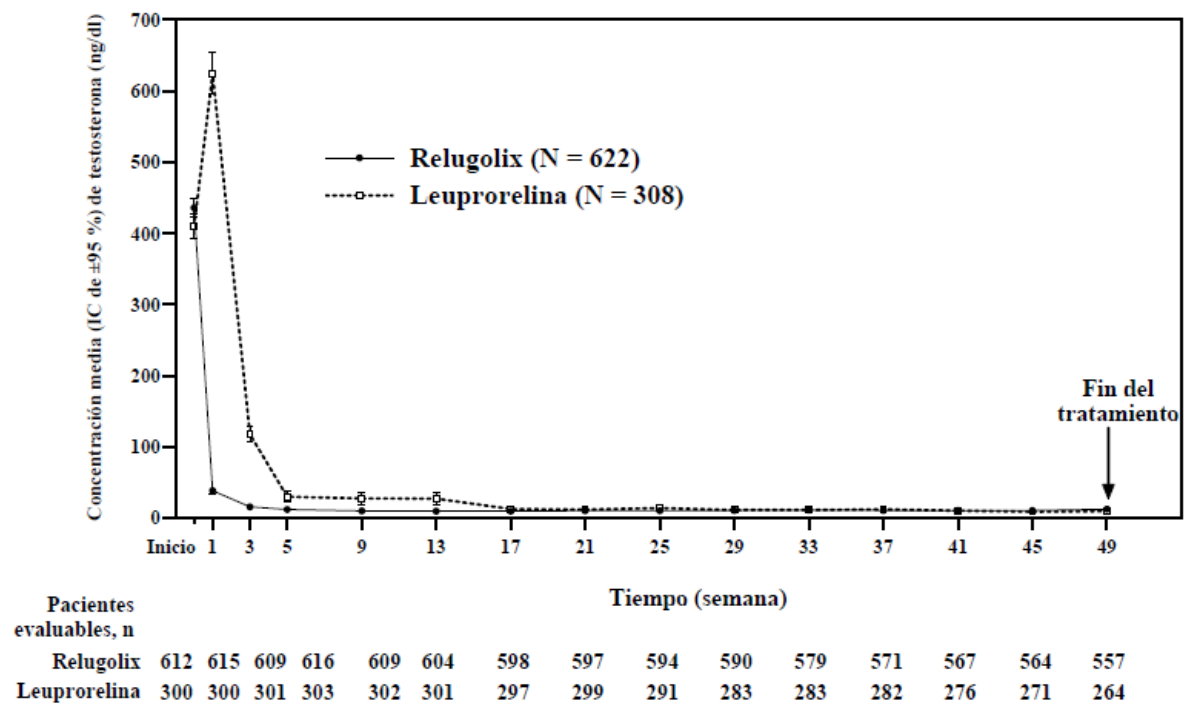


Figura 2: Concentraciones de testosterona desde el inicio hasta la semana 49 (media e IC del 95 %) en HERO



En la Tabla 4 se muestra un resumen de los resultados de las variables secundarias clave.

Tabla 4. Resumen de las variables secundarias clave

Variable secundaria	Orgovyx (N = 622)	Leuprorelina (N = 308)	Valor de p
Probabilidad acumulada de supresión de testosterona a <math>< 50\text{ ng/dl}</math> antes de la administración el día 4	56,0	0,0	<math>< 0,0001</math>

Probabilidad acumulada de supresión de testosterona a < 50 ng/dl antes de la administración el día 15	98,7	12,1	< 0,0001
Proporción de pacientes con respuesta del PSA el día 15 seguida de confirmación el día 29	79,4	19,8	< 0,0001
Probabilidad acumulada de supresión de testosterona a < 20 ng/dl antes de la administración el día 15	78,4	1,0	< 0,0001

Abreviaturas: PSA = antígeno prostático específico.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con Orgovyx en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado sensible a las hormonas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de una única dosis de carga de 360 mg, la media (\pm desviación estándar [\pm DE]) del AUC_{0-24} y la $C_{m\acute{a}x}$ de relugolix fue de 985 (\pm 742) ng.h/ml y 215 (\pm 184) ng/ml, respectivamente. Después de la administración de una dosis diaria de 120 mg, la media (\pm DE), la $C_{m\acute{a}x}$, la C_{med} (concentración plasmática media durante el intervalo de administración de dosis de 24 horas) y la $C_{m\acute{i}n}$ de relugolix en estado estacionario fue de 70 (\pm 65) ng/ml, 17,0 (\pm 7) ng/ml y 10,7 (\pm 4) ng/ml, respectivamente.

