

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg relugolix, 1 mg østradiol (som hemihydrat) og 0,5 mg norethisteronacetat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder cirka 80 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lysegul til gul, filmovertrukket, rund tablet på 8 mm præget med "415" på den ene side og uden præg på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Ryeqo er indiceret til behandling af moderate til svære symptomer på uterine fibromer hos voksne kvinder i den fertile alder.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Der skal tages én Ryeqo-tablet én gang dagligt cirka på det samme tidspunkt med eller uden mad. Tabletterne kan efter behov tages med en smule væske (se pkt. 5.2).

Hos patienter med risikofaktorer for osteoporose eller knogletab anbefales en DXA-scanning (dobbelt røntgenabsorptiometri) inden opstart af behandling med Ryeqo (se pkt. 4.4).

Ved opstart af behandlingen skal den første tablet tages inden for 5 dage efter menstruationsblødningens start. Hvis behandlingen igangsættes på en anden dag i menstruationscyklussen, kan der indledningsvist forekomme uregelmæssig og/eller kraftig blødning.

Graviditet skal udelukkes inden igangsætning af behandling med Ryeqo.

Ryeqo kan tages uden afbrydelser. Seponering skal overvejes, når patienten indtræder i menopausen, da uterine fibromer vides at regrediere, når menopausen begynder. Det anbefales at udføre en DXA-scanning efter 1 år med behandling (se pkt. 4.4).

### Ryeqos svangerskabsforebyggende egenskaber

Eventuel hormonal prævention skal seponeres forud for igangsætningen af behandlingen, da samtidig brug af hormonal prævention er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der skal anvendes ikke-hormonelle kontrazeptionsmetoder i mindst 1 måned efter igangsætningen af behandlingen.

Efter mindst én måneds brug af Ryeqo hæmmer Ryeqo ægløsningen hos kvinder, der tager den anbefalede dosis, og sikrer dermed passende prævention.

Kvinder i den fertile alder skal oplyses om, at ægløsningen vil vende tilbage hurtigt efter afbrydelse af behandlingen. Derfor skal anvendelsen af egnede præventionsmetoder drøftes med patienten forud for afbrydelse af behandlingen og alternativ prævention iværksættes straks efter afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

### Glemte doser

Hvis en dosis glemmes, skal behandlingen tages så hurtigt som muligt, hvorefter der fortsættes dagen efter på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis dosis glemmes i 2 eller flere sammenhængende dage, skal der anvendes en ikke-hormonel kontrazeptionsmetode parallelt med behandlingen de næste 7 dage (se pkt. 4.6).

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Det er ikke relevant at anvende Ryeqo hos den ældre population til indikationen.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjustering for Ryeqo hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der kræves ingen dosisjustering for Ryeqo hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Ryeqo er kontraindiceret hos kvinder med alvorlig leversygdom, hvis leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret (se pkt. 4.3).

#### *Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Ryeqo til børn i alderen under 18 år til indikationen behandling af moderate til svære symptomer på uterine fibromer hos voksne kvinder i den fertile alder.

### Administration

Oral anvendelse.

Ryeqo kan tages med eller uden mad. Tabletterne kan efter behov tages med en smule væske.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Venøs tromboembolisk lidelse, tidligere eller nuværende (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli).
- Arteriel tromboembolisk kardiovaskulær sygdom, tidligere eller nuværende (f.eks. myokardieinfarkt, cerebrovaskulært attack, iskæmisk hjertesygdom).

- Kendte trombofiliiske forstyrrelser (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin eller aktiveret protein C-resistens (APC-resistens), herunder Faktor V Leiden (se pkt. 4.4)).
- Kendt osteoporose.
- Hovedpine med fokale neurologiske symptomer eller migrænehovedpine med aura (se pkt. 4.4).
- Kendte eller formodede kønssteroidpåvirkede maligniteter (f.eks. i kønsorganer eller mammae).
- Aktuelle eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne) (se pkt. 4.4).
- Aktuell eller tidligere alvorlig leversygdom så længe leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
- Graviditet eller formodet graviditet og amning (se pkt. 4.6).
- Genital blødning af ukendt ætiologi.
- Samtidig brug af hormonelle kontraktiva.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ryeqo må kun ordineres efter omhyggelig diagnosticering.

##### Lægeundersøgelse/konsultation

Før igangsætning eller genoptagelse af behandlingen med Ryeqo skal der optages fuldstændig anamnese (inkl. familieanamnese). Blodtrykket skal måles og der skal udføres en lægeundersøgelse i henhold til kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Under behandlingen skal der gennemføres regelmæssige kontroller i henhold til klinisk standardpraksis.

Eventuel hormonal prævention skal seponeres forud for igangsætningen af behandlingen med Ryeqo (se pkt. 4.3). Der skal anvendes ikke-hormonelle kontractionsmetoder i mindst 1 måned efter igangsætningen af behandlingen. Graviditet skal udelukkes inden administration eller genoptagelse af Ryeqo.

##### Risiko for tromboemboliske lidelser

Anvendelsen af lægemidler, der indeholder østrogen og gestagen, øger risikoen for arteriel eller venøs tromboemboli (ATE eller VTE) sammenlignet med ingen brug.

Risikoen for ATE/VTE med Ryeqo er ikke blevet fastslået. Ryeqo indeholder doser af østrogen og gestagen, der er lavere end de doser, der anvendes i hormonelle kombinationskontraktiva, og i kombination med relugolix, en gonadotropinfrigivende hormonreceptorantagonist (GnRH), som undertrykker produktionen af østrogen og progesteron i ovarierne. Koncentrationen af østradiol med Ryeqo er inden for det interval, der ses i menstruationscyklussens tidlige ægløsningsfase (se pkt. 5.1).

Hvis der forekommer en ATE/VTE, skal behandlingen øjeblikkeligt afbrydes. Ryeqo er kontraindiceret hos kvinder med tidligere eller nuværende venøs eller arteriel tromboembolisk sygdom (se pkt. 4.3).

##### *Risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE)*

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos kvinder, der bruger et produkt med østrogen og gestagen, kan øges væsentligt, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel 1 herunder).

**Tabel 1. Risikofaktorer for VTE**

Risikofaktor	Kommentar
Fedme ( <i>body mass index</i> [BMI] over 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.
Langvarig immobilisering, større operation eller større traume	I disse situationer tilrådes det at seponere lægemidlet (i tilfælde med elektiv kirurgi mindst fire uger før) og ikke genoptage anvendelsen før to uger efter fuldstændig remobilisering.
Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år)	Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning før anvendelse af lægemidlet.
Andre helbredstilstande forbundet med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerativ colitis) og seglcelleanæmi.
Stigende alder	Især over 35 år.

Den øgede risiko for tromboemboli i forbindelse med graviditet og især i puerperiet på 6 uger skal tages i betragtning (se pkt. 4.6 for oplysninger om "Graviditet og amning").

#### *Symptomer på VTE (dyb venetrombose og lungeemboli)*

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle lægen, at hun tager Ryeqo.

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

- unilateral hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet
- smerter eller ømhed i benet, som muligvis kun kan mærkes, når personen står eller går
- øget varme i det pågældende ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

- pludselig opstået uforklarlig åndenød eller hurtig vejrtrækning
- pludselig opstået hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse
- stærk smerte i brystet
- svær ørthed eller svimmelhed
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Nogle af disse symptomer (f.eks. "åndenød", "hoste") er uspecifikke og kan misfortolkes som mere almindelige eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektioner).

#### *Risikofaktorer for arteriel tromboemboli (ATE)*

Epidemiologiske studier har forbundet anvendelsen af produkter med østrogen/gestagen med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt) eller for cerebrovaskulær hændelse (f.eks. transitorisk iskæmisk attack, apopleksi). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være dødelige.

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer hos kvinder, der bruger et produkt med østrogen og gestagen, kan øges væsentligt hos kvinder med yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel 2 herunder).

**Tabel 2. Risikofaktorer for ATE**

Risikofaktor	Kommentar
Stigende alder	Især over 35 år.
Rygning	Kvinden skal rådes til ikke at ryge, hvis hun ønsker at bruge lægemidlet.
Hypertension	
Fedme ( <i>body mass index</i> [BMI] over 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risikoen stiger væsentligt med stigningen i BMI.
Positiv familieanamnese (arteriel tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år)	Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning før anvendelse af lægemidlet.
Migræne	En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromalsymptomer for en cerebrovaskulær hændelse) under anvendelse af lægemidlet kan være en grund til øjeblikkelig seponering.
Andre helbredstilstande associeret med uønskede vaskulære hændelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus.

