

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg relugolix, 1 mg estradiol (als hemihydraat) en 0,5 mg norethisteronacetaat.

### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtgele tot gele, filmomhulde, ronde tablet van 8 mm met “415” aan de ene kant en effen aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ryeqo is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Eén tablet Ryeqo moet eenmaal daags op ongeveer hetzelfde tijdstip met of zonder voedsel worden ingenomen. Tabletten moeten naar behoefte met wat vocht worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met risicofactoren voor osteoporose of botverlies wordt *dual-energy X-ray*-absorptiometrie (DXA) aanbevolen voordat de behandeling met Ryeqo wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Bij aanvang van de behandeling moet de eerste tablet binnen 5 dagen na het begin van de menstruele bloeding worden ingenomen. Als de behandeling op een andere dag van de menstruatiecycclus wordt gestart, kunnen aanvankelijk onregelmatige en/of hevige bloedingen optreden.

Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat de behandeling met Ryeqo wordt gestart.

Ryeqo kan zonder onderbreking worden ingenomen. Stopzetting moet worden overwogen wanneer de patiënt in de menopauze komt, want het is bekend dat baarmoederfibromen in regressie gaan wanneer de menopauze begint. Een DXA-scan wordt aanbevolen na 1 jaar behandeling (zie rubriek 4.4).

### Anticonceptieve eigenschappen van Ryeqo

Eventuele hormonale anticonceptie moet worden gestopt voordat de behandeling start, want gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet-hormonale anticonceptiemethodes moeten gedurende ten minste één maand na aanvang van de behandeling worden gebruikt.

Na ten minste één maand gebruik van Ryeqo, remt Ryeqo de ovulatie bij vrouwen die de aanbevolen dosering innemen en biedt het afdoende anticonceptie.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden verteld dat de ovulatie snel na het staken van de behandeling zal terugkeren. Daarom moet er een gesprek met de patiënte over passende anticonceptiemethodes plaatsvinden voordat de behandeling wordt gestaakt en moet er onmiddellijk na stopzetting van de behandeling met alternatieve anticonceptie worden gestart (zie rubriek 4.4).

### Overgeslagen doses

Als er een dosis is overgeslagen, moet deze dosis zo snel mogelijk worden ingenomen en de behandeling de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden voortgezet.

Als er doses gedurende 2 of meer opeenvolgende dagen worden overgeslagen, moet er gedurende de volgende 7 dagen van de behandeling een niet-hormonale anticonceptiemethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).

### Speciale patiëntengroepen

#### *Ouderen*

Er is geen relevante toepassing van Ryeqo bij oudere patiënten voor de indicatie.

#### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis is dosisaanpassing van Ryeqo niet nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is dosisaanpassing van Ryeqo niet nodig (zie rubriek 5.2). Ryeqo is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte als de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Ryeqo bij kinderen jonger dan 18 jaar voor de indicatie van de behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Ryeqo kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Tabletten moeten naar behoefte met wat vocht worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Veneuze trombo-embolische stoornis, in het verleden of heden (bijv. diepe veneuze trombose, longembolie).

- Arteriële trombo-embolische cardiovasculaire aandoening, in het verleden of heden (bijv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident, ischemische hartziekte).
- Bekende trombofiele stoornissen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, of geactiveerde-proteïne-C-resistentie (APC-resistentie), waaronder Factor V-Leiden (zie rubriek 4.4)).
- Bekende osteoporose.
- Hoofdpijn met focale neurologische symptomen of migrainehoofdpijn met aura (zie rubriek 4.4).
- Bekende of vermoedelijke door geslachtssteroïden beïnvloede maligniteiten (bijv. van de geslachtsorganen of borsten).
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (benigne of maligne) (zie rubriek 4.4).
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte, zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd.
- Zwangerschap of een vermoedelijke zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Genitale bloeding van onbekende etiologie.
- Gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ryeqo mag alleen na een zorgvuldige diagnose worden voorgeschreven.

##### Medisch onderzoek/consult

Voorafgaand aan de start of hervatting met Ryeqo moet een volledige medische voorgeschiedenis (waaronder familieanamnese) worden vastgesteld. De bloeddruk moet worden opgenomen en een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen bij gebruik (zie rubriek 4.4). Tijdens de behandeling moeten periodiek controles worden uitgevoerd overeenkomstig de standaard klinische praktijk.

Eventuele hormonale anticonceptie moet worden gestopt voordat met Ryeqo wordt gestart (zie rubriek 4.3). Niet-hormonale anticonceptiemethodes moeten gedurende ten minste één maand na aanvang van de behandeling worden gebruikt. Zwangerschap moet worden uitgesloten voorafgaand aan toediening of hervatting van Ryeqo.

##### Risico van trombo-embolische stoornissen

Het gebruik van geneesmiddelen die een oestrogeen en een progestageen bevatten, verhoogt het risico op arteriële of veneuze trombo-embolie (ATE of VTE) vergeleken met geen gebruik.

Het risico van ATE/VTE met Ryeqo is niet vastgesteld. Ryeqo bevat doses oestrogeen en progestageen die lager zijn dan de doses die worden gebruikt in combinatie met hormonale anticonceptiva en worden verstrekt in combinatie met relugolix, een gonadotropine-‘releasing’ hormoon (GnRH)-receptorantagonist die de aanmaak van oestrogeen en progesteron door de eierstokken onderdrukt. De estradiolgehalten van Ryeqo vallen binnen het bereik dat wordt waargenomen in de vroege folliculaire fase van de menstruatiecyclus (zie rubriek 5.1).

Als een ATE/VTE optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt. Ryeqo is gecontra-indiceerd bij vrouwen met veneuze of arteriële trombo-embolische ziekte in het verleden of heden (zie rubriek 4.3).

##### *Risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE)*

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij vrouwen die een product met oestrogeen en progestageen gebruiken, kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel 1 hieronder).

**Tabel 1. Risicofactoren voor VTE**

<b>Risicofactor</b>	<b>Opmerking</b>
Obesitas (body-mass index [BMI] hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI.
Langdurige immobilisatie, zware operatie of groot trauma	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van het geneesmiddel te staken (in geval van een electieve ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten.
Bij een positieve familieanamnese (VTE), ooit opgetreden, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> jaar, bij broers, zussen of ouders.	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij het geneesmiddel gebruikt.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Voorals boven de 35 jaar.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral met de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

*Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)*

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de arts te informeren dat zij Ryeqo gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen;
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. “kortademigheid”, “hoesten”) zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

*Risicofactoren voor arteriële trombo-embolie (ATE)*

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van oestrogeen-/progestageenproducten geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties bij vrouwen die een product met oestrogeen en progestageen gebruiken, kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel 2 hieronder).

**Tabel 2. Risicofactoren voor ATE**

Risicofactor	Opmerking
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar.
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij het geneesmiddel willen gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (body-mass index [BMI] hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI.
Bij een positieve familieanamnese (ATE), ooit opgetreden, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> jaar, bij broers, zussen of ouders.	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij het geneesmiddel gebruikt.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van het geneesmiddel (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met vasculaire bijwerkingen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

#### *Symptomen van ATE*

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de arts te informeren dat zij Ryeqo gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in een of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijns, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

#### Risico van botverlies

Bij sommige vrouwen die met Ryeqo werden behandeld, die bij aanvang van de behandeling een normale botmineraaldichtheid (BMD) hadden, werd een botverlies variërend van < 3-8% gemeld.

Daarom wordt een DXA-scan na de eerste 52 behandelweken aanbevolen om na te gaan of de patiënt geen ongewenste mate van BMD-verlies heeft die groter is dan het voordeel van behandeling met Ryeqo.

De voordelen en risico's van Ryeqo bij patiënten met een voorgeschiedenis van een lage traumafractuur of andere risicofactoren voor osteoporose of botverlies, onder wie patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de BMD kunnen aantasten, moeten worden overwogen voordat behandeling wordt ingesteld. Aanbevolen wordt om een DXA-scan uit te voeren voordat de behandeling met Ryeqo bij deze patiënten wordt gestart. Met Ryeqo mag niet worden gestart als het risico dat gepaard gaat met BMD-verlies groter is dan het mogelijke voordeel van de behandeling.

#### Levertumoren of leverziekte

Ryeqo is gecontra-indiceerd bij vrouwen met benigne of maligne levertumoren of een leverziekte, zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd (zie rubriek 4.3). De behandeling moet worden gestaakt als er geelzucht ontstaat.