La acumulación de la exposición a relugolix tras la administración una vez al día de una dosis de 120 mg de relugolix es aproximadamente el doble. Tras la administración de relugolix una vez al día después de una dosis de carga de 360 mg el primer día de administración, relugolix alcanza el estado estacionario el día 7.

Absorción

La absorción de relugolix tras la administración por vía oral se ve mediada principalmente por la gp-P intestinal, de la que relugolix es un sustrato. Después de la administración oral, relugolix se absorbe rápidamente y alcanza una concentración cuantificable 0,5 horas después de la administración, seguida de uno o más picos de absorción posteriores. La mediana (intervalo) de tiempo hasta la $C_{m\acute{a}x}$ ($t_{m\acute{a}x}$) de relugolix es de 2,25 horas (0,5 a 5,0 horas). La biodisponibilidad absoluta de relugolix es del 11,6 %.

Tras la administración de una dosis única de 120 mg de relugolix después de una comida rica en grasas y alta en calorías (aproximadamente 800 a 1.000 calorías con 500, 220 y 124 de grasas, carbohidratos y proteínas, respectivamente), el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ se redujeron en un 19 % y un 21 %, respectivamente. Las reducciones de la exposición a relugolix con alimentos no se consideran

significativas desde un punto de vista clínico y, en consecuencia, Orgovyx se puede administrar independientemente de los alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

Relugolix se une entre un 68 % y un 71 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la glucoproteína α_1 -ácida. La proporción media sangre/plasma es de 0,78. Según el volumen de distribución aparente (V_z), relugolix se distribuye ampliamente en los tejidos. El volumen de distribución estimado en estado estacionario (V_{ss}) es de 3.900 l.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que las principales enzimas CYP que contribuyen al metabolismo oxidativo hepático global de relugolix fueron CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) con los metabolitos oxidativos, metabolito A y metabolito B, formados por CYP3A4/5 y CYP2C8, respectivamente.

Eliminación

Una vez absorbido, aproximadamente el 19 % de relugolix se elimina como principio activo inalterado en la orina y aproximadamente el 80 % se elimina a través de diferentes vías de biotransformación, incluidos CYP3A y CYP2C8 y otras vías metabólicas menores, con una contribución menor de la secreción biliar del medicamento inalterado y/o de los metabolitos. Aproximadamente el 38 % de la dosis administrada se excreta en forma de metabolitos (distintos del metabolito C) en las heces y la orina. El metabolito C, formado por la microflora intestinal, es el principal metabolito en las heces (51 %) y refleja el fármaco no absorbido.

Linealidad/No linealidad

Relugolix se asocia a un aumento de la exposición mayor que el proporcional con respecto a la dosis en dosis inferiores a aproximadamente 80 mg, lo que es coherente con la saturación dependiente de la dosis de la gp-P intestinal y la correspondiente contribución decreciente del eflujo de la gp-P intestinal a la biodisponibilidad oral de relugolix a medida que se aumenta la dosis. Tras la saturación de la gp-P intestinal, una mayor proporción de la absorción de relugolix se rige por la difusión pasiva y la exposición a relugolix aumenta en proporción a la dosis dentro del intervalo de dosis de 80 a 360 mg. La saturación de la gp-P intestinal con dosis más altas de relugolix queda demostrada por los aumentos de la exposición a relugolix relacionados con la dosis y asociados a la eritromicina, un potente inhibidor de la gp-P (e inhibidor moderado del CYP3A), donde los aumentos de la exposición fueron menores con una dosis de 120 mg en comparación con dosis más bajas de relugolix (20 o 40 mg) (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Los análisis de la farmacocinética poblacional (FCpob) y de la FCpob/FD indican que no existen diferencias clínicamente significativas en la exposición a relugolix o en las concentraciones de testosterona en función de la edad, la raza o el origen étnico, el tamaño corporal (peso o índice de masa corporal) o el estadio del cáncer.