*Symptomer på ATE*

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle lægen, at hun tager Ryeqo.

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

- pludseligt opstået følelseløshed eller muskelsvaghed i ansigtet, armen eller benet, især i den ene side af kroppen
- pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordination
- pludseligt opstået forvirring, tale- og forståelsesbesvær
- pludseligt opstået synsbesvær på et eller begge øjne
- pludseligt opstået svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag
- bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

Forbigående symptomer indikerer, at hændelsen er et transitorisk iskæmisk attack.

Symptomer på myokardieinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, tryk, tyngdefornemmelse, en knugende fornemmelse eller oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet
- ubehag, der stråler ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven
- mæthedfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningfølelse
- sveden, kvalme, opkastning eller svimmelhed
- ekstrem svækkelse, angst eller åndenød
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Risiko for knogletab

Hos nogle kvinder, der fik behandling med Ryeqo, og som havde normal knoglemineraltæthed (BMD) ved påbegyndelse af behandlingen, blev der rapporteret et knogletab svingende fra > 3-8 %.

Derfor anbefales en DXA-scanning efter de første 52 ugers behandling for at bekræfte, at patienten ikke har BMD-tab i en uønsket grad, som overstiger fordelene ved behandling med Ryeqo.

Hos patienter med frakturer efter lette traumer eller andre risikofaktorer for osteoporose eller knogletab i anamnesen, herunder patienter, som tager lægemidler, der kan påvirke BMD, skal fordelene og risiciene ved Ryeqo tages i betragtning forud for igangsætning af behandlingen. Det

anbefales at udføre en DXA-scanning inden påbegyndelse af behandling med Ryeqo hos disse patienter. Behandling med Ryeqo må ikke påbegyndes, hvis risikoen i forbindelse med BMD overstiger den potentielle fordel ved behandlingen.

### Levertumorer eller leversygdom

Ryeqo er kontraindiceret hos kvinder med levertumorer, benigne såvel som maligne, eller leversygdom, så længe leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret (se pkt. 4.3). Behandlingen skal afbrydes, hvis der udvikler sig gulsot.

I kliniske forsøg forekom asymptomatiske forbigående forhøjelser af serum-alaninaminotransferase (ALAT) til mindst 3 gange den øvre grænse for referenceområdet hos < 1 % af de deltagere, der fik behandling med Ryeqo. Akutte abnomiteter ved leverprøver kan betyde, at Ryeqo skal afbrydes, indtil leverprøverne igen er normale.

### Nedsat nyrefunktion

Eksposeringen for relugolix er forhøjet hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2), omend der ikke kræves nogen dosisjustering (se pkt. 4.2). Mængden af relugolix, der fjernes ved hæmodialyse, er ukendt.

### Ændring i menstruationsblødningsmønstret

Patienten skal oplyses om, at behandlingen med Ryeqo normalt fører til et reduceret menstruet blodtab eller amenorré inden for de første 2 måneders behandling.

Kvinder, der fik Ryeqo, oplevede sandsynligvis amenorré (51,6 %) eller cyklisk blødning (15,4 %), mens de resterende (31,9 %) havde et uregelmæssigt blødningsmønster ved vurderingen i uge 24. Hertil kommer, at 70,6 % af de kvinder, der fik Ryeqo, sandsynligvis oplevede amenorré ved vurderingen i uge 52.

I tilfælde af persisterende kraftig blødning skal patienten kontakte sin læge.

### Ryeqos svangerskabsforebyggende egenskaber

Ryeqo tilvejebringer passende prævention, når det anvendes i mindst 1 måned (se pkt. 4.2). Kvinder i den fertile alder skal imidlertid oplyses om, at ægløsningen hurtigt vil vende tilbage efter afbrydelse af behandlingen. Derfor skal alternativ prævention igangsættes umiddelbart efter afbrydelse af behandlingen.

### Nedsat evne til at erkende graviditet

Kvinder, der tager Ryeqo oplever ofte amenorré eller en reduktion af menstruationsblødningens omfang, intensitet eller varighed.

Denne ændring i menstruationsblødningsmønstret kan føre til en nedsat evne til rettidigt at erkende forekomsten af graviditet. Hvis der er mistanke om graviditet, skal der udføres graviditetstest, og behandlingen skal afbrydes, hvis graviditet bekræftes.

### Prolaps eller afstødning af uterint fibrom

Submukøse uterine fibromer er almindelige (15 % til 20 % af kvinder med uterine fibromer) og disse kan i visse tilfælde prolabere gennem cervix eller blive afstødt, somme tider med forbigående forværring af uterinblødning. Kvinder, der har eller formodes at have submukøse uterine fibromer, skal oplyses om muligheden for prolaps eller afstødning af de uterine fibromer i forbindelse med behandlingen med Ryeqo, og at de skal kontakte deres læge, i tilfælde af tilbagevendende kraftig blødning efter bedring af blødningssymptomer under behandling med Ryeqo.

## Depression

Kvinder med depression i anamnesen skal holdes under tæt opsyn, og Ryeqo skal seponeres, hvis depressionen vender tilbage og udvikler sig alvorligt. Der er begrænsede data vedrørende forbindelsen mellem Ryeqo eller andre produkter, der indeholder østradiol og progestiner, og debut af depression eller forværring af eksisterende depression. Kvinder skal rådgives om at kontakte deres læge i tilfælde af humørsvingninger og depressive symptomer også kort tid efter behandlingens igangsættelse.

## Hypertension

Selv om der er blevet rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos kvinder, der tager Ryeqo, er klinisk relevante stigninger sjældne. Men hvis der opstår vedvarende, klinisk signifikant hypertension under brugen af Ryeqo, skal hypertensionen behandles, og fordelene ved at fortsætte behandlingen vurderes. Hvis behandlingen med Ryeqo afbrydes, kan anvendelsen genoptages, hvis der kan opnås normotensive værdier med antihypertensiv behandling.

## Galdeblæresygdom

Der er rapporteret om opståen eller forværring af tilstande som f.eks. galdeblæresygdom, cholelithiasis og cholecystitis i forbindelse med brug af østrogen og gestagen, herunder Ryeqo, men evidensen for en forbindelse med Ryeqo er ikke entydig.

## Laboratorietests

Anvendelsen af østrogener og gestagener kan påvirke resultaterne af visse laboratorietests, herunder de biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktion, koncentrationen i plasma af (bærer)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid-/lipoproteinfraktioner, parametre for kulhydratmetabolisme og parametre for koagulation og fibrinolyse. Forandringerne holder sig generelt inden for de normale laboratorieintervaller.

## Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Anbefalingerne vedrørende interaktioner med Ryeqo er baseret på evalueringer af interaktioner for de enkelte komponenter.

### Potentialet for at andre lægemidler påvirker komponenterne i Ryeqo

#### ***Relugolix***

##### *Orale P-glycoprotein (P-gp)-hæmmere:*

Samtidig brug af Ryeqo sammen med orale P-gp-hæmmere frarådes. Relugolix er et substrat for P-gp (se pkt. 5.2), og i et interaktionsstudie med erythromycin, en P-gp- og moderat cytochrom P450 (CYP) 3A4-hæmmer, øgedes både arealet under kurven (AUC) og den maksimale koncentration ( $C_{max}$ ) for relugolix med en faktor på 6,2. Samtidig brug af P-gp-hæmmere kan øge eksponeringen for relugolix, herunder visse antiinfektiva (f.eks. erythromycin, clarithromycin, gentamicin, tetracyclin), antimykotika (ketoconazol, itraconazol), antihypertensiva (f.eks. carvedilol, verapamil), antiarytmika (f.eks. amiodaron, dronedaron, propafenon, quinidin), antianginale lægemidler (f.eks. ranolazin), ciclosporin, human immundefekt virus- (hiv) eller hepatitis C-virus- (HCV) proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, telaprevir). Hvis samtidig brug sammen med orale P-gp-hæmmere en eller to gange dagligt er uundgåelig (f.eks. azithromycin), skal Ryeqo tages først, og doseringen af P-gp-hæmmeren skal forskydes mindst 6 timer, lige som patienten skal overvåges hyppigere for bivirkninger.