In klinische onderzoeken traden bij < 1% van de met Ryeqo behandelde deelnemers asymptomatische tijdelijke verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) in serum op van ten minste 3 keer de bovengrens van het referentiebereik. Acute afwijkingen in de levertests kunnen stopzetting van het gebruik van Ryeqo noodzakelijk maken totdat de levertests weer normaliseren.

#### Nierfunctiestoornis

De blootstelling aan relugolix is hoger bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2), hoewel er geen dosisaanpassing nodig is (zie rubriek 4.2). De hoeveelheid relugolix die door hemodialyse wordt verwijderd, is onbekend.

#### Verandering in het menstruele bloedingspatroon

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat behandeling met Ryeqo binnen de eerste 2 maanden van behandeling meestal leidt tot een vermindering van het menstruele bloedverlies of amenorroe.

Vrouwen die Ryeqo kregen, hadden kans op amenorroe (51,6%) of cyclisch bloeden (15,4%), terwijl de rest (31,9%) een onregelmatig bloedingspatroon had bij de beoordeling in week 24. Bovendien had 70,6% van de vrouwen die Ryeqo kregen bij de beoordeling in week 52 kans op amenorroe.

In geval van aanhoudende hevige bloedingen moeten de patiënten hun arts op de hoogte brengen.

#### Anticonceptieve eigenschappen van Ryeqo

Ryeqo biedt afdoende anticonceptie wanneer het gedurende ten minste 1 maand wordt gebruikt (zie rubriek 4.2). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet echter worden verteld dat de ovulatie snel na het staken van de behandeling zal terugkeren. Daarom moet onmiddellijk na stopzetting van de behandeling met alternatieve anticonceptie worden gestart.

#### Verminderd vermogen om zwangerschap te herkennen

Vrouwen die Ryeqo innemen, hebben vaak last van amenorroe of van een afname van de hoeveelheid, intensiteit of duur van de menstruele bloeding.

Deze verandering in het menstruele bloedingspatroon kan het vermogen verminderen om het optreden van een zwangerschap tijdig te herkennen. Voer een zwangerschapstest uit als er een zwangerschap wordt vermoed en staak de behandeling als de zwangerschap is bevestigd.

#### Prolaps of expulsie van baarmoederfibroom

Submucosale baarmoederfibromen komen vaak voor (15% tot 20% van de vrouwen met baarmoederfibromen) en sommige hebben een prolaps via de baarmoederhals of worden uitgedreven, soms met een tijdelijke verergering van de uteriene bloeding. Vrouwen van wie bekend is of vermoed wordt dat ze submucosale baarmoederfibromen hebben, moeten worden ingelicht over de mogelijkheid

van prolaps of expulsie van baarmoederfibromen tijdens behandeling met Ryeqo, en moeten contact opnemen met hun arts als zich opnieuw ernstige bloedingen voordoen nadat de bloedingssymptomen tijdens de behandeling met Ryeqo zijn verbeterd.

### Depressie

Observeer vrouwen met een voorgeschiedenis van depressie nauwkeurig en stop met Ryeqo als de depressie in ernstige mate terugkomt. Er zijn beperkte gegevens over het verband tussen Ryeqo of andere producten die estradiol en progestagenen bevatten en het ontstaan van depressie of exacerbatie van een bestaande depressie. Vrouwen moet worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts in geval van stemmingswisselingen en depressieve klachten, ook kort na aanvang van de behandeling.

### Hypertensie

Hoewel er kleine verhogingen in bloeddruk zijn gemeld bij vrouwen die Ryeqo innemen, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Als zich tijdens het gebruik van Ryeqo echter aanhoudende klinisch significante hypertensie ontwikkelt, moet de hypertensie worden behandeld en het voordeel van voortzetting van de therapie worden beoordeeld. Als de behandeling met Ryeqo wordt stopgezet, kan het gebruik worden hervat als er met antihypertensieve behandeling normotensieve waarden kunnen worden bereikt.

### Galblaasaandoening

Bij gebruik van oestrogeen en progestageen, waaronder Ryeqo, is het optreden of verergeren van aandoeningen zoals galblaasaandoening, cholelithiasis en cholecystitis gemeld, maar het bewijs voor een verband met Ryeqo is niet overtuigend.

### Laboratoriumtests

Het gebruik van oestrogenen en progestagenen kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaconcentraties van (drager)eiwitten, bijv. corticosteroiden-bindend globuline en lipide/lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van stolling en fibrinolyse. Veranderingen blijven in het algemeen binnen het normale laboratoriumbereik.

### Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aanbevelingen omtrent interacties met Ryeqo zijn gebaseerd op evaluaties of interacties voor de afzonderlijke bestanddelen.

### Mogelijkheid dat andere geneesmiddelen de bestanddelen van Ryeqo beïnvloeden

#### ***Relugolix***

##### *Orale remmers van P-glycoproteïne (P-gp):*

Gelijktijdig gebruik van Ryeqo met orale P-gp-remmers wordt niet geadviseerd. Relugolix is een substraat van P-gp (zie rubriek 5.2) en in een interactie-onderzoek met erytromycine, een P-gp- en matige cytochroom-P450-(CYP) 3A4-remmer, waren zowel het oppervlak onder de curve (AUC) als de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) van relugolix 6,2-voudig hoger. Gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers kan de blootstelling aan relugolix vergroten, waaronder bepaalde anti-infectieuze geneesmiddelen (bijv. erytromycine, claritromycine, gentamicine, tetracycline), antischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol), antihypertensiva (bijv. carvedilol, verapamil), antiaritmica (bijv. amiodaron,

dronedarone, propafenon, kinidine), antiangineuze geneesmiddelen (bijv. ranolazine), ciclosporine, proteaseremmers tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of het hepatitis C-virus (HCV) (bijv. ritonavir, telaprevir). Neem Ryeqo als eerste in als gelijktijdig gebruik van eenmaal of tweemaal daagse orale P-gp-remmers onvermijdbaar is (bijv. azitromycine), neem de dosis van de P-gp-remmer apart in met een tussenpoos van ten minste 6 uur en controleer patiënten vaker op bijwerkingen.

*Krachtige cytochroom-P450-3A4- (CYP3A4) en/of P-gp-inductoren:*

Gelijktijdige toediening van Ryeqo met krachtige CYP3A4- en/of P-gp-inductoren wordt niet geadviseerd. In een klinisch interactie-onderzoek met rifampicine, een krachtige CYP3A4- en P-gp-inductor, namen de  $C_{max}$  en AUC en die van relugolix af met respectievelijk 23% en 55%.

Geneesmiddelen die een krachtige CYP3A4- en/of P-gp-inductie veroorzaken, zoals anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, topiramaat, fenytoïne, fenobarbital, primidon, oxcarbazepine, felbamaat), anti-infectieuze geneesmiddelen (bijv. rifampicine, rifabutine, griseofulvine), sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), bosentan en hiv- of HCV-proteaseremmers (bijv. ritonavir, boceprevir, telaprevir) en niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (bijv. efavirenz), kunnen de plasmaconcentraties van relugolix verlagen en resulteren in een verminderde therapeutische werking.

*CYP3A4-remmers*

Gelijktijdig gebruik van relugolix met krachtige CYP3A4-remmers zonder P-gp-remming (voriconazol) verhoogde de blootstelling aan relugolix niet op een klinisch betekenisvolle manier. Bovendien leidde in een klinisch interactie-onderzoek gelijktijdige toediening met atorvastatine, een zwakke CYP3A4-enzymremmer, niet op een klinisch betekenisvolle manier tot verandering in de blootstelling aan relugolix.

***Estradiol en norethisteronacetaat***

*CYP3A4-remmers:*

Geneesmiddelen die de activiteit van geneesmiddelmetaboliserende leverenzymen remmen, zoals ketoconazol, kunnen de circulerende concentraties van de oestrogeen- en norethisteronbestanddelen in Ryeqo verhogen.

*CYP-enzyminductoren:*

Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan toenemen door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat ze geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceren, in het bijzonder cytochroom-P450-enzymen, zoals anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze geneesmiddelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir en nelfinavir zijn, hoewel bekend als krachtige remmers, ook inductoren en kunnen de blootstelling aan oestrogenen en progestagenen verlagen.

Kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen induceren. Klinisch gezien kan een toename van oestrogeenmetabolisme leiden tot een verminderde werkzaamheid ten aanzien van bescherming tegen botverlies. Daarom wordt langdurig gelijktijdig gebruik van leverenzyminductoren met Ryeqo niet geadviseerd.