Insuficiencia renal

Basándonos en los estudios de insuficiencia renal con 40 mg de relugolix, la exposición a relugolix (AUC_{0-t}) aumentó en 1,5 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y hasta 2,0 veces en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con sujetos con una función renal normal. Los aumentos en los pacientes con insuficiencia renal moderada no se consideran significativos desde un punto de vista clínico. Con respecto a pacientes con insuficiencia renal grave, se debe tener precaución al administrar una vez al día una dosis de 120 mg de relugolix (ver sección 4.4).

No se ha evaluado el efecto de la enfermedad renal terminal con o sin hemodiálisis sobre la farmacocinética de relugolix. Se desconoce la cantidad de relugolix eliminada por la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Después de la administración de una dosis única de 40 mg de relugolix a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la exposición total a relugolix ($AUC_{0-\infty}$) se redujo en un 31 % o fue comparable, respectivamente, en comparación con sujetos con una función hepática normal. La media de la semivida de eliminación de relugolix en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y en sujetos de control sanos fue equiparable.

No es necesario ajustar la dosis de Orgovyx en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). No se han evaluado los efectos de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de relugolix.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, más allá de los descritos a continuación.

En ratones macho con el gen del receptor de la GnRH humana, la administración oral de relugolix redujo el peso de la próstata y de la vesícula seminal en dosis ≥ 3 mg/kg dos veces al día durante 28 días. Los efectos de relugolix fueron reversibles, excepto para el peso de los testículos, que no se recuperó por completo en los 28 días posteriores a la retirada del fármaco. Es probable que estos efectos en ratones macho con el gen introducido estén asociados a la farmacodinámica de relugolix; no obstante, se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 39 semanas en monos, no se produjeron efectos significativos en los

órganos reproductores masculinos con dosis orales de relugolix de hasta 50 mg/kg/día (aproximadamente 36 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 120 mg diarios en función del AUC). Relugolix (dosis de ≥ 1 mg/kg) suprimió las concentraciones de LH en monos cynomolgus macho castrados; no obstante, el efecto supresor de relugolix sobre la LH y las hormonas sexuales no se evaluó en el estudio de toxicidad de 39 semanas en monos no castrados. Por lo tanto, se desconoce la relevancia que tiene para los seres humanos la ausencia de efecto sobre los órganos reproductores en monos macho no castrados.

En conejas preñadas a las que se les administró relugolix por vía oral durante el periodo de organogénesis, se observaron abortos espontáneos y la pérdida de la camada completa con niveles de exposición (AUC) inferiores a los alcanzados con la dosis humana recomendada de 120 mg/día. No se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal en ratas; sin embargo, relugolix no interactúa significativamente con los receptores de la GnRH de esa especie.

En ratas lactantes a las que se les administró una dosis oral única de 30 mg/kg de relugolix radiomarcado el día 14 después del parto, relugolix y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche en concentraciones hasta 10 veces superiores a las del plasma 2 horas después de la dosis, disminuyendo a niveles bajos 48 horas después de la dosis. La mayor parte de la radiactividad derivada de relugolix en la leche consistía en relugolix inalterado.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que relugolix puede suponer un riesgo para el medio acuático (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

Almidón glicolato sódico (E468)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Estearato de magnesio (E572)

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Cera de carnaúba (E903)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Orgovyx se suministran en un frasco. Cada frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante, y está cerrado con un tapón de polipropileno (PP) sellado por inducción y a prueba de niños.

Tamaños de envase de 30 y 90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1642/001

EU/1/22/1642/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29 de abril de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia
Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orgovyx 120 mg comprimidos recubiertos con película
relugolix

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de relugolix

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película
90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingiera el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1642/001 30 comprimidos recubiertos con película

EU/1/22/1642/002 90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

orgovyx

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orgovyx 120 mg comprimidos recubiertos con película
relugolix

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de relugolix

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingiera el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1642/001 30 comprimidos recubiertos con película

EU/1/22/1642/002 90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Orgovyx 120 mg comprimidos recubiertos con película

relugolix

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Orgovyx y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orgovyx
3. Cómo tomar Orgovyx
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Orgovyx
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Orgovyx y para qué se utiliza

Orgovyx contiene el principio activo relugolix. Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata avanzado que responden a la terapia hormonal.