#### *Potente cytochrom P450 3A4- (CYP3A4) og/eller P-gp-induktorer:*

Samtidig administration af Ryeqo sammen med potente CYP3A4- og/eller P-gp-induktorer frarådes. I et klinisk interaktionsstudie med rifampicin, en potent CYP3A4- og P-gp-induktor, reduceredes  $C_{max}$  og AUC for relugolix med henholdsvis 23 % og 55 %. Lægemidler, der giver anledning til en kraftig CYP3A4- og/eller P-gp-induktion, såsom antikonvulsiva (f.eks. carbamazepin, topiramat, phenytoin, phenobarbital, primidon, oxcarbazepin, felbamat), antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, griseofulvin), perikon (*Hypericum perforatum*), bosentan og hiv- eller HCV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, boceprevir, telaprevir) og non-nukleoside revers transkriptasehæmmere (f.eks. efavirenz), kan reducere plasmakoncentrationen af relugolix og kan føre til en forringet terapeutisk virkning.

#### *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig brug af relugolix sammen med potente CYP3A4-hæmmere uden P-gp-hæmning (voriconazol) øgede ikke eksponeringen for relugolix på klinisk betydningsfuld vis. Hertil kommer, at samtidig administration sammen med atorvastatin, en svag CYP3A4-enzymhæmmer, i et klinisk interaktionsstudie ikke ændrede eksponeringen for relugolix på klinisk betydningsfuld vis.

#### **Østradiol og norethisteronacetat**

##### *CYP3A4-hæmmere:*

Lægemidler, som hæmmer aktiviteten af hepatiske lægemiddelmetaboliserende enzymer, f.eks. ketoconazol, kan øge koncentrationen i kredsløbet af østrogen- og norethisteronkomponenterne i Ryeqo.

##### *CYP-enzyminduktorer:*

Østrogen- og gestagenmetabolismen kan blive forøget ved samtidig brug af stoffer, som er kendt for at inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer, specielt cytochrom P450-enzymers såsom antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin) og antiinfektiva (rifampicin, rifabutin, nevirapin og efavirenz).

Ritonavir, telaprevir og nelfinavir kan, selv om de er kendt som stærke hæmmere, også virke som induktorer og kan reducere eksponeringen for østrogener og gestagener.

Naturmedicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), kan inducere østrogen- og gestagenmetabolismen. Forøget østrogen- og gestagenmetabolisme kan klinisk medføre en nedsat virkning for så vidt angår beskyttelsen imod knogletab. Derfor frarådes langvarig samtidig brug af leverenzyminduktorer sammen med Ryeqo.

#### Potentialet for at komponenterne i Ryeqo kan påvirke andre lægemidler

##### *Relugolix:*

Relugolix er en svag CYP3A4-induktor. Efter samtidig administration med daglige doser på 40 mg relugolix faldt AUC og  $C_{max}$  for midazolam, et følsomt CYP3A4-substrat, med henholdsvis 18 % og 26 %. Baseret på det kliniske studie med midazolam forventes der dog ingen klinisk betydningsfuld indvirkning af relugolix på andre CYP34-substrater.

Relugolix har en hæmmende effekt på brystcancerresistent protein (BCRP) *in vitro*. Derfor blev der gennemført et interaktionsstudie med rosuvastatin, der er et substrat for BCRP og organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1). Efter samtidig administration med daglige doser på 40 mg relugolix faldt AUC og  $C_{max}$  for rosuvastatin med henholdsvis 13 % og 23 %. Denne virkning betragtes ikke som klinisk betydningsfuld, og der anbefales derfor ingen dosisjustering for rosuvastatin i forbindelse med samtidig brug. Ryeqos kliniske indvirkning på andre BCRP-substrater er ikke blevet evalueret, og relevansen for andre BCRP-substrater er ukendt.

Relugolix kan medføre mætning af intestinal P-gp ved dosen på 40 mg, da relugolix udviser mere end dosisproportional farmakokinetik over dosisintervallet på 10-120 mg, hvilket kan medføre øget absorption af samtidigt administrerede lægemidler, der er følsomme substrater for P-gp. Der er ikke

udført kliniske interaktionsstudier med P-gp-substrater såsom dabigatranetexilat eller fexofenadin. Derfor frarådes samtidig administration med følsomme P-gp-substrater.

#### *Østradiol og norethisteronacetat:*

Lægemidler med østrogen og gestagen kan påvirke metaboliseringen af visse andre aktive stoffer. Således kan koncentrationer i plasma enten stige (f.eks. ciclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin) ved brug af Ryeqo. Dosisjustering kan være nødvendig for disse lægemidler.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Ryeqo hæmmer ægløsningen hos kvinder, der tager den anbefalede dosis, og sikrer dermed passende prævention. Det anbefales at benytte en ikke-hormonel kontraceptionsmetode i 1 måned efter igangsætningen af behandlingen og i 7 dage efter 2 eller flere efter hinanden glemte doser. Samtidig brug af hormonelle kontrceptiva er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder skal oplyses om, at ægløsningen hurtigt vender tilbage efter seponering af Ryeqo. Anvendelsen af egnede præventionsmetoder skal derfor drøftes med patienten forud for afbrydelse af behandlingen, og alternativ prævention skal iværksættes straks efter afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af relugolix til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist, at eksponering over for relugolix tidligt i drægtigheden kan øge risikoen for tidlig spontan abort (se pkt. 5.3). Baseret på de farmakologiske virkninger kan en negativ indvirkning på graviditet ikke udelukkes.

Ryeqo er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3). Behandlingen skal afbrydes i tilfælde af graviditet.

Der synes at være lav eller ingen øget risiko for skadelige virkninger hos børn født af kvinder, der utilsigtet har anvendt østrogener og gestagener som oral antikonception tidligt under graviditeten. Den øgede risiko for VTE i perioden efter fødslen skal tages i betragtning i forbindelse med genoptagelsen af Ryeqo (se pkt. 4.4).

### Amning

Resultaterne fra non-kliniske studier tyder på, at relugolix udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Der er ingen data vedrørende tilstedeværelsen af relugolix eller dets metabolitter i human mælk eller dets virkning på det ammede spædbarn. Der er blevet fundet påviselige mængder af østrogen og gestagener i brystmælk fra kvinder i behandling med østrogen plus gestagen. En indvirkning på nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning er kontraindiceret under brugen af Ryeqo (se pkt. 4.3) og i 2 uger efter seponering af Ryeqo.

### Fertilitet

Ryeqo hæmmer ægløsningen og forårsager ofte amenorré. Ægløsning og menstruationsblødning vil vende tilbage hurtigt efter afbrydelse af behandlingen (se pkt. 5.1).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ryeqo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger var hedeture (8,3 %) og uterinblødning (4,7 %).

### Liste over bivirkninger i tabelform

De i tabel 3 anførte bivirkninger er klassificeret i henhold til hyppighed og systemorganklasse. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorsgrad. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 3. Bivirkninger**

<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Irritabilitet
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Hedeture
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Dyspepsi
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Alopeci Hyperhidrose Natlige svedeture
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Uterinblødning* Cyste i brystet Nedsat libido
Ikke almindelig	Afstødning af uterint myom

\* omfatter menorrhagi og metrorragi

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## 4.9 Overdosering

Enkeldoser af relugolix på op til 360 mg (9 gange den anbefalede kliniske dosis på 40 mg) er blevet givet til raske mænd og kvinder og var generelt veltolereret.

Overdosering op til 2 gange den anbefalede dosis er blevet rapporteret i forbindelse med den kliniske udvikling af relugolix i kombination med østradiol og norethisteronacetat uden rapporter om bivirkninger.

Støttende pleje anbefales i tilfælde af overdosering. Mængden af relugolix, østradiol eller norethisteron, der fjernes ved hæmodialyse, er ukendt.

Der er ikke rapporteret nogen alvorlige sygdomsreaktioner efter akut indtagelse af store doser østrogenindeholdende lægemidler hos små børn. Overdosering af østradiol og norethisteronacetat kan give kvalme og opkastning, og hos kvinder kan der forekomme bortfaldsblødning.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamus-hormoner og analoger, anti gonadotropin releasing hormoner, ATC-kode: H01CC54

#### Virkningsmekanisme

Relugolix er en non-peptid GnRH-receptorantagonist, som binder til og hæmmer GnRH-receptorerne i hypofysens forlap. Hos mennesker resulterer hæmning af GnRH-receptoren i et dosisafhængigt fald i frigivelsen af luteiniserende hormon (LH) og follikelstimulerende hormon (FSH) fra hypofysens forlap. Dette resulterer i en reduktion af koncentrationen af cirkulerende LH og FSH. Reduktionen af FSH-koncentrationen forhindrer follikelvækst og -udvikling, hvorved produktionen af østrogen nedsættes. Forebyggelsen af en stigning i LH hæmmer ægløsning og udvikling af corpus luteum, hvilket udelukker produktion af progesteron. Derfor tilvejebringer Ryeqo passende prævention, når det tages i mindst 1 måned (se pkt. 4.2).