Mogelijkheid dat bestanddelen van Ryeqo andere geneesmiddelen beïnvloeden

*Relugolix:*

Relugolix is een zwakke inductor van CYP3A4. Na gelijktijdige toediening van dagelijkse doses van 40 mg relugolix waren de AUC en  $C_{max}$  van midazolam, een gevoelig CYP3A4-substraat, met respectievelijk 18% en 26% afgenomen. Op basis van het klinisch onderzoek met midazolam worden klinisch betekenisvolle effecten van relugolix op andere CYP3A4-substraten echter niet verwacht.

Relugolix is een remmer van borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) *in vitro*, daarom werd een interactie-onderzoek uitgevoerd met rosuvastatine, een BCRP en organisch aniontransportpolypeptide 1B1-substraat (OATP1B1). Na gelijktijdige toediening van dagelijkse doses van 40 mg relugolix waren de AUC en  $C_{max}$  van rosuvastatine afgenomen met respectievelijk 13% en 23%. De effecten worden niet als klinisch betekenisvol gezien en daarom worden bij gelijktijdig gebruik geen dosisaanpassingen van

rosuvastatine geadviseerd. De klinische effecten van Ryeqo op andere BCRP-substraten zijn niet geëvalueerd en hun relevantie voor andere BCRP-substraten is onbekend.

Relugolix kan verzadiging van intestinale P-gp veroorzaken bij de dosis van 40 mg, aangezien relugolix een meer dan dosisproportionele farmacokinetiek vertoont over het dosisbereik van 10-120 mg, wat kan resulteren in verhoogde absorptie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn. Er zijn geen klinische interactie-onderzoeken uitgevoerd met P-gp-substraten zoals dabigatranetexilaat of fexofenadine. Daarom wordt gelijktijdige toediening met gevoelige P-gp-substraten niet aanbevolen.

#### *Estradiol en norethisteronacetaat:*

Geneesmiddelen met oestrogeen en progestageen kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Als gevolg daarvan kunnen plasmaconcentraties tijdens gebruik van Ryeqo stijgen (bijv. ciclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine). Dosisaanpassing van deze geneesmiddelen kan nodig zijn.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Ryeqo remt de ovulatie bij vrouwen die de aanbevolen dosering innemen en biedt afdoende anticonceptie. Een niet-hormonale anticonceptiemethode wordt aanbevolen voor gebruik gedurende 1 maand na het starten van de behandeling en gedurende 7 dagen na 2 of meer overgeslagen opeenvolgende doses. Gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden verteld dat de ovulatie snel na het staken met Ryeqo zal terugkeren. Een gesprek met de patiënte over passende anticonceptiemethodes moet daarom plaatsvinden voordat de behandeling wordt gestaakt en er moet onmiddellijk na stopzetting van de behandeling met alternatieve anticonceptie worden gestart (zie rubriek 4.4).

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van relugolix bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is gebleken dat blootstelling aan relugolix vroeg tijdens de zwangerschap het risico op vroegtijdig zwangerschapsverlies kan vergroten (zie rubriek 5.3). Afgaande op de farmacologische effecten kan een ongewenst effect op de zwangerschap niet worden uitgesloten.

Ryeqo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Stop met gebruik van de behandeling als er een zwangerschap optreedt.

Er lijkt weinig of geen verhoogd risico te zijn op schadelijke effecten bij kinderen die worden geboren bij vrouwen die tijdens de vroege zwangerschap per ongeluk oestrogenen en progestagenen als oraal anticonceptivum hebben gebruikt. Met het verhoogde risico van VTE tijdens de postpartumperiode moet rekening worden gehouden wanneer opnieuw met Ryeqo wordt gestart (zie rubriek 4.4).

### Borstvoeding

Resultaten uit niet-klinische onderzoeken duiden erop dat relugolix wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van relugolix of zijn metaboliëten in moedermelk of zijn effect op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Detecteerbare hoeveelheden oestrogeen en progestagenen zijn aangetroffen in de moedermelk van vrouwen die therapie met oestrogeen plus progestageen krijgen. Een effect op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens het gebruik van Ryeqo (zie rubriek 4.3) en gedurende 2 weken na stopzetting van Ryeqo.

### Vruchtbaarheid

Ryeqo remt de ovulatie en veroorzaakt vaak amenorroe. De ovulatie en menstruele bloeding zullen snel na stopzetting van de behandeling terugkeren (zie rubriek 5.1).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ryeqo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren opvliegers (8,3%) en uteriene bloedingen (4,7%).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in tabel 3 zijn onderverdeeld op basis van frequentie en systeem/orgaanklasse. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen van geneesmiddelen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 3. Bijwerkingen**

<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Prikkelbaarheid
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Opvliegers
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Dyspepsie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Alopecia Hyperhidrose Nachtelijk zweten
Soms	Angio-oedeem Urticaria
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak	Uteriene bloeding* Borstcyste Verminderd libido
Soms	Expulsie van baarmoedermyoom

\* omvat menorrhagie en metrorragie

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses relugolix tot 360 mg (9 keer de aanbevolen klinische dosering van 40 mg) zijn toegediend aan gezonde mannen en vrouwen en werden in het algemeen goed verdragen.

Overdoseringen van tot 2 keer de aanbevolen dosering zijn gemeld tijdens de klinische ontwikkeling van relugolix in combinatie met estradiol en norethisteronacetaat zonder meldingen van bijwerkingen. Ondersteunende zorg wordt aanbevolen wanneer een overdosering plaatsvindt. De hoeveelheid relugolix, estradiol of norethisteron die door hemodialyse wordt verwijderd, is onbekend.

Er zijn geen ernstige nadelige effecten gemeld na acute inname van grote doses oestrogeen-bevattende geneesmiddelen door jonge kinderen. Een overdosering van estradiol en norethisteronacetaat kan misselijkheid en braken veroorzaken en bij vrouwen kunnen onttrekkingsbloedingen optreden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en analogen, antigonadotrofine-‘releasing’ hormonen, ATC-code: H01CC54

#### Werkingsmechanisme

Relugolix is een non-peptide GnRH-receptorantagonist die bindt aan GnRH-receptoren en deze remt in de voorste hypofyse. Remming van de GnRH-receptor leidt bij mensen tot een dosisafhankelijke vermindering van afgifte van het luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) door de voorste hypofyse. Als gevolg daarvan zijn de circulerende concentraties van LH en FSH verlaagd. De afname van FSH-concentraties voorkomt folliculaire groei en ontwikkeling, waardoor de aanmaak van oestrogeen vermindert. Het voorkomen van een LH-piek remt de ovulatie en ontwikkeling van het corpus luteum, wat de aanmaak van progesteron belet. Ryeqo biedt daarom afdoende anticonceptie in geval van inname gedurende ten minste 1 maand (zie rubriek 4.2).

Estradiol is identiek aan het endogeen aangemaakte hormoon en is een krachtige agonist van de subtypes van de nucleaire oestrogeenreceptor. Exogeen toegediende estradiol verlicht de symptomen die gepaard gaan met een hypo-oestrogene toestand, zoals vasomotorische symptomen en verlies van botmineraaldichtheid.

Norethisteronacetaat is een synthetisch progestageen. Aangezien oestrogenen de groei van het endometrium bevorderen, verhogen ongehinderde oestrogenen het risico van endometriumhyperplasie en kanker. De toevoeging van een progestageen verlaagt het oestrogeen-geïnduceerde risico van endometriumhyperplasie bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Effecten op hypofyse- en ovariumhormonen*

Na toediening van relugolix worden snelle, dosisafhankelijke afnames van de circulerende concentraties van LH, FSH en estradiol waargenomen. Een nagenoeg maximale daling van de estradiolconcentraties wordt opgemerkt bij een dosis van 40 mg tot binnen het postmenopauzale bereik. In alle klinische onderzoeken bleven de gemiddelde estradiolconcentraties met Ryeqo consequent ten minste 10 pg/ml hoger vergeleken met relugolix alleen. In de klinische fase 3-onderzoeken met Ryeqo waren de mediane estradiolconcentraties vóór de dosis na 24 weken ongeveer 33 pg/ml, wat overeenkomt met estradiolconcentraties die voorkomen tijdens de vroege folliculaire fase van de menstruatiecyclus. Progesterongehalten bleven gehandhaafd op < 3,0 ng/ml met Ryeqo.

### Effecten op ovulatiefunctie

In een enkel cohortonderzoek met gezonde premenopauzale vrouwen onderdrukte de eenmaaldaagse toediening van Ryeqo gedurende 84 dagen aanzienlijk de groei van follikels tijdens de hele behandelperiode van 84 dagen (gemiddelde grootte van dominant follikel ongeveer 6 mm) en was de ovulatie bij 100% van de vrouwen geremd, zoals beoordeeld door de Hoogland-Skouby-score. Na stopzetting van de behandeling trad bij alle beoordeelde vrouwen (66 van de 67) de ovulatie weer op binnen 43 dagen (gemiddeld 23,5 dagen).