Relugolix actúa bloqueando un paso en el proceso que indica a los testículos que produzcan testosterona (la hormona sexual masculina). Como la testosterona puede estimular el crecimiento del cáncer de próstata, al disminuirla a niveles muy bajos, relugolix impide que las células del cáncer de próstata crezcan y se dividan.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orgovyx

No tome Orgovyx

- si es alérgico a relugolix o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Orgovyx si presenta alguno de los siguientes:

- Afecciones de la circulación del corazón, como problemas del ritmo cardíaco (arritmia). El riesgo de problemas del ritmo cardíaco puede aumentar con el uso de Orgovyx. Durante el tratamiento con Orgovyx, su médico puede controlar las sales en su organismo (electrolitos) y la actividad eléctrica de su corazón.
- Informe a su médico de inmediato si presenta signos o síntomas como mareo, desmayo, sensación de que el corazón le late con fuerza o se acelera (palpitaciones) o dolor torácico. Estos pueden ser síntomas de problemas graves del ritmo cardíaco.
- Enfermedad del hígado. Es posible que sea necesario controlar la función de su hígado. No se ha investigado el uso de Orgovyx en pacientes con enfermedad grave del hígado.
- Enfermedad renal (riñón).
- Osteoporosis o cualquier enfermedad que afecte a la fuerza de los huesos. Los niveles reducidos de testosterona pueden provocar el adelgazamiento de los huesos.
- Vigilancia de su enfermedad con un análisis de sangre del antígeno prostático específico (PSA).

Niños y adolescentes

Orgovyx no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Orgovyx

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos sin receta.

Orgovyx puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de padecer problemas del ritmo cardíaco si se utiliza junto con otros fármacos, por ejemplo, metadona (que se utiliza para aliviar el dolor y como parte del tratamiento de desintoxicación en adicciones), moxifloxacino (un antibiótico) y antipsicóticos (utilizados para tratar enfermedades mentales graves).

Otros medicamentos pueden interferir con la absorción de relugolix y aumentar los niveles en sangre, lo que podría aumentar los efectos secundarios, o reducirlos, lo que reduciría la eficacia de Orgovyx. Entre los medicamentos que pueden interferir con Orgovyx se incluyen:

- Algunos medicamentos utilizados para tratar la **epilepsia** (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar **infecciones bacterianas** (por ejemplo, rifampicina, azitromicina, eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar **infecciones fúngicas** (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar el **cáncer de próstata** (por ejemplo, apalutamida).
- Medicamentos a base de plantas que contienen **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la **presión arterial elevada** (por ejemplo, carvedilol, verapamilo).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la **arritmia** (por ejemplo, amiodarona, dronedarona, propafenona, quinidina).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la **angina de pecho** (por ejemplo, ranolazina).
- Algunos medicamentos que se utilizan como **inmunosupresores** (por ejemplo, ciclosporina).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar **la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** (por ejemplo, ritonavir [o combinaciones que contienen ritonavir], efavirenz).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar **el virus de la hepatitis C (VHC)** (por ejemplo, telaprevir).

Por lo tanto, su médico puede cambiar sus medicamentos, cambiar el momento en que toma ciertos medicamentos, la dosis de los mismos o aumentar la dosis de Orgovyx.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Orgovyx está indicado para su uso en hombres con cáncer de próstata. Este medicamento podría tener un efecto sobre la fertilidad masculina.

Este medicamento no está indicado en mujeres que puedan quedarse embarazadas. No se utiliza en mujeres que estén o puedan estar embarazadas o en periodo de lactancia.

- Información para los varones:
 - si tiene relaciones sexuales con una mujer que pueda quedarse embarazada, utilice un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz utilizado por su pareja durante el tratamiento y durante 2 semanas después del tratamiento con este medicamento para prevenir el embarazo.
 - si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, utilice un preservativo para proteger al feto.