Østradiol er det samme som det endogent producerede hormon og er en potent agonist til de nukleare undertyper af østrogenreceptoren (ER). Eksogent administreret østradiol lindrer symptomerne, der er forbundet med en hypoøstrogen tilstand, såsom vasomotorsymptomer og tab af knoglemineraltæthed.

Norethisteronacetat er et syntetisk gestagen. Eftersom østrogen fremmer væksten af endometriet, vil østrogen givet alene øge risikoen for endometriehyperplasi og cancer. Tilsætningen af gestagen reducerer den østrogeninducerede risiko for endometriehyperplasi hos ikke-hysterektomerede kvinder.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Indvirkning på hypofyse- og ovariehormoner*

Efter administration af relugolix ses hurtige, dosisafhængige reduktioner af koncentrationen af LH, FSH og østradiol i kredsløbet. Tæt på maksimale fald i østradiolkoncentrationen til inden for det postmenopausale interval ses med en dosis på 40 mg. På tværs af de kliniske studier blev der konsekvent opretholdt en gennemsnitlig østradiolkoncentration, der var mindst 10 pg/ml højere med Ryeqo sammenlignet med relugolix alene. I de kliniske fase 3-studier med Ryeqo var den mediane præ-dosiskoncentration af østradiol efter 24 uger cirka 33 pg/ml, svarende til den østrogenkoncentration der ses i menstruationscyklussens tidlige ægløsningsfase. Progesteronniveauerne blev opretholdt på < 3,0 ng/ml med Ryeqo.

##### *Indvirkning på ovulatorisk funktion*

I et enkeltkohortestudie med raske præmenopausale kvinder resulterede administration af Ryeqo én gang dagligt i 84 dage i en væsentlig suppression af follikelvækst i hele den 84 dage lange behandlingsperiode (middelstørrelse på dominerende follikel på cirka 6 mm), og ægløsningen var hæmmet hos 100 % af kvinderne som vurderet ved hjælp af Hoogland-Skouby-score. Efter afbrydelse af behandlingen vendte alle evaluerede kvinder (66 ud af 67) tilbage til ægløsning inden for 43 dage (middelværdi 23,5 dage).

##### *Virkning og sikkerhed over 24 uger*

Ryeqos virkning og sikkerhed blev vurderet i to 24-ugers, multinationale, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med gentagelser hos patienter i alderen fra 18-50 år med kraftige menstruationsblødninger i forbindelse med uterine fibromer. Det var et krav, at patienterne havde uterine fibromer bekræftet med ultralyd og et menstruel blodtab (MBL) på  $\geq 80$  ml som vurderet med den alkaliske hæmatinmetode.

Begge studier havde 3 behandlingsarme: Kvinderne blev randomiseret til at få relugolix 40 mg + østradiol 1 mg og norethisteronacetat 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) i 24 uger eller placebo i 24 uger eller relugolix 40 mg i 12 uger efterfulgt af relugolix 40 mg administreret samtidig med

E2/NETA i 12 uger. Kvindernes medianalder var 42 år, og middelværdien for kropsmasseindeks var 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Cirka 49,4 % af kvinderne var sorte, 44,7 % var hvide og 5,9 % var af andre racer.

#### Reduktion i kraftig menstruationsblødning

I begge studier sås der en statistisk signifikant højere procentdel af respondere, defineret som MBL-volumen på < 80 ml og en reduktion på mindst 50 % fra *baseline* i MBL-volumen, i den gruppe, der blev behandlet med Ryeqo, sammenlignet med placebo (tabel 4). Reduktionen i MBL-volumen sås så tidligt som ved den første evaluering (uge 4). Resultaterne for andre sekundære endepunkter med relation til blødning er som vist i tabel 4. Alle vigtige sekundære endepunkter var alpha-kontrollerede.

**Tabel 4. Resultater fra primære og udvalgte sekundære virkningsevalueringer i studie 1 og studie 2**

	Studie 1		Studie 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Antal (%) respondere <sup>a,b</sup>	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Antal (%) patienter med MBL < 80 ml	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Antal (%) patienter med ≥ 50 % reduktion i MBL-volumen	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Antal (%) patienter med amenorré <sup>b,c</sup>	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Antal (%) patienter med > 2 g/dl forbedring i hæmoglobinniveauer <sup>d</sup>	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Antal (%) patienter, som opnåede NRS ≤ 1 <sup>b,e</sup>	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Procentvis ændring i primært uterint fibromvolumen	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Procentvis ændring i uterusvolumen	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

<sup>a</sup> En responder defineres som en kvinde, der både opnåede et MBL-volumen på < 80 ml og en reduktion på mindst 50 % i MBL-volumen fra *baseline*, over de seneste 35 dages behandling.

<sup>b</sup> p-værdi < 0,0001 er sammenligningen af Ryeqo over for placebo stratificeret efter MBL-volumen ved *baseline* (< 225 ml, ≥ 225 ml) og geografisk region (Nordamerika, resten af verden).

<sup>c</sup> Amenorré defineres som rapporteret amenorré, pletblødning eller ubetydelig blødning (MBL < 5 ml) med understøttende e-dagbogsoverholdelse ved 2 på hinanden følgende besøg.

<sup>d</sup> Hos patienter med hæmoglobinniveau ved *baseline* ≤ 10,5 g/dl.

<sup>e</sup> Hos patienter med moderat eller kraftig smerte ved *baseline*.

Forkortelser: E2 = østradiol; MBL = menstruelt blodtab; NETA = norethisteronacetat; NRS = numerisk måleskala; UFSQoL = *uterine fibroid symptom and quality of life*.

#### Knoglemineraltæthed (BMD), målinger over 104 uger

Virkingen af Ryeqo på BMD blev evalueret ved hjælp af DXA-scanning hver 12. uge. I alt 477 kvinder, som gennemførte de pivotale studier på 24 uger (studie 1 og 2), blev indskrevet i et 28-ugers åbent forlængelsesstudie med en enkelt arm (studie 3), hvor alle kvinderne fik Ryeqo. I alt 228 kvinder, som gennemførte forlængelsesstudiet, deltog i et supplerende 52-ugers studie (studie med randomiseret ophør), hvor de blev randomiseret på ny til at få enten Ryeqo eller placebo (se tabel 5).

**Tabel 5. Knoglemineraltæthed (BMD), målinger over 104 uger**

	<u><i>Ryeqo</i></u> ( <i>N = 163</i> )	<u><i>Placebo</i></u> ( <i>N = 164</i> )
<b><i>Columna lumbalis (L1-L4)</i></b>		
<b><i>Studie 1 og 2</i></b>		
<b><i>Baseline</i></b>		
<b>N</b>	163	164
<b><i>LS mean</i></b>	1,2	1,3
<b>(95 % CI)</b>	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<b><i>Uge 12</i></b>		
<b>N</b>	145	146
<b><i>LS mean %-ændring<sup>a</sup></i></b>	-0,368	0,403
<b>(95 % CI)</b>	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<b><i>Uge 24</i></b>		
<b>N</b>	153	156
<b><i>LS mean %-ændring<sup>a</sup></i></b>	-0,229	0,241
<b>(95 % CI)</b>	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
<b><i>Studie 3</i></b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<b><i>Uge 36</i></b>		
<b>N</b>	154	138
<b><i>LS mean %-ændring<sup>a</sup></i></b>	-0,726	-0,246
<b>(95 % CI)</b>	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
<b><i>Uge 52</i></b>		
<b>N</b>	132	120
<b><i>LS mean %-ændring<sup>a</sup></i></b>	-0,804	-0,775
<b>(95 % CI)</b>	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
<b><i>Studie med randomiseret ophør</i></b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u>
<b><i>Uge 104</i></b>		
<b>N</b>	82	78
<b><i>LS mean %-ændring<sup>b</sup></i></b>	0,81	0,10
<b>(95 % CI)</b>	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Forkortelser: *LS mean* = mindste kvadraters gennemsnit (*least squares mean*); E2 = østradiol;

NETA = norethisteronacetat

<sup>a</sup> % ændring fra *baseline*

<sup>b</sup> % ændring fra vurderingen i uge 52

I Ryeqo-gruppen var den procentvise *LS mean*-ændring fra *baseline* i BMD til uge 36 og uge 52 for *columna lumbalis* henholdsvis -0,73 % og -0,80 %. Den øvre grænse for 95 % CI for uge 52 var under 0, men middelændringen fra *baseline* blev ikke betragtet som klinisk betydningsfuld, fordi den nedre grænse forblev større end -2,2 %, der er grænsen for, hvad der betragtes som klinisk betydningsfuldt. Placebogruppen, som efterfølgende fik Ryeqo efter 24 ugers placebobehandling, viste en tilsvarende procentvis ændring i BMD fra *baseline* for *columna lumbalis*. Under studiet med randomiseret ophør var *LS mean*-ændringen i procent fra vurderingen i uge 52 i Ryeqo-gruppen 0,81 %, mens *LS mean*-ændringen i procent fra *baseline* for de patienter, der gennemførte 104 uger med behandling med Ryeqo, var 0,04 % (n = 32).