### Werkzaamheid en veiligheid gedurende 24 weken

De werkzaamheid en veiligheid van Ryeqo eenmaal daags werd beoordeeld in twee herhaalde, 24 weken durende, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met patiënten van 18 – 50 jaar met hevige menstruele bloedingen als gevolg van baarmoederfibromen. De patiënten moesten baarmoederfibromen hebben die echografisch bevestigd waren en een menstrueel bloedverliesvolume van  $\geq 80$  ml, zoals bepaald met de alkaline-hematinemethode.

Beide onderzoeken hadden 3 behandelingsgroepen: vrouwen werden gerandomiseerd en kregen 40 mg relugolix + 1 mg estradiol en 0,5 mg norethisteronacetaat (E2/NETA) (Ryeqo) gedurende 24 weken, of placebo gedurende 24 weken, of 40 mg relugolix gedurende 12 weken, gevolgd door 40 mg relugolix dat gedurende 12 weken gelijktijdig met E2/NETA werd toegediend. De mediane leeftijd van de vrouwen was 42 jaar en de gemiddelde body-mass index was 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Ongeveer 49,4% van de vrouwen was zwart, 44,7% was blank en 5,9% was van andere rassen.

### Afname van hevige menstruele bloedingen

In beide onderzoeken werd een statistisch significant hoger percentage respondenten waargenomen, gedefinieerd als een menstrueel bloedverliesvolume  $< 80$  ml en een vermindering van ten minste 50% in menstrueel bloedverliesvolume ten opzichte van baseline, bij vrouwen die werden behandeld met Ryeqo vergeleken met placebo (tabel 4). Verminderingen in menstrueel bloedverliesvolume werden al bij de eerste beoordeling gezien (week 4). De resultaten voor andere secundaire eindpunten met betrekking tot bloedingen zijn zoals weergegeven in tabel 4. Alle belangrijke secundaire eindpunten waren alfadegecontroleerd.

**Tabel 4. Resultaten van primaire en specifieke secundaire werkzaamheidsbeoordelingen in onderzoek 1 en onderzoek 2**

	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Aantal (%) respondenten <sup>a,b</sup>	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Aantal (%) patiënten met menstrueel bloedverliesvolume $< 80$ ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Aantal (%) patiënten met $\geq 50\%$ afname van menstrueel bloedverliesvolume	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Aantal (%) patiënten met amenorroe <sup>b,c</sup>	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Aantal (%) patiënten met $> 2$ g/dl verbetering in hemoglobinegehaltes <sup>d</sup>	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Aantal (%) patiënten die NRS $\leq 1$ bereikten <sup>b,e</sup>	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)

Procentuele verandering in volume primair baarmoederfibroom	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Procentuele verandering in baarmoedervolume	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

<sup>a</sup> Een respondent is gedefinieerd als een vrouw die gedurende de laatste 35 dagen van de behandeling zowel een menstrueel bloedverliesvolume van < 80 ml als ten minste een afname van 50% in menstrueel bloedverliesvolume ten opzichte van de baseline heeft bereikt.

<sup>b</sup> P-waarde < 0,0001 is de vergelijking van Ryeqo vs. placebo, gestratificeerd op basis van menstrueel bloedverliesvolume bij baseline (< 225 ml, ≥ 225 ml) en geografische regio (Noord-Amerika, rest van de wereld).

<sup>c</sup> Amenorroe is gedefinieerd als gemelde amenorroe, spotting of verwaarloosbare bloeding (menstrueel bloedverlies < 5 ml) met ondersteunend eDiary-gebruik bij 2 opeenvolgende bezoeken.

<sup>d</sup> Bij patiënten met een hemoglobinegehalte bij baseline van ≤ 10,5 g/dl

<sup>e</sup> Bij patiënten met matige of ernstige pijn bij baseline

Afkortingen: E2 = estradiol; NETA = norethisteronacetaat; NRS = numerieke beoordelingsschaal; UFSQoL = *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*

#### *Metingen van botmineraaldichtheid (BMD) gedurende 104 weken*

Het effect van Ryeqo op de BMD werd elke 12 weken geëvalueerd met behulp van DXA. In totaal werden 477 vrouwen die de 24 weken durende hoofdstudie (onderzoek 1 en 2) hadden voltooid, ingeschreven voor een 28 weken durend, open-label, enkelarmig vervolgonderzoek (onderzoek 3) waarin alle vrouwen Ryeqo kregen. Een totaal van 228 vrouwen die het vervolgonderzoek voltooiden, werden ingeschreven in een aanvullend 52 weken durend onderzoek (gerandomiseerde onttrekkingsstudie) waar ze opnieuw werden gerandomiseerd en Ryeqo of placebo kregen (zie tabel 5).

**Tabel 5. Metingen van botmineraaldichtheid (BMD) over 104 weken**

	<u><i>Ryeqo</i></u> ( <i>N = 163</i> )	<u><i>Placebo</i></u> ( <i>N = 164</i> )
<b>Lumbale wervelkolom (L1 – L4)</b>		
<i>Onderzoek 1 &amp; 2</i>		
<i>Baseline</i>		
<b>N</b>	163	164
<b>LS gemiddelden</b>	1,2	1,3
<b>(95%-BI)</b>	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<i>Week 12</i>		
<b>N</b>	145	146
<b>% Verandering in LS gemiddelden<sup>a</sup></b>	-0,368	0,403
<b>(95%-BI)</b>	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<i>Week 24</i>		
<b>N</b>	153	156
<b>% Verandering in LS gemiddelden<sup>a</sup></b>	-0,229	0,241
<b>(95%-BI)</b>	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
<b>Onderzoek 3</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>Week 36</i>		
<b>N</b>	154	138
<b>% Verandering in LS gemiddelden<sup>a</sup></b>	-0,726	-0,246
<b>(95%-BI)</b>	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)

	<b><i>Ryeqo</i></b> <b><i>(N = 163)</i></b>	<b><i>Placebo</i></b> <b><i>(N = 164)</i></b>
<b><i>Week 52</i></b>		
<b>N</b>	132	120
<b>% Verandering in LS gemiddelden<sup>a</sup></b>	- 0,804	-0,775
<b>(95%-BI)</b>	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
<b>Gerandomiseerde onttrekkingsstudie</b>	<b><i>Ryeqo</i></b>	<b><i>Placebo</i></b>
<b><i>Week 104</i></b>		
<b>N</b>	82	78
<b>% Verandering in LS gemiddelden<sup>b</sup></b>	0,81	0,10
<b>(95%-BI)</b>	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Afkortingen: LS gemiddelde = *least-squares* gemiddelde; E2 = estradiol; NETA = norethisteronacetaat

<sup>a</sup> % verandering t.o.v. baseline

<sup>b</sup> % verandering t.o.v. de beoordeling in week 52

In de Ryeqo-groep waren de procentuele veranderingen in LS gemiddelde t.o.v. baseline in BMD tot week 36 en week 52 bij de lumbale wervelkolom respectievelijk -0,73% en -0,80%. Hoewel de bovengrens van het 95%-BI voor week 52 onder 0 lag, werd de gemiddelde verandering t.o.v. baseline niet als klinisch betekenisvol beschouwd omdat de ondergrens hoger bleef dan -2,2%, waarbij de drempelwaarde als klinisch betekenisvol wordt beschouwd. De placebogroep die vervolgens Ryeqo kreeg na 24 weken placebobehandeling, vertoonde een vergelijkbare procentuele verandering in BMD ten opzichte van baseline bij de lumbale wervelkolom. Tijdens de gerandomiseerde onttrekkingsstudie bedroeg de procentuele verandering in LS gemiddelde ten opzichte van de beoordeling in week 52 in de Ryeqo-groep 0,81%, terwijl voor die patiënten die een behandeling met Ryeqo van 104 weken voltooiden de procentuele verandering in LS gemiddelde t.o.v. baseline 0,04% bedroeg (n = 32).

#### *Metingen van de BMD gedurende 12 weken bij vrouwen die werden behandeld met relugolix als monotherapie*

Bij vrouwen die in onderzoek 1 en 2 gedurende 12 weken werden behandeld met relugolix als monotherapie nam de BMD bij de lumbale wervelkolom ten opzichte van baseline af met respectievelijk -2,0% en -1,92%. In week 12 was het verschil in procentuele verandering in BMD tussen vrouwen die werden behandeld met Ryeqo en relugolix als monotherapie statistisch significant, wat de werkzaamheid aantoont van het gebruik van relugolix in combinatie met E2/NETA (Ryeqo) om botverlies tegen te gaan.