Conducción y uso de máquinas

El cansancio y el mareo son efectos adversos muy frecuentes (cansancio) y frecuentes (mareo) que pueden afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Estos efectos adversos pueden deberse al tratamiento o a los efectos resultantes de la enfermedad subyacente.

Orgovyx contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada comprimido recubierto con película, es decir, prácticamente carece de sodio.

3. Cómo tomar Orgovyx

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

- Tres comprimidos el primer día de tratamiento.
- Después, un comprimido una vez al día tomado aproximadamente a la misma hora cada día.

El médico puede cambiarle la dosis si fuera necesario.

El comprimido debe tragarse entero. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y con un poco de líquido.

Si toma más Orgovyx del que debe

No hay informes sobre efectos nocivos graves causados por tomar varias dosis de este medicamento a la vez. Si ha tomado demasiados comprimidos de Orgovyx, o descubre que un niño ha tomado algunos, consulte a su médico lo antes posible. Lleve el medicamento para enseñárselo al médico.

Si olvidó tomar Orgovyx

Si se acuerda de haber olvidado una dosis menos de 12 horas después de la hora habitual a la que la habría tomado, tómela en cuanto se acuerde y siga tomando los siguientes comprimidos de los días siguientes como de costumbre. Si olvida una dosis durante más de 12 horas, no la tome. Simplemente tome la próxima dosis al día siguiente como de costumbre.

Si interrumpe el tratamiento con Orgovyx

Si desea interrumpir el tratamiento con este medicamento, hable primero con su médico. Su médico le explicará los efectos de interrumpir el tratamiento y analizará otras posibilidades con usted.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Busque atención médica urgente si desarrolla

- Hinchazón rápida de la cara, boca, labios, lengua, garganta, abdomen o brazos y piernas (angioedema) (poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Con Orgovyx se han notificado los efectos adversos que se citan a continuación en función de la frecuencia con la que se producen.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sofocos
- diarrea
- estreñimiento
- dolor muscular y articular
- cansancio

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- agrandamiento de los senos en varones (ginecomastia)
- falta de sueño
- depresión
- mareo
- cefalea
- presión arterial elevada
- malestar de estómago, incluida sensación de enfermedad (náuseas)
- aumento de la sudoración
- erupción
- disminución del interés en el sexo
- aumento de peso
- aumento de los niveles de azúcar en sangre
- aumento de los niveles de grasa en sangre (triglicéridos)
- aumento del nivel de colesterol en sangre

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- adelgazamiento de los huesos (osteoporosis)
- aumento de las enzimas hepáticas
- urticaria

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- ataque al corazón

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Orgovyx

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja exterior y la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Orgovyx

- El principio activo es relugolix.
- Los demás componentes son: manitol (E421), carboximetilalmidón sódico (E468), hidroxipropilcelulosa (E463), estearato de magnesio (E572), hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y cera de carnaúba (E903).

Para obtener más información, ver “Orgovyx contiene sodio” en la sección 2.

Aspecto de Orgovyx y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Orgovyx son de color rojo claro, con forma de almendra (11 mm [longitud] × 8 mm [anchura]), con una “R” en una cara y “120” en la otra. Orgovyx se suministra en un frasco de plástico blanco que contiene 30 comprimidos recubiertos con película, en tamaños de envase de 30 comprimidos recubiertos con película y 90 comprimidos recubiertos con película en 3 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película. Cada frasco contiene también un desecante para ayudar a mantener el medicamento seco (para protegerlo de la humedad), no retire el desecante del frasco. Cada frasco está cerrado con un tapón sellado por inducción y a prueba de niños.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el informe de evaluación del PRAC sobre el PSUR para relugolix, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre urticaria y angioedema procedentes de notificaciones espontáneas, incluidos casos con una estrecha relación temporal, una desexposición positiva y/o una nueva exposición, y a la vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre relugolix y la urticaria y el angioedema es al menos una posibilidad razonable, y concluyó que la información sobre el producto de los productos que contienen relugolix debe modificarse en consecuencia.

Una vez revisada la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales y los motivos de la recomendación del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Sobre la base de las conclusiones científicas relativas a relugolix, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo del medicamento que contiene relugolix no varía con los cambios propuestos en la información sobre el producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen los términos de la autorización de comercialización.