*BMD-målinger over 12 uger hos kvinder behandlet med relugolix som monoterapi*

Hos kvinder, der blev behandlet med relugolix som monoterapi i 12 uger i studie 1 og 2, sås der en reduktion af BMD ved *columna lumbalis* på henholdsvis -2,0 % og -1,92 % i forhold til *baseline*.

Forskellen i den procentvise ændring i BMD hos kvinder behandlet med Ryeqo og relugolix som monoterapi i uge 12 var statistisk signifikant, hvilket beviste effektiviteten ved at anvende relugolix i kombination med E2/NETA (Ryeqo) til begrænsning af knogletab.

For at sammenligne virkningen af Ryeqo på den procentvise ændring af BMD over 52 ugers behandling blev der udført et observationsstudie med ubehandlede aldersmatchede kvinder med uterine fibromer for at karakterisere longitudinel BMD hos præmenopausale kvinder i alderen 18-50 år (observationsstudie). De procentvise ændringer af BMD med Ryeqo i op til 52 ugers behandling svarer til dem, der blev observeret i denne aldersmatchede kohorte af præmenopausale kvinder med uterine fibromer. Middelværdien for procentvis ændring af BMD over 52 uger indikerede et let fald i BMD i aldersgrupperne på 35 år og derover, som kun var lidt lavere hos kvinder, der fik Ryeqo, sammenlignet med kvinder i denne aldersgruppe i observationsstudiet.

#### *Virkninger på endometriet*

En undergruppe af kvinder fik foretaget en biopsi af endometriet ved *baseline* samt i uge 24 og uge 52. Der fandtes ingen tilfælde af endometriehyperplasi.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ryeqo i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af leiomyom i uterus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske parametre for relugolix, østradiol (E2), total østron (E1) og norethisteron (NET) efter oral administration af en enkelt Ryeqo-tablet til raske, fastende postmenopausale kvinder fremgår af tabel 6.

**Tabel 6. Enkeldosis, farmakokinetiske parametre for relugolix, østradiol, total østron og norethisteron hos postmenopausale kvinder**

	<b>Relugolix</b>	<b>Østradiol (E2)</b>	<b>Ukonjureret østron (E1)</b>	<b>Norethisteron (NET)</b>
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*t/ml eller pg*t/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C <sub>max</sub> (ng/ml eller pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T <sub>max</sub> (t)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Terminal t <sub>1/2</sub> (t)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Forkortelser: AUC<sub>0-∞</sub> = areal under kurven for koncentration-tid fra tidspunkt 0 ekstrapoleret til uendelig; C<sub>max</sub> = maksimal observeret koncentration; E1 = østron; E2 = østradiol; NET = norethisteron; T<sub>max</sub> = tid til maksimal observeret koncentration; t<sub>1/2</sub> = halveringstid

Bemærk: Farmakokinetiske parametre justeret for *baseline* for østradiol og ukonjureret E1 vises i denne tabel. Aritmetiske middelværdier og standardafvigelse vises, undtagen for t<sub>max</sub>, hvor median og interval (minimum; maksimum) vises. AUC<sub>0-∞</sub> præsenteres i ng\*t/ml for relugolix og NET og i pg\*t/ml for ukonjureret E2 og ukonjureret E1. C<sub>max</sub> præsenteres i ng/ml for relugolix og NET og i pg/ml for ukonjureret E2 og ukonjureret E1.

De farmakokinetiske parametre for relugolix, østradiol (E2), total østron (E1) og norethisteron (NET) ved *steady state*, efter administration af Ryeqo én gang dagligt i 6 uger til raske præmenopausale kvinder er resumeret i tabel 7.

**Tabel 7. Flerdosis, farmakokinetiske parametre for relugolix, østradiol, total østron og norethisteron hos præmenopausale kvinder**

	<b>Relugolix</b>	<b>Østradiol (E2)</b>	<b>Ukonjureret østron (E1)</b>	<b>Norethisteron (NET)</b>
AUC <sub>0-24</sub> (ng*t/ml eller pg*t/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml eller pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T <sub>max</sub> (t)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Effektiv t <sub>1/2</sub> (t)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Forkortelser: AUC<sub>0-24</sub> = areal under kurven for koncentration-tid i et doseringsinterval (24); C<sub>max</sub> = maksimal observeret koncentration; E1 = østron; E2 = østradiol; NET = norethisteron; T<sub>max</sub> = tid til maksimal observeret koncentration.

Bemærk: Aritmetiske middelværdier og standardafvigelser vises undtagen for t<sub>max</sub>, hvor median og interval (minimum; maksimum) vises. AUC<sub>0-24</sub> præsenteres i ng\*t/ml for relugolix og NET og i pg\*t/ml for ukonjureret E2 og ukonjureret E1. C<sub>max</sub> præsenteres i ng/ml for relugolix og NET og i pg/ml for ukonjureret E2 og ukonjureret E1. Den effektive halveringstid for relugolix er estimeret ud fra akkumuleringsforhold baseret på AUC-værdier efter flerdosisadministration af relugolix 40 mg.

### Absorption

Absorptionen af relugolix efter oral administration er primært medieret af P-gp-effluxtransportøren, som relugolix er substrat for. Efter oral administration absorberes relugolix hurtigt og når en indledende top 0,25 timer efter dosering fulgt af en eller flere efterfølgende toppe i op til 12 timer efter dosering. Relugolix' absolutte biotilgængelighed er 11,6 %. Efter administration af Ryeqo sammen med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold faldt AUC<sub>0-∞</sub> og C<sub>max</sub> for relugolix med henholdsvis 38 % og 55 % sammenlignet med fastende tilstand.

Efter oral administration af en enkelt dosis Ryeqo under faste steg koncentrationen af ukonjureret østradiol langsomt med middelkoncentrationer, som toppede 8 timer efter dosering. Efter administration af Ryeqo efter indtagelse af et måltid med højt fedt- og kalorieindhold sås der ingen klinisk betydningsfulde virkninger af mad på eksponeringen for østradiol eller østrogenmetabolitter.

Efter oral administration undergår norethisteronacetat hurtig biotransformation i tarmen og leveren til norethisteron. Efter oral administration af en enkelt dosis Ryeqo under faste kunne koncentrationen af norethisteron indledningsvist kvantificeres 0,5 timer efter dosering, hvorefter den hurtigt steg og nåede maksimal koncentration inden for 1 time.

### *Virkning af mad*

Administration med mad reducerede AUC og C<sub>max</sub> for relugolix med henholdsvis 38 % og 55 % i forhold til fastende tilstand. Den reducerede eksponering for relugolix betragtes imidlertid for at være uden klinisk betydning. Der sås ingen klinisk betydningsfulde virkninger af mad på eksponeringen for østradiol, østrogenmetabolitter eller norethisteron.

### Fordeling

Relugolix er 68 % til 71 % bundet til humane plasmaproteiner med et gennemsnitligt blod/plasmaforhold på 0,78. Østradiol og norethisteron, der cirkulerer i blodet, binder sig i en tilsvarende udstrækning til kønshormonbindende globulin (SHBG; 36 % Til 37 %) og til albumin (61 %), mens kun cirka 1-2 % forbliver ubundet. Værdien for det tilsyneladende fordelingsvolumen (V<sub>z</sub>) på 19 x 10<sup>3</sup> l afledt fra studiet af absolut biotilgængelighed efter intravenøs administration tyder på, at relugolix fordeler sig bredt ind i vævene. Fordelingen af eksogent og endogent østradiol er den samme. Østrogener fordeles bredt i kroppen og findes generelt i højere koncentrationer i kønshormonernes målorganer.