Om de effecten van Ryeqo op de procentuele verandering in BMD gedurende 52 weken behandeling te vergelijken, werd een observationeel onderzoek uitgevoerd bij onbehandelde, qua leeftijd bijpassende vrouwen met baarmoederfibromen om de longitudinale BMD van premenopauzale vrouwen in de leeftijd van 18-50 jaar te karakteriseren (onderzoek naar natuurlijk verloop). De procentuele veranderingen in BMD met Ryeqo tot 52 weken behandeling zijn in overeenstemming met degene die in dit qua leeftijd bijpassende cohort van premenopauzale vrouwen met baarmoederfibromen werden waargenomen. Gemiddelde procentuele veranderingen in BMD gedurende 52 weken duidde op een lichte afname in BMD in leeftijdsgroepen van 35 en ouder die slechts iets lager was bij vrouwen die Ryeqo kregen vergeleken met vrouwen uit deze leeftijdsgroep in het onderzoek naar natuurlijk verloop.

#### *Effecten op endometrium*

Een subgroep van vrouwen onderging bij baseline en in week 24 en week 52 een endometriumbiopsie. Er werden geen gevallen van endometriumhyperplasie geconstateerd.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ryeqo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met leiomyomen van de uterus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van relugolix, estradiol (E2), totaal oestron (E1) en norethisteron (NET) na orale toediening van één Ryeqo-tablet aan gezonde postmenopauzale vrouwen in nuchtere toestand worden samengevat in tabel 6.

**Tabel 6. Farmacokinetische parameters van een enkelvoudige dosis relugolix, estradiol, totaal oestron en norethisteron bij postmenopauzale vrouwen**

	Relugolix	Estradiol (E2)	Ongeconjugueerd oestron (E1)	Norethisteron (NET)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*uur/ml of pg*uur/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4.126 (1.650)	17,5 (8,46)
C <sub>max</sub> (ng/ml of pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T <sub>max</sub> (uur)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Terminale t <sub>1/2</sub> (uur)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Afkortingen: AUC<sub>0-∞</sub> = gebied onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 geëxtrapoleerd naar oneindig; C<sub>max</sub> = maximaal waargenomen concentratie; E1 = oestron; E2 = estradiol; NET = norethisteron; T<sub>max</sub> = tijd tot de maximaal waargenomen concentratie; t<sub>1/2</sub> = halfwaardetijd

Opmerking: de voor baseline gecorrigeerde farmacokinetische parameters voor estradiol en ongeconjugueerd E1 zijn weergegeven in deze tabel. Aritmische gemiddelden en standaarddeviaties worden getoond behalve voor t<sub>max</sub>, waar mediaan en bereik (minimum, maximum) worden getoond. AUC<sub>0-∞</sub> is weergegeven in ng\*uur/ml voor relugolix en NET en in pg\*uur/ml voor ongeconjugueerd E2 en ongeconjugueerd E1. C<sub>max</sub> wordt weergegeven in ng/ml voor relugolix en NET en in pg/ml voor ongeconjugueerd E2 en ongeconjugueerd E1.

De farmacokinetische parameters van relugolix, estradiol (E2), totaal oestron (E1) en norethisteron (NET) bij steady state na orale eenmaaldaagse toediening van Ryeqo gedurende 6 weken aan gezonde premenopauzale vrouwen worden samengevat in tabel 7.

**Tabel 7. Farmacokinetische parameters voor meerdere doses relugolix, estradiol, totaal oestron en norethisteron bij premenopauzale vrouwen**

	Relugolix	Estradiol (E2)	Ongeconjugueerd oestron (E1)	Norethisteron (NET)
AUC <sub>0-24</sub> (ng*uur/ml of pg*uur/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4.450 (1.980)	25,5 (11,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml of pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T <sub>max</sub> (uur)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Effectieve t <sub>1/2</sub> (uur)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Afkortingen: AUC<sub>0-24</sub> = gebied onder de concentratie-tijdcurve tijdens een doseringsinterval (24); C<sub>max</sub> = maximaal waargenomen concentratie; E1 = oestron; E2 = estradiol; NET = norethisteron; t<sub>max</sub> = tijd tot de maximaal waargenomen concentratie.

Opmerking: de aritmische gemiddelden en standaarddeviaties worden getoond behalve voor t<sub>max</sub>, waar mediaan en bereik (minimum, maximum) worden getoond. AUC<sub>0-24</sub> wordt weergegeven in ng\*uur/ml voor relugolix en NET en in pg\*uur/ml voor ongeconjugueerd E2 en ongeconjugueerd E1. C<sub>max</sub> wordt weergegeven in ng/ml voor relugolix en NET en in pg/ml voor ongeconjugueerd E2 en ongeconjugueerd E1. De effectieve halfwaardetijd voor relugolix wordt bepaald met behulp van accumulatie-ratio's op basis van AUC-waarden na toediening van meervoudige doses relugolix van 40 mg.

## Absorptie

De absorptie van relugolix na orale toediening wordt hoofdzakelijk gemedieerd door het effluxtransporteiwit P-gp, waarvoor relugolix een substraat is. Relugolix wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en bereikt 0,25 uur na de dosis een eerste piek, gevolgd door een of meer opeenvolgende absorptiepieken tot 12 uur na de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid van relugolix is 11,6%. Na toediening van Ryeqo bij een vetrijke, calorierijke maaltijd waren de  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{max}$  van relugolix, vergeleken met de nuchtere toestand, afgenomen met respectievelijk 38% en 55%.

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis Ryeqo in nuchtere toestand, stegen de concentraties ongeconjugeerd estradiol langzaam met gemiddelde concentraties die 8 uur na de dosis piekconcentraties bereikten. Na toediening van Ryeqo na consumptie van een vetrijke, calorierijke maaltijd werden geen klinisch betekenisvolle effecten van voedsel op de blootstelling aan estradiol of oestrogene metabolieten waargenomen.

Na orale toediening ondergaat norethisteronacetaat in de ingewanden en lever een snelle biotransformatie tot norethisteron (NET). Na orale toediening van een enkelvoudige dosis Ryeqo in nuchtere toestand waren de NET-concentraties in eerste instantie kwantificeerbaar bij 0,5 uur na de dosis en stegen ze snel daarna met gemiddelde concentraties die binnen 1 uur piekconcentraties bereikten.

### *Voedsleffecten*

Toediening met voedsel verlaagde de AUC en  $C_{max}$  van relugolix met respectievelijk 38% en 55% ten opzichte van de nuchtere toestand; de afname van blootstelling aan relugolix wordt echter niet als klinisch betekenisvol gezien. Er werden geen klinisch betekenisvolle effecten van voedsel op de blootstelling aan estradiol, oestrogene metabolieten of norethisteron waargenomen.

## Distributie

Relugolix wordt voor 68% tot 71% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten met een gemiddelde volbloed-plasmaverhouding van 0,78. Estradiol en norethisteron die in het bloed circuleren, binden in vergelijkbare mate aan sexhormoonbindend globuline (SHBG; 36% tot 37%) en aan albumine (61%), terwijl slechts ongeveer 1-2% ongebonden is. De waarde voor het schijnbare distributievolume ( $V_z$ ) van  $19 \times 10^3$  l, afgeleid van het onderzoek naar absolute biologische beschikbaarheid na intraveneuze toediening, duidt erop dat relugolix uitgebreid in de weefsels wordt gedistribueerd. De distributie van exogeen en endogeen estradiol is vergelijkbaar. Oestrogenen worden uitgebreid gedistribueerd in het lichaam en over het algemeen in hogere concentraties aangetroffen in de doelorganen van de geslachtshormonen.

## Biotransformatie

Uit *in-vitro*-onderzoeken blijkt dat de primaire CYP-enzymen die bijdragen aan het algehele hepatische oxidatieve metabolisme van relugolix bestonden uit CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) bij de oxidatieve metabolieten, metaboliet-A en metaboliet-B, gevormd door respectievelijk CYP3A4/5 en CYP2C8.

Het metabolisme van exogeen en endogeen estradiol is vergelijkbaar. Metabolisme van estradiol treedt vooral op in de lever en de darm, maar ook in doelorganen, en bestaat uit de vorming van minder actieve of inactieve metabolieten, waaronder oestron, catechol-oestrogenen en diverse oestrogeensulfaten en glucuroniden. Oestrogenen worden uitgescheiden door de gal, gehydrolyseerd en gereabsorbeerd (enterohepatische circulatie) en in biologisch inactieve vorm vooral via de urine geëlimineerd. Bij de oxidatie van oestron en estradiol zijn cytochroom-P450-enzymen betrokken, voornamelijk CYP1A2, CYP1A2 (extra-hepatisch), CYP3A4, CYP3A5, en CYP1B1 en CYP2C9.

De meest belangrijke metabolieten van norethisteron zijn isomeren van 5-alfa-dihydronorethisteron en tetrahydronorethisteron die vooral via de urine als sulfaat of glucuronideconjugaten worden uitgescheiden.

## Eliminatie

Na absorptie wordt ongeveer 20% van relugolix geëlimineerd als ongewijzigde werkzame stof in de urine en 80% wordt middels metabolisme geëlimineerd door meerdere kleine metabole routes en/of afscheiding door de gal van ongewijzigde werkzame stof. Ongeveer 38% van de toegediende dosis wordt als metabolieten (naast metaboliet-C) uitgescheiden in de feces en urine. Metaboliet-C, wat wordt gevormd door darmmicroflora, is de primaire metaboliet in feces (51%) en geeft verder de niet-geabsorbeerde werkzame stof aan.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) in de terminale fase van relugolix, estradiol en norethisteron na toediening van een enkelvoudige dosis van het Ryeqo-tablet is respectievelijk 61,5 uur, 16,6 uur en 10,9 uur. De steady state van relugolix wordt 12 tot 13 dagen na eenmaaldaagse toediening bereikt. De mate van accumulatie van relugolix bij eenmaaldaagse toediening is ongeveer tweevoudig, hetgeen duidt op een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 25 uur en eenmaaldaagse toediening van relugolix ondersteunt.

De gemelde accumulatie voor E2 en NET bij eenmaaldaagse toediening bedraagt 33% tot 47%, hoewel bij gelijktijdige toediening met relugolix, een zwakke inductor van intestinaal (presysteemisch) CYP3A-gemedieerd metabolisme, de accumulatie voor E2 naar verwachting vergelijkbaar of iets lager zal zijn.

## Lineariteit/non-lineariteit

Relugolix wordt, als het gaat om de dosis, binnen het dosisbereik van 1 tot 80 mg in verband gebracht met meer dan proportionele toenames in blootstelling die het meest uitgesproken zijn bij doses die groter zijn dan 20 mg, en wordt geacht verband te houden met de verzadiging van intestinale P-gp, wat resulteert in een toename van de orale biologische beschikbaarheid.

De farmacokinetiek van relugolix bij eenmaaldaagse toediening van 40 mg relugolix is tijdsafhankelijk.

## Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetische parameters voor een enkelvoudige dosis verschilden niet voor Japanse en Kaukasische gezonde proefpersonen, wat wijst op de afwezigheid van etnische gevoeligheid voor de farmacokinetiek van relugolix. Farmacokinetische populatieanalyse duidt erop dat er op basis van leeftijd, ras of etniciteit, gewicht of BMI geen klinisch betekenisvolle verschillen in blootstelling aan relugolix zijn. Omdat zowel estradiol als norethisteronacetaat algemeen bekende bestanddelen van hormonale combinatieproducten zijn, zijn er geen onderzoeken bij speciale patiëntengroepen uitgevoerd.

## *Nierfunctiestoornis*

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg relugolix aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis namen de  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{max}$  bij blootstelling aan relugolix respectievelijk 1,5-voudig en 1,1-voudig toe vergeleken met gezonde controlepersonen met een normale nierfunctie. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg relugolix aan patiënten met een matige nierfunctiestoornis namen de  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{max}$  bij blootstelling aan relugolix 1,5-voudig toe vergeleken met gezonde controlepersonen met een normale nierfunctie. In een farmacokinetisch populatiemodel was een lichte nierfunctiestoornis geen significante covariaat voor een van de farmacokinetische parameters van relugolix. Hoewel voorzichtigheid geboden is bij de behandeling van patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4), is dosisaanpassing van Ryeqo bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis niet nodig (zie rubriek 4.2).

Het effect van een terminale nieraandoening met of zonder hemodialyse op de farmacokinetiek van estradiol, norethisteron en relugolix, de bestanddelen van Ryeqo, is bij premenopauzale vrouwen niet geëvalueerd. De hoeveelheid relugolix, estradiol of norethisteron die door hemodialyse wordt verwijderd, is onbekend.

### *Leverfunctiestoornis*

Ryeqo mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is dosisaanpassing van Ryeqo niet nodig (zie rubriek 4.2). Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg relugolix aan patiënten met een lichte leverfunctiestoornis daalden de  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{max}$  van relugolix met respectievelijk 31% en 24% vergeleken met gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg relugolix aan patiënten met een matige leverfunctiestoornis waren de  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{max}$  van relugolix respectievelijk 5% lager en 1,2-voudig hoger dan bij gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd met relugolix in combinatie met estradiol en norethisteronacetaat. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel.

### Reproductietoxiciteit en ontwikkeling

Bij zwangere konijnen die gedurende de periode van organogenese relugolix kregen toegediend, trad spontane abortus op en werd verlies van het volledige nest waargenomen bij blootstellingsniveaus (AUC) die vergelijkbaar waren met de niveaus die werden bereikt bij de aanbevolen dosering voor mensen van 40 mg/dag. Er werden geen effecten waargenomen op de embryofetale ontwikkeling bij ratten; relugolix heeft echter geen significante interactie met GnRH-receptoren bij die diersoort.

Bij proefdieren lieten estradiol of estradiolvaleraat reeds bij betrekkelijk lage doses een dodelijk effect op het embryo zien; misvormingen van het urogenitaal stelsel en vervrouwelijking van mannelijke foetussen werden waargenomen.

Net als andere progestagenen veroorzaakte norethisteron virilisatie van vrouwelijke foetussen bij ratten en apen. Na hoge doses norethisteron werden dodelijke effecten op embryo's waargenomen.

### Borstvoeding

Bij zogende ratten die op postpartumdag 14 een enkelvoudige orale dosis van 30 mg/kg radioactief gelabelde relugolix kregen toegediend, waren relugolix en/of zijn metabolieten in melk aanwezig in concentraties die 2 uur na de dosis tot tienmaal hoger waren dan in plasma en die 48 uur na de dosis afnamen tot lage niveaus. Het grootste deel van de van relugolix afgeleide radioactiviteit in melk bestond uit ongewijzigde relugolix.

### Environmental Risk Assessment (ERA)

Uit Environmental Risk Assessment-onderzoeken is gebleken dat relugolix een risico kan vormen voor het aquatisch compartiment (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat

Mannitol (E421)

Natriumzetmeelglycolaat

Hydroxypropylcellulose (E463)

Magnesiumstearaat (E572)

Hypromellose type 2910 (E464)

Titaandioxide (E171)

Triacetine (E1518)

Geel ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ryeqo-tabletten worden verpakt in flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een droogmiddel en afgesloten met een inductieverzegelde kindveilige polypropyleen dop. Elke fles bevat 28 tabletten.

Verpakkingsgrootten:

Eén fles (28 tabletten)

Drie flessen (84 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Boedapest

Hongarije

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmomhulde tabletten  
relugolix/estradiol/norethisteronacetaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg relugolix, 1 mg estradiol (als hemihydraat) en 0,5 mg norethisteronacetaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactosemonohydraat.  
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Filmomhulde tabletten**

28 filmomhulde tabletten  
3 x 28 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Slik het droogmiddel niet in.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ryeqo

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmomhulde tabletten  
relugolix/estradiol/norethisteronacetaat

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

28 tabletten

**6. OVERIGE**

Bevat ook lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**Slik het droogmiddel niet in.**

Gedeon Richter Plc.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmomhulde tabletten** relugolix/estradiol/norethisteronacetaat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ryeqo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Ryeqo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Ryeqo bevat de werkzame stoffen relugolix, estradiol en norethisteronacetaat. Het middel wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen (algemeen bekend als myomen). Dit zijn goedaardige tumoren van de baarmoeder (uterus). Ryeqo wordt gebruikt bij volwassen vrouwen (ouder dan 18 jaar) voordat ze in de menopauze (overgang) komen.

Baarmoederfibromen kunnen bij sommige vrouwen hevige menstruele bloedingen (uw ‘ongesteldheid’) en bekkenpijn veroorzaken (pijn onder de navel). Het middel wordt gebruikt voor de behandeling van uw fibromen om het bloeden te stoppen of te verminderen en voor het verminderen van de pijn en bekkenongemak door baarmoederfibromen.