## Biotransformation

*In vitro*-studier indikerer, at de primære CYP-enzymmer, der bidrager til den generelle hepatiske oxidative metabolisme af relugolix, var CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) med de oxidative metabolitter metabolit-A og metabolit-B dannet henholdsvis af CYP3A4/5 og CYP2C8.

Metabolismen af eksogen østradiol er den samme som for endogen østradiol. Metabolismen af østradiol sker hovedsageligt i leveren og tarmsystemet, men også i målorganer og involverer dannelse af mindre aktive eller inaktive metabolitter herunder østron, katekoløstrogener og adskillige østrogensulfater og glukuronider. Østrogener udskilles med galden, hvor det hydrolyseres og reabsorberes (enterohepatisk cirkulation) og elimineres hovedsageligt med urinen i en biologisk inaktiv form. Oxidering af østron og østradiol involverer cytochrom P450-enzymmer, hovedsageligt CYP1A2, CYP1A2 (ekstrahepatisk), CYP3A4, CYP3A5 og CYP1B1 og CYP2C9.

De vigtigste metabolitter af norethisteron er isomerer af 5 $\alpha$ -dihydro-norethisteron og tetrahydro-norethisteron, som hovedsageligt udskilles med urinen som sulfat eller glukuronidkonjugater.

## Elimination

Efter absorptionen elimineres relugolix for cirka 20 % vedkommende som uændret aktivt stof i urinen, mens 80 % elimineres ved metabolisme via flere mindre metaboliske pathways og/eller biliær udskillelse af uændret aktivt stof. Cirka 38 % af den administrerede dosis udskilles som metabolitter (bortset fra metabolit-C) i fæces og urin. Metabolit-C, som dannes af den intestinale mikroflora, er den primære metabolit i fæces (51 %) og afspejler yderligere ikke-absorberet aktivt stof.

Den gennemsnitlige halveringstid i terminalfasen ( $t_{1/2}$ ) for relugolix, østradiol og norethisteron efter enkelt-dosis-administration af Ryeqo-tabletten er henholdsvis 61,5 timer, 16,6 timer og 10,9 timer. *Steady state* for relugolix nås efter 12 til 13 dages administration én gang dagligt. Akkumuleringsgraden for relugolix efter administration én gang dagligt er cirka 2 gange, hvilket afspejler en effektiv halveringstid på cirka 25 timer og understøtter administration én gang dagligt af relugolix.

Akkumuleringen af E2 og NET efter administration én gang dagligt rapporteres til at være 33 % til 47 %, omend akkumuleringen af E2 forventes at være tilsvarende eller en smule lavere ved samtidig administration sammen med relugolix, der er en svag induktor for intestinal (præsistemisk) CYP3A-medieret metabolisme.

## Linearitet/non-linearitet

Relugolix er associeret med en mere end proportional stigning i eksponering i forhold til dosis, inden for dosisintervallet fra 1 til 80 mg, som er mest udtalt ved doser, der er større end 20 mg. Dette menes at være relateret til mætningen af intestinalt P-gp, der resulterer i en øget oral biotilgængelighed. Farmakokinetikken for relugolix ved administration én gang dagligt af 40 mg relugolix er uafhængig af tid.

## Særlige populationer

De farmakokinetiske parametre efter en enkelt-dosis var ikke forskellige for japanske og kaukasiske forsøgspersoner, hvilket peger på, at relugolix' farmakokinetik ikke er følsom over for etnisk oprindelse. Farmakokinetisk populationsanalyse antyder, at der ikke er nogen klinisk betydningsfuld forskel i eksponeringen for relugolix baseret på alder, race eller etnicitet, vægt eller BMI. Da både østradiol og norethisteronacetat er velkendte indholdsstoffer i hormonelle kombinationsprodukter, er der ikke udført studier i særlige populationer.

### *Nedsat nyrefunktion*

Efter administration af en enkelt 40 mg-dosis relugolix til patienter med svært nedsat nyrefunktion øgedes  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  eksponeringen for relugolix med en faktor på henholdsvis 1,5 og 1,1, sammenlignet med raske kontrolpersoner med normal nyrefunktion. Efter administration af en enkelt 40 mg-dosis relugolix til patienter med moderat nedsat nyrefunktion øgedes både  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  eksponeringen for relugolix med en faktor på 1,5, sammenlignet med raske kontrolpersoner med normal nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion var ikke en statistisk kovariant for nogen af relugolix' farmakokinetiske parametre i en farmakokinetisk populationsmodel. Selv om der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4), er der ikke behov for dosisjustering ved behandling med Ryeqo af patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Virningen af terminal nyresygdom med eller uden hæmodialyse på farmakokinetikken for østradiol, norethisteron og relugolix, der er indholdsstofferne i Ryeqo, hos præmenopausale kvinder, er ikke blevet evalueret. Mængden af relugolix, østradiol eller norethisteron, der fjernes ved hæmodialyse, er ukendt.

### *Nedsat leverfunktion*

Ryeqo må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Der kræves ingen dosisjustering for Ryeqo hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Efter administration af en enkelt 40 mg-dosis relugolix til patienter med let nedsat leverfunktion faldt  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  for relugolix med henholdsvis 31 % og 24 %, sammenlignet med raske kontrolpersoner med normal leverfunktion. Efter administration af en enkelt 40 mg-dosis relugolix til patienter med moderat nedsat leverfunktion faldt  $AUC_{0-\infty}$  for relugolix med 5 % og  $C_{max}$  steg med en faktor på 1,2, sammenlignet med raske kontrolpersoner med normal leverfunktion.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke gennemført non-kliniske studier med relugolix i kombination med østradiol og norethisteronacetat. Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt karcinogent potentiale.

### Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Hos drægtige rotter, der fik relugolix oralt i perioden med organdannelse, sås der spontan abort og tab af hele kuldet ved eksponeringsniveauer ( $AUC$ ), der er sammenlignelige med dem, der opnås ved den anbefalede humane dosis på 40 mg/dag. Der sås ingen effekt på den embryoføtale udvikling hos rotter. Relugolix interagerer dog ikke i nogen væsentlig grad med GnRH-receptorer hos denne art.

Hos forsøgsdyr udviste østradiol eller østradiolvalerat en dødelig effekt på embryoer, selv ved relativt lave doser. Der blev observeret misdannelser af urogenitalkanalen og feminisering af hankønsfostre.

Som andre gestagener forårsager norethisteron virilisering af hankønsfostre hos rotter og aber. Ved høje doser af norethisteron er der observeret en dødelig effekt på embryoer.

### Diegivning

Hos diegivende rotter, der fik en enkelt oral dosis på 30 mg/kg radioaktivt mærket relugolix på dag 14 post partum, var relugolix og/eller dets metabolitter til stede i mælken ved en koncentration på op til 10 gange over plasmakoncentrationen 2 timer efter dosering, hvorefter den faldt til lave niveauer 48 timer efter dosering. Størstedelen af den relugolix-afledte radioaktivitet i mælken bestod af uændret relugolix.

### Miljøriskovurdering

Studier med henblik på miljøriskovurdering har vist, at relugolix kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Lactosemonohydrat  
Mannitol (E421)  
Natriumstivelsesglycolat  
Hydroxylpropylcellulose (E463)  
Magnesiumstearat (E572)  
Hypromellose type 2910 (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin (E1518)  
Gul jernoxid (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ryeqo-tabletter er pakket i beholdere af polyethylen med høj densitet (HDPE) med tørremiddel og lukket med et induktionsforseglet, børnesikret polypropylenlåg. Hver beholder indeholder 28 tabletter.

Pakningsstørrelser:

Én beholder (28 tabletter)

Tre beholdere (84 tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungarn

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungarn

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmovertrukne tabletter  
relugolix/østradiol/norethisteronacetat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg relugolix, 1 mg østradiol (som hemihydrat) og 0,5 mg norethisteronacetat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter  
3×28 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Tørremidlet må ikke indtages.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungarn

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1565/001  
EU/1/21/1565/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ryeqo

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmovertrukne tabletter  
relugolix/østradiol/norethisteronacetat

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

28 tabletter

**6. ANDET**

Indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**Tørremidlet må ikke indtages.**

Gedeon Richter Plc.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmovertrukne tabletter relugolix/østradiol/norethisteronacetat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ryeqo
3. Sådan skal du tage Ryeqo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Ryeqo indeholder de aktive stoffer relugolix, østradiol og norethisteronacetat. Det anvendes til behandling af moderate til svære symptomer på muskelknuder i livmoderen (også kaldet myomer), som er godartede svulster i livmoderen (uterus). Ryeqo anvendes til voksne kvinder (over 18 år), før de kommer i overgangsalderen.