Dit geneesmiddel bevat relugolix. Hiermee worden bepaalde receptoren in de hersenen geblokkeerd en dit vermindert de aanmaak van hormonen die op hun beurt de eierstokken aanzetten tot de aanmaak van estradiol en progesteron. Na blokkade dalen de hoeveelheden oestrogeen en progesteron die circuleren in het lichaam. Dit geneesmiddel bevat ook twee soorten vrouwelijke hormonen: estradiol, dat behoort tot een groep geneesmiddelen die oestrogenen wordt genoemd, en norethisteron, dat behoort tot een groep geneesmiddelen die progestagenen wordt genoemd. Doordat deze hormonen in Ryeqo zijn opgenomen, wordt een hormonale staat in stand gehouden die ook voorkomt aan het begin van uw menstruatiecycclus. Zo worden uw symptomen verlicht en tegelijkertijd de stevigheid van uw botten beschermd.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U mag dit middel niet gebruiken als u een van de onderstaande aandoeningen heeft.

Als u een van de onderstaande aandoeningen heeft, moet u dit vertellen aan uw arts:

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een **bloedstolsel in een bloedvat** in de benen (diepe veneuze trombose), longen (longembolie), hart (hartaanval), hersenen (beroerte) of andere delen van het lichaam, of u heeft dit in het verleden gehad.
- U heeft een ziekte die wordt veroorzaakt door bloedstolsels in de slagaders, zoals een **hartaanval, beroerte of angina pectoris**, of u heeft dit in het verleden gehad.
- U heeft een **bloedstollingsziekte** (zoals proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, antitrombine-III-deficiëntie of Factor V-Leiden).
- U heeft **botontkalking (osteoporose)**.
- U heeft last van **hoofdpijnen** met focaal neurologische symptomen zoals verlamming of verlies van controle over spieren, of **migraines** met stoornissen in het zien (visusstoornis).
- U heeft een vorm van **kanker** die erger kan worden door blootstelling aan vrouwelijke geslachtshormonen, zoals **borstkanker of kanker van de geslachtsorganen**.
- U heeft **levertumoren** of u heeft die in het verleden gehad.
- U heeft een **leverziekte**, of u heeft in het verleden een **leverziekte** gehad, en de waarden bij uw **leverfunctietests** zijn niet teruggekeerd naar normaal.
- U bent **zwanger** of denkt dat u **zwanger bent** of u geeft **borstvoeding**.
- U heeft **genitale bloedingen** met een onbekende oorsprong.
- U gebruikt **hormonale anticonceptie** (bijvoorbeeld de anticonceptiepil) en u wilt met gebruik daarvan niet stoppen.

Als een van de bovenstaande aandoeningen voor het eerst optreedt terwijl u Ryeqo gebruikt, stop dan meteen met het innemen ervan en raadpleeg onmiddellijk uw arts.

Als u twijfelt over een van de bovenstaande punten, neem dan contact op met uw arts voordat u Ryeqo inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

U moet weten dat de meeste vrouwen tijdens de behandeling en gedurende een paar weken daarna minder of geen menstruele bloedingen (ongesteldheid) hebben.

Uw arts zal de medische voorgeschiedenis van uzelf en van uw familie met u bespreken. Uw arts moet ook uw bloeddruk controleren en controleren dat u niet zwanger bent. Mogelijk heeft u ook een lichamelijk onderzoek en aanvullende controles nodig die zijn afgestemd op uw medische behoeften en/of zorgen, zoals bijvoorbeeld een borstsonderzoek en een scan om te meten hoe sterk uw botten zijn.

### **Stop met het innemen van Ryeqo en roep dringend medische hulp in is als u het volgende merkt:**

- een van de aandoeningen die in de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” worden genoemd;
- als u tekenen merkt van een **leveraandoening**:
  - vergeling van de huid of het wit van de ogen (geelzucht)
  - misselijkheid of overgeven, koorts, ernstige vermoeidheid
  - donkerkleurige urine, jeuk of pijn in de bovenbuik
- een grote stijging in uw **bloeddruk** (mogelijke symptomen zijn hoofdpijn, vermoeidheid of duizeligheid);
- **migraine** voor de eerste keer of ongewoon zware **hoofdpijnen** die vaker optreden dan voorheen;
- als u mogelijke tekenen merkt van een **bloedstolsel**, wat kan betekenen dat u een stolsel in een been heeft (ofwel diepe veneuze trombose) of in een long (ofwel longembolie), een hartaanval of een beroerte. Raadpleeg ‘Ryeqo en het risico van bloedstolsels’ voor een beschrijving van de symptomen van deze ernstige aandoeningen;
- als u **zwanger** wordt.

**Vertel het uw arts als een van de volgende aandoeningen op u van toepassing is:**

- als u een of meer van de **risicofactoren heeft voor het ontwikkelen van een bloedstolsel** die hieronder worden opgenoemd;
- als u een **hoge bloeddruk** heeft;
- als u **botontkalking (osteoporose)** heeft;
- als u last heeft van **migraines**;
- als u denkt dat u **zwanger** bent. Behandeling met Ryeqo leidt meestal tot een aanzienlijke vermindering of zelfs tot volledige stopzetting van uw menstruele bloeding (uw ‘ongesteldheid’), wat het moeilijk maakt om een zwangerschap te herkennen;
- als u last heeft of heeft gehad van een **depressie**;
- als u een **nierziekte** heeft.

**Ryeqo en het risico op bloedstolsels**

Het gebruik van andere geneesmiddelen die een oestrogeen en een progestageen bevatten, verhoogt het risico op bloedstolsels. Het risico op bloedstolsels met Ryeqo is niet vastgesteld. Ryeqo verlaagt het oestrogeen naar niveaus die vergelijkbaar zijn met de niveaus bij het begin van uw normale menstruatiecyclus.

Factoren die uw risico op een bloedstolsel in uw ader en/of slagader kunnen vergroten:

- naarmate u **ouder** wordt (vooral ouder dan 35 jaar);
- als u overgewicht heeft (*body-mass index* > **30 kg/m<sup>2</sup>**);
- als u een **grote operatie** heeft gehad of **langdurig niet meer op de been bent geweest** (uw been zit bijv. in het gips);
- als u **onlangs bevallen** bent;
- als iemand in uw directe familie een **bloedstolsel in een been, long of ander orgaan**, een **hartaanval** of een **beroerte op jonge leeftijd** (bijv. jonger dan 50 jaar) heeft gehad;
- als u **rookt**;
- als u een probleem heeft met uw hart (**klepaandoening**, een verstoring van het ritme dat **atriumfibrillatie** wordt genoemd);
- als u **diabetes** heeft;
- als u bepaalde medische aandoeningen heeft zoals **systemische lupus erythematosus** (SLE - een ziekte die uw natuurlijk afweersysteem aantast), **sikkelcelziekte** (een erfelijke ziekte van de rode bloedcellen), **de ziekte van Crohn** of **colitis ulcerosa** (chronische ontstekingsziekten van de darmen) of **kanker**.

Het risico op het ontwikkelen van een bloedstolsel neemt toe naarmate u meer factoren heeft.

De symptomen van een bloedstolsel hangen af van de plek waar het bloedstolsel is ontstaan.

*Symptomen van een bloedstolsel in uw been (diepe veneuze trombose; DVT)*

De volgende symptomen kunnen wijzen op een bloedstolsel in het been, bekend als een diepe veneuze trombose (DVT):

- zwellen van uw been en/of voet of langs een ader in uw been;
- pijn of gevoeligheid in uw been die erger wordt als u staat of loopt;
- meer warmte in het aangetaste been met een rode of verkleurde huid.

*Symptomen van een bloedstolsel in uw long (longembolie)*

De volgende symptomen kunnen wijzen op een bloedstolsel in de long, bekend als een longembolie:

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met een stekende pijn in de borst;
- ophoesten van bloed;
- hevige duizeligheid of licht gevoel in het hoofd;
- een snelle of onregelmatige hartslag.

*Symptomen van een hartaanval*

De volgende symptomen kunnen wijzen op een hartaanval, ook bekend als een hartstilstand, en kunnen tijdelijk zijn:

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in uw borst, arm of onder uw borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar uw rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, verstoorde spijsvertering (indigestie) of naar adem snakken;
- zweten, misselijkheid, overgeven of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

#### *Symptomen van een beroerte*

De symptomen van een beroerte kunnen zijn:

- een plotseling verdoofd gevoel of zwakte in uw gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of anderen begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in een of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

#### **Operatie**

Vertel de chirurg dat u Ryeqo gebruikt als u geopereerd moet worden.

#### **Levertumoren of leverziekte**

In zeldzame gevallen zijn levertumoren of leveraandoeningen gemeld bij vrouwen die oestrogenen en progestagenen innamen. Neem bij symptomen van geelzucht contact op met uw arts voor verder medisch advies.