Hos nogle kvinder kan muskelknuder i livmoderen give anledning til kraftige menstruationsblødninger og bækkensmerter (smerter i området under navlen). Det anvendes til behandling af muskelknuderne for at stoppe eller reducere blødningen og til at lindre bækkensmerter og -ubehag, der skyldes muskelknuder i livmoderen.

Dette lægemiddel indeholder relugolix, der blokerer visse receptorer i hjernen, og dette nedsætter produktionen af hormoner, der har til formål at stimulere æggestokkene til at producere østradiol og progesteron. Denne blokering betyder, at koncentrationen af østrogen og progesteron i kroppen falder. Lægemidlet indeholder også to typer kvindelige hormoner, østradiol, som hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes østrogener og norethisteron, som hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes gestagener. Indholdet af disse hormoner i Ryeqo gør, at der opretholdes en hormonstatus i kroppen, der svarer til den, der ses i begyndelsen af menstruationscyklussen. Dette gør det muligt at lindre symptomerne og samtidig beskytte knoglestyrken.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ryeqo

##### Tag ikke Ryeqo

Tag ikke Ryeqo, hvis du lider af en eller flere af nedenstående tilstande.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du lider af en eller flere af nedenstående tilstande:

- hvis du er **allergisk** over for relugolix, østradiol, norethisteronacetat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ryeqo (angivet i punkt 6).
- hvis du har eller tidligere har haft en **blodprop i et blodkar** i benet (dyb venetrombose), lungerne (lungeemboli), hjertet (hjerteranfald), hjernen (slagtilfælde) eller andre steder i kroppen.
- hvis du har eller tidligere har haft en sygdom forårsaget af blodpropper i arterierne som f.eks. **hjerteranfald**, **slagtilfælde** eller **angina pectoris** (en svær form for brystsmærter).
- hvis du har en **blodkoagulationsforstyrrelse** (som f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel, antitrombin III-mangel eller faktor V Leiden).
- hvis du har **knogleskørhed** (osteoporose).
- hvis du lider af **hovedpine** med lokaliserede (fokale) neurologiske symptomer som f.eks. lammelse eller manglende muskelkontrol eller **migræne** med synsforstyrrelser.
- hvis du har nogen form for **kræft**, som kan blive forværret ved udsættelse for kvindelige kønshormoner som f.eks. **brystkræft** eller **kræft i kønsorganerne**.
- hvis du har eller nogensinde har haft **svulster i leveren**.
- hvis du har eller nogensinde har haft en **leversygdom** og dine **leverfunktionstests** (levertal) ikke er normaliseret.
- hvis du er **gravid**, eller hvis du tror, at du **kan være gravid**, eller hvis du **ammer**.
- hvis du har **blødning fra kønsorganerne** af ukendt oprindelse.
- hvis du tager **hormonel prævention** (f.eks. p-piller) og ikke er villig til at holde op med dette.

Hvis en eller flere af ovenstående tilstande skulle opstå for første gang, mens du tager Ryeqo, skal du øjeblikkeligt holde op med at tage det og straks kontakte din læge.

Kontakt lægen, før du tager Ryeqo, hvis du er i tvivl om nogen af ovenstående punkter.

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ryeqo.

Du skal vide, at de fleste kvinder oplever, at deres menstruationsblødning bliver mindre eller helt udebliver under behandlingen og i nogle få uger derefter.

Din læge vil diskutere din og din families sygehistorie med dig. Din læge vil også skulle kontrollere dit blodtryk og sikre sig, at du ikke er gravid. Afhængig af dine specifikke behov og/eller bekymringer kan det også være nødvendigt med en lægeundersøgelse og yderligere kontroller som f.eks. en undersøgelse af dine bryster og en scanning, som måler, hvor stærke dine knogler er.

#### **Hold op med at tage Ryeqo, og søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du bemærker:**

- en eller flere af de tilstande, der er nævnt i afsnittet "Tag ikke Ryeqo".
- tegn på **leversygdom**:
  - gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot).
  - kvalme eller opkastning, feber, udpræget træthed.
  - mørkfarvet urin, kløe eller smerter i maveregionen.
- en kraftig stigning i **blodtrykket** (symptomer kan være hovedpine, træthed, svimmelhed).
- nyopstået **migræne** eller usædvanligt kraftig **hovedpine**, som opstår oftere end før.
- mulige tegn på en **blodprop**, som kan betyde, at du har en blodprop i benet (også kaldet dyb venetrombose) eller i lungerne (også kaldet lungeemboli), et hjerteranfald eller et slagtilfælde. Se afsnittet "Risiko for blodprop med Ryeqo" for en beskrivelse af symptomer på disse alvorlige tilstande.
- hvis du bliver **gravid**.

#### **Fortæl det til din læge, hvis noget af nedenstående gælder for dig:**

- hvis du har en eller flere af de nedenfor anførte **risikofaktorer for at udvikle en blodprop**.
- hvis du har **forhøjet blodtryk**.
- hvis du har **knogleskørhed** (osteoporose).
- hvis du lider af **migræne**.

- hvis du tror, du kan være **gravid**. Behandling med Ryeqo fører normalt til en betragtelig reduktion eller ligefrem til ophør af din menstruationsblødning, hvilket kan vanskeliggøre erkendelsen af graviditet.
- hvis du har eller tidligere har lidt af **depression**.
- hvis du har en **nyresygdom**.

### Risiko for blodprop med Ryeqo

Anvendelsen af andre lægemidler, der indeholder et østrogen og et gestagen, øger risikoen for blodpropper. Risikoen for blodprop med Ryeqo er ikke blevet fastslået. Ryeqo reducerer østrogenet til niveauer, der svarer til det, der ses ved begyndelsen af en normal menstruationscyklus.

Faktorer, som kan øge din risiko for en blodprop i en vene eller arterie:

- efterhånden som du bliver **ældre** (især over cirka 35 år).
- hvis du er overvægtig (kropsmasseindeks > **30 kg/m<sup>2</sup>**).
- hvis du har gennemgået **større kirurgiske indgreb** eller **i lang tid ikke har kunnet støtte på benene** (f.eks. hvis du har benet i gips).
- hvis du har **født for nylig**.
- hvis nogen i din nærmeste familie har haft en **blodprop i benet, lungerne eller andre organer, et hjerteanfald** eller et **slagtilfælde i en ung alder** (dvs. under 50 år).
- hvis du **ryger**.
- hvis du har problemer med hjertet (**hjerteklaplidelse**, forstyrrelse af hjerterytmen kaldet **atrieflimren**).
- hvis du har **diabetes**.
- hvis du lider af visse medicinske tilstande som f.eks. **systemisk lupus erythematosus** (SLE – en sygdom, der påvirker kroppens naturlige forsvarssystem), **segelcellesygdom** (en arvelig sygdom i de røde blodlegemer), **Crohns sygdom** eller **ulcerativ colitis** (kroniske inflammatoriske tarmsygdomme) eller **kræft**.

Risikoen for at udvikle en blodprop øges, jo flere faktorer der gør sig gældende.

Symptomerne på en blodprop afhænger af, hvor blodproppen opstår.

#### *Symptomer på en blodprop i benet (dyb venetrombose, DVT)*

Symptomerne på en blodprop i benet, også kaldet en dyb venetrombose (DVT), kan omfatte:

- hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet.
- smerte eller ømhed i benet, som muligvis kun mærkes, når du står eller går.
- øget varme i det pågældende ben med rød eller misfarvet hud.

#### *Symptomer på en blodprop i lungerne (lungeemboli)*

Symptomerne på en blodprop i lungerne, også kaldet lungeemboli, kan omfatte:

- pludseligt opstået uforklarlig åndenød eller hurtig vejrtrækning.
- pludseligt opstået hoste, som kan være ledsaget af skarpe smerter i brystet.
- ophostning af blod.
- svær ørhed eller svimmelhed.
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag (puls).

#### *Symptomer på et hjerteanfald*

Symptomerne på et hjerteanfald, også kaldet myokardieinfarkt, kan være forbigående og kan omfatte:

- smerte, ubehag, tryk, tyngdefornemmelse, knugende fornemmelse eller oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet.
- ubehag strålende ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven.
- oppustethed, fordøjelsesbesvær eller kvælningfornemmelse.
- sveden, kvalme, opkastning eller svimmelhed.
- ekstrem svækkelse, angst eller åndenød.
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag (puls).

### *Symptomer på et slagtilfælde*

Symptomerne på et slagtilfælde kan omfatte:

- pludseligt opstået svækkelse eller følelseløshed i ansigtet, armen eller benet, især i den ene side af kroppen.
- pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordinationsevne.
- pludseligt opstået forvirring, tale- og forståelsesbesvær.
- pludseligt opstået synsbesvær på et eller begge øjne.
- pludseligt opstået, svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag.
- bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

### **Kirurgi**

Hvis du skal gennemgå et kirurgisk indgreb, skal du fortælle kirurgen, at du tager Ryeqo.

### **Leversvulster eller leversygdom**

I sjældne tilfælde er der blevet rapporteret om leversvulster eller leversygdom hos kvinder, der tager østrogener og gestagener. Hvis du får symptomer på gulsot, skal du kontakte din læge med henblik på yderligere medicinsk vejledning.

### **Nedsat nyrefunktion**

Hvis du oplever et fald i mængden af urin eller bemærker væskeophobning, der giver hævelser i benene, anklerne eller fødderne, skal du kontakte din læge med henblik på yderligere medicinsk vejledning.

### **Ændring i menstruationsblødningsmønster**

Behandling med Ryeqo fører normalt til en væsentlig reduktion eller ligefrem til ophør af din menstruationsblødning inden for de første 30 dages behandling. Hvis du bliver ved med at have meget kraftige blødninger, skal du sige det til lægen.

### **Depression**

Hvis du oplever humørsvingninger eller symptomer på depression, skal du kontakte din læge med henblik på yderligere medicinsk vejledning.

### **Forhøjet blodtryk**

I sjældne tilfælde kan behandling med Ryeqo medføre små stigninger i blodtrykket. Hvis du får symptomer på forhøjet blodtryk, skal du kontakte din læge med henblik på yderligere medicinsk vejledning.

### **Fremfald eller afstødning af muskelknode i livmoderen**

Muskelknuder i livmoderen kan udvikle sig hvor som helst i livmoderens muskelvæg, herunder submucosa, der er det tynde vævslag under slimhinden i livmoderen. Hos visse kvinder kan muskelknuden i livmoderen falde frem og glide gennem livmoderhalsen ned i skeden, hvilket kan føre til en markant forværring af blødningen i livmoderen eller smerterne. Hvis du oplever kraftig blødning fra livmoderen, efter dine symptomer ellers har forbedret sig, og mens du er i behandling med Ryeqo, skal du kontakte lægen med henblik på medicinsk vejledning.

### **Galdeblærelidelser**

Visse kvinder, som tager hormonerne østrogen og gestagen, herunder Ryeqo, har rapporteret om galdeblærelidelser (galdesten eller betændelse i galdeblæren). Hvis du oplever usædvanligt kraftige smerter under brystkassen eller i den øvre maveregion, skal du kontakte lægen med henblik på medicinsk vejledning.

### **Børn og unge**

Ryeqo må ikke tages af børn under 18 år, eftersom Ryeqos sikkerhed og virkning ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.



### **Brug af anden medicin sammen med Ryeqo**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af nedenstående lægemidler, da disse lægemidler kan påvirke Ryeqo eller blive påvirket af Ryeqo.

- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **epilepsi** (f.eks. carbamazepin, topiramal, phenytoin, phenobarbital, primidon, oxcarbazepin, felbamat).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af human immundefekt virusinfektion/erhvervet immundefekt syndrom (**hiv/aids**) (f.eks. ritonavir, efavirenz).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **hepatitis C-virus (HCV)** (f.eks. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glecaprevir).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **svampeinfektioner** (f.eks. ketoconazol, itraconazol, fluconazol, griseofulvin).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **bakterieinfektioner** (f.eks. rifampicin, rifabutin, clarithromycin, erythromycin, gentamicin, tetracyclin, griseofulvin).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **højt blodtryk i arterierne i lungerne** (f.eks. bosentan).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **højt blodtryk** (f.eks. diltiazem, carvedilol, verapamil).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **uregelmæssige hjerteslag** (f.eks. amiodaron, dronedaron, propafenon, quinidin, verapamil).
- Visse lægemidler, der bruges til behandling af **angina pectoris** (f.eks. ranolazin, carvedilol, verapamil).
- Visse lægemidler, der bruges til forebyggelse af organafstødning **efter transplantation** (f.eks. ciclosporin).
- Naturmedicin, der indeholder **perikon** (*Hypericum perforatum*).

### **Graviditet og amning**

Tag ikke Ryeqo, hvis du er gravid eller ammer. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Hvis du bliver gravid, skal du stoppe med at tage Ryeqo og kontakte din læge.

Ryeqo stopper ægløsningen, og det er derfor ikke sandsynligt, at du skulle blive gravid, så længe du anvender Ryeqo som anvist. Ægløsning og menstruationsblødning vil vende tilbage hurtigt efter, at du er holdt op med at tage Ryeqo, og du skal anvende anden prævention, så snart du holder op med at tage Ryeqo.

Afhængig af, hvornår i din cyklus du starter med at tage Ryeqo, kan det tage en vis tid at opnå den fulde hæmning af ægløsningen. Derfor skal du anvende ikke-hormonel prævention (f.eks. kondom) i den første måned efter at have startet med Ryeqo.

Hvis du kommer til at glemme din dosis i 2 eller flere sammenhængende dage, skal du bruge ikke-hormonel prævention (f.eks. kondom) de næste 7 dage af behandlingen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Ryeqo har ingen kendt indvirkning på evnen til at køre og betjene maskiner.

### **Laboratorietests**

Hvis du skal have taget en blod- eller urinprøve, skal du fortælle til lægen eller laboratoriepersonalet, at du tager Ryeqo, da lægemidlet kan påvirke resultatet af visse prøver.

### **Ryeqo indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### 3. Sådan skal du tage Ryeqo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt.

Tabletten skal tages gennem munden (oralt) hver dag på cirka det samme tidspunkt, med eller uden mad og med en smule væske.

Det anbefales, at du starter med at tage Ryeqo inden for de første 5 dage efter starten af din menstruationsblødning. Hvis du starter på et andet tidspunkt i menstruationscyklussen, kan du indledningsvist opleve uregelmæssig eller kraftigere blødning.

#### Hvis du har taget for meget Ryeqo

Der har ikke været rapporteret om alvorlige bivirkninger efter indtagelse af adskillige doser samtidigt af dette lægemiddel. Store doser østrogen kan give kvalme og opkastning og blødning fra skeden. Hvis du har taget for mange Ryeqo-tabletter, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds.

#### Hvis du har glemt at tage Ryeqo

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og derefter tage din tablet som normalt dagen efter. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

#### Hvis du holder op med at tage Ryeqo

Hvis du ønsker at holde op med at tage Ryeqo, skal du først tale med din læge. Lægen vil forklare virkningen af at stoppe behandlingen og diskutere andre muligheder med dig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Ryeqo og er anført herunder i henhold til den hyppighed, hvormed de kan forekomme.

**Almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hedeture
- overdreven, uregelmæssig eller langvarig blødning fra livmoderen (uterinblødning)
- hårtab
- nedsat sexlyst
- irritabilitet
- øget svedtendens
- en knude i brystvævet (brystcyste)
- fordøjelsesbesvær
- natlige svedeture

**Ikke almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Afstødning af uterint myom (fibromet afstødes enten helt eller delvist gennem skeden, normalt ledsaget af øget blødning fra skeden)

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i](#)

[Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

### Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på både den ydre karton og på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Ryego indeholder:

- Aktive stoffer: relugolix, østradiol og norethisteronacetat. Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg relugolix, 1 mg østradiol og 0,5 mg norethisteronacetat.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mannitol (E421), natriumstivelsesglycolat, hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E572), hypromellose type 2910 (E464), titandioxid (E171), triacetin (E1518), gul jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Ryego er en lysegul til gul, rund filmovertrukket tablet på 8 mm med "415" på den ene side og uden præg på den anden side. Tabletterne leveres i beholdere med 28 filmovertrukne tabletter. Hver beholder indeholder desuden et tørremiddel og er lukket med et induktionsforseglet, børnesikret låg.

Pakningsstørrelser:

Én beholder (28 tabletter)

Tre beholdere (84 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

### Fremstiller (batchfrigivelsessteder)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

### Denne indlægsseddel blev senest ændret

### Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.