#### **Nierfunctiestoornis**

Als u een verminderde urineproductie heeft of merkt dat u vocht vasthoudt waardoor uw benen, enkels of voeten opzwellen, neem dan contact op met uw arts voor verder medisch advies.

#### **Verandering in het patroon van menstruele bloedingen (uw ‘ongesteldheid’)**

Behandeling met Ryeqo leidt meestal tot een aanzienlijke vermindering of zelfs tot volledige stopzetting van uw menstruele bloeding (uw ‘ongesteldheid’) in de eerste 30 dagen van de behandeling. Vertel het uw arts als u echter last blijft houden van hevig bloeden.

#### **Depressie**

Neem bij stemmingswisselingen of depressieve klachten contact op met uw arts voor verder medisch advies.

#### **Verhoogde bloeddruk**

In zeldzame gevallen kan behandeling met Ryeqo leiden tot kleine verhogingen in bloeddruk. Neem bij symptomen van verhoogde bloeddruk contact op met uw arts voor verder medisch advies.

#### **Prolaps en expulsie van baarmoederfibroom**

Baarmoederfibromen kunnen zich overal in de spierwand van de baarmoeder ontwikkelen, ook in de submucosa, een dun laagje weefsel in de baarmoeder. Bij sommige vrouwen steekt het baarmoederfibroom naar buiten of komt het via de baarmoederhals in de vagina, wat kan leiden tot aanzienlijke verergering van de baarmoederbloeding of de pijn. Neem voor medisch advies contact op met uw arts als u weer hevige baarmoederbloedingen heeft nadat uw symptomen tijdens behandeling met Ryeqo zijn verbeterd.

#### **Aandoeningen aan de galblaas**

Sommige vrouwen die de hormonen oestrogeen en progestageen gebruiken, waaronder Ryeqo, hebben aandoeningen aan de galblaas gemeld (galstenen of ontsteking van de galblaas). Neem bij ongewoon ernstige pijn onder uw ribbenkast of in uw bovenbuik contact op met uw arts voor medisch advies.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Ryeqo mag niet worden ingenomen door kinderen die jonger zijn dan 18 jaar, want de veiligheid en werkzaamheid van Ryeqo is in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

## **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Ryeqo nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem contact op met uw arts als u een van de hieronder vermelde geneesmiddelen gebruikt, want deze geneesmiddelen kunnen invloed hebben op Ryeqo of door Ryeqo worden beïnvloed:

- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **epilepsie** (bijv. carbamazepine, topiramaat, fenytoïne, fenobarbital, primidon, oxcarbazepine, felbamaat).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van humaan immunodeficiëntievirusinfectie/*acquired immunodeficiency syndrome* (**hiv/aids**) (bijv. ritonavir, efavirenz).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **hepatitis C-virus (HCV)** (bijv. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glecaprevir).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **schimmelinfecties** (bijv. ketoconazol, itraconazol, fluconazol, griseofulvine).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **bacteriële infecties** (bijv. rifampicine, rifabutine, claritromycine, erytromycine, gentamicine, tetracycline, griseofulvine).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **hoge bloeddruk in de slagaders van de long** (bijv. bosentan).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **hoge bloeddruk** (bijv. diltiazem, carvedilol, verapamil).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **onregelmatige hartslag** (bijv. amiodaron, dronedarone, propafenon, kinidine, verapamil).
- Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van **angina pectoris** (bijv. ranolazine, carvedilol, verapamil).
- Bepaalde geneesmiddelen ter voorkoming van orgaanafstoting **na transplantatie** (bijv. ciclosporine).
- Kruidenmiddelen die **sint-janskruid** bevatten (*Hypericum perforatum*).

## **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag dit middel niet gebruiken wanneer u zwanger bent of borstvoeding geeft. Denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger wordt, moet u met de inname van Ryeqo stoppen en onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Ryeqo stopt de ovulatie en u zult dus waarschijnlijk niet zwanger worden als u dit middel gebruikt zoals wordt aanbevolen. Als het gebruik van Ryeqo wordt gestopt zullen de ovulatie en menstruele bloeding snel terugkeren. Er moet onmiddellijk na stopzetting van de behandeling met Ryeqo met alternatieve anticonceptie worden gestart.

Afhankelijk van het moment waarop uw in uw menstruatiecycclus begint met de inname van Ryeqo, kan het enige tijd duren voordat de ovulatie door dit middel wordt geremd. Daarom moet u gedurende de eerste maand nadat u met dit middel bent gestart niet-hormonale voorbehoedsmiddelen (bijv. condoms) gebruiken.

Als u uw doses gedurende 2 of meer opeenvolgende dagen overslaat, moet u gedurende de volgende 7 dagen van de behandeling niet-hormonale voorbehoedsmiddelen (bijv. condoms) gebruiken.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Ryeqo heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **Laboratoriumtests**

Als u een bloed- of urinetest moet ondergaan, vertel dan uw arts of het laboratoriumpersoneel dat u Ryeqo gebruikt, want dit geneesmiddel kan de resultaten van sommige tests beïnvloeden.

### **Ryeqo bevat lactose**

Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet per dag.

De tablet moet elke dag via de mond, ongeveer op hetzelfde tijdstip, met of zonder voedsel worden ingenomen met wat vocht.

U wordt geadviseerd om met inname van Ryeqo te starten binnen de eerste 5 dagen nadat u vanwege uw ongesteldheid bent gaan bloeden. Als u op een ander tijdstip tijdens uw menstratiecyclus start, krijgt u in eerste instantie mogelijk een onregelmatige of zwaardere bloeding.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Er zijn geen meldingen geweest van ernstige schadelijke effecten door het tegelijkertijd innemen van meerdere doses van dit geneesmiddel. Grote doses oestrogeen kunnen misselijkheid, overgeven en vaginale bloedingen veroorzaken. Als u te veel Ryeqo tabletten heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of apotheker voor advies.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis overslaat, neem deze dan in zodra u eraan denkt en neem uw tablet de volgende dag weer zoals gebruikelijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Neem eerst contact op met uw arts als u wilt stoppen met het innemen van Ryeqo. Uw arts zal uitleggen wat de effecten van het stoppen van de behandeling zijn en andere mogelijkheden met u bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek dringende medische hulp als u een van de volgende verschijnselen en klachten van een allergische reactie krijgt:

- zwelling van uw lippen, gezicht of keel.

De volgende bijwerkingen van Ryeqo zijn gemeld en worden hieronder opgesomd op basis van de frequentie waarin ze voorkomen.

**Vaak** voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- opvliegers,
- hevige, onregelmatige of langdurige bloeding uit de baarmoeder (uterusbloeding),
- haaruitval,

- minder zin in seks,
- prikkelbaarheid,
- verhoogde zweetproductie,
- een knobbeltje in het borstweefsel (borstcyste),
- verstoorde spijsvertering (indigestie),
- nachtelijk zweten.

**Soms** voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- expulsie van baarmoedermyoom (fibroom komt volledig of gedeeltelijk via de vagina naar buiten, meestal met een grotere bloeding uit de vagina),
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten), u krijgt opeens een dikke tong, dikke lippen, een dik gezicht, een dikke keel, een dikke buik of armen en benen (angio-oedeem).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

### **Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.**

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de omdoos en fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stoffen in dit middel zijn relugolix, estradiol en norethisteronacetaat. Eén filmomhulde tablet bevat 40 mg relugolix, 1 mg estradiol en 0,5 mg norethisteronacetaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, mannitol (E421), natriumzetmeelglycolaat, hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearaat (E572), hypromellose type 2910 (E464), titaandioxide (E171), triacetine (E1518), geel ijzeroxide (E172).

### **Hoe ziet Ryego eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Ryego is een lichtgele tot gele, ronde, filmomhulde tablet van 8 mm met “415” aan de ene kant en effen aan de andere kant. Het is beschikbaar in flessen met 28 filmomhulde tabletten. Elke fles bevat ook droogmiddel en is afgesloten met een inductieverzegelde, kindveilige dop.

Verpakkingsgrootten:

Eén fles (28 tabletten)

Drie flessen (84 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

**Fabrikant (vrijgiftelocaties)**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**BIJLAGE IV**  
**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING**  
**VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE**  
**HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor relugolix / estradiol / norethisteronacetaat, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over urticaria en angio-oedeem uit klinische onderzoeken en spontane meldingen, waaronder gevallen met een nauw tijdsverband, een positieve de-challenge en/of re-challenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen de combinatie relugolix/estradiol/norethisteronacetaat en urticaria en angio-oedeem ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die de combinatie relugolix/estradiol/norethisteronacetaat bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor relugolix / estradiol / norethisteronacetaat is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) relugolix / estradiol / norethisteronacetaat bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.