

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg relugolix, 1 mg østradiol (som hemihydrat) og 0,5 mg noretisteronacetat.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ca. 80 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lysegul til gul, filmdrasjert, rund tablett på 8 mm med «415» på den ene siden og glatt på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Ryeqo er indisert til behandling av moderate til alvorlige symptomer på myomer hos voksne kvinner i fertil alder.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Én tablett Ryeqo skal tas én gang daglig på omtrent samme tid med eller uten mat. Tablettene bør tas med litt væske etter behov (se pkt. 5.2).

Hos pasienter med risikofaktorer for osteoporose eller tap av benmasse, anbefales det å utføre en dobbelt radioabsorpsjonsmetri (DXA) før en igangsetter behandling med Ryeqo (se pkt. 4.4).

Når behandlingen innledes, må den første tablett tas innen 5 dager etter start av menstruasjonsblødning. Dersom behandlingen startes en annen dag i menstruasjonssyklusen, kan det innledningsvis oppstå uregelmessig og/eller kraftig blødning.

Graviditet må utelukkes før behandling med Ryeqo innledes.

Ryeqo kan tas uten avbrudd. Seponering bør vurderes når pasienten når menopausen, da det er kjent at myomer går tilbake når menopausen begynner. Det anbefales å utføre en DXA-skanning etter 1 år med behandling (se pkt. 4.4).

## Preventive egenskaper ved Ryeqo

Eventuell hormonell prevensjon må stoppes før behandlingsstart, da samtidig bruk av hormonelle prevensjonsmidler er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ikke-hormonelle prevensjonsmetoder må brukes i minst 1 måned etter behandlingsstart.

Etter minst én måneds bruk, hemmer Ryeqo eggøsning hos kvinner som tar den anbefalte dosen, og gir adekvat prevensjon.

Kvinner i fertil alder må informeres om at eggøsning vil komme tilbake kort tid etter avsluttet behandling. Derfor må en samtale med pasienten om egnede prevensjonsmetoder finne sted før behandlingen avsluttes, og alternativ prevensjon må startes umiddelbart etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

## Glemte doser

Hvis en dose glemmes, må behandlingen tas så snart som mulig og deretter fortsette neste dag til vanlig tid.

Hvis doser glemmes i 2 eller flere etterfølgende dager, må en ikke-hormonell prevensjonsmetode brukes de neste 7 dagene av behandlingen (se pkt. 4.6).

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Det er ingen relevant bruk av Ryeqo i den eldre populasjonen i indikasjonen.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering av Ryeqo er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering av Ryeqo er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Ryeqo er kontraindisert hos kvinner med alvorlig leversykdom hvis leverfunksjonsverdiene ikke er normaliserte (se pkt. 4.3).

### *Pediatrisk populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Ryeqo hos barn under 18 år ved indikasjonen behandling av moderate til alvorlige symptomer på myomer hos voksne kvinner i fertil alder.

## Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Ryeqo kan tas med eller uten mat. Tablettene bør tas med litt væske etter behov.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere eller nåværende venøs tromboembolisk sykdom (f.eks. dyp venetrombose, lungeemboli).
- Tidligere eller nåværende arteriell tromboembolisk kardiovaskulær sykdom (f.eks. myokardinfarkt, cerebrovaskulær hendelse, iskemisk hjertesykdom).

- Kjente tromboemboliske sykdommer (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel eller aktivert protein C (APC)-resistens, inkludert faktor V Leiden (se pkt. 4.4)).
- Kjent osteoporose
- Hodepine med fokale nevrologiske symptomer eller migrene med aura (se pkt. 4.4).
- Kjente eller mistenkte maligne tilstander som påvirkes av kjønnssteroider (f.eks. i genitale organer eller brystene).
- Tilstedeværelse av eller historie med levertumorer (godartede eller ondartede) (se pkt. 4.4).
- Tilstedeværelse av eller historie med alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normaliserte.
- Graviditet eller mistenkt graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Blødning fra genitalia med ukjent etiologi.
- Samtidig bruk av hormonelle prevensjonsmidler.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ryeqo skal kun forskrives etter nøye diagnostisering.

##### Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av Ryeqo skal det foretas en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie). Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøkelse skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Under behandlingen skal regelmessige kontroller utføres i henhold til standard klinisk praksis.

Eventuell hormonell prevensjon må stoppes før igangsetting av Ryeqo (se pkt. 4.3). Ikke-hormonelle prevensjonsmetoder må brukes i minst 1 måned etter behandlingsstart. Graviditet må utelukkes før administrering eller gjenopptak av Ryeqo.

##### Risiko for tromboemboliske sykdommer

Bruk av legemidler som inneholder østrogen og gestagen øker risikoen for arteriell eller venøs tromboembolisme (ATE eller VTE) sammenlignet med ingen bruk.

Risikoen for ATE/VTE med Ryeqo har ikke blitt fastslått. Ryeqo inneholder doser av østrogen og gestagen som er lavere enn dosene som brukes i kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, og gis i kombinasjon med relugolix, en gonadotropinfrisettende hormonantagonist (GnRH) som undertrykker ovarial produksjon av østrogen og progesteron. Nivået av østradiol med Ryeqo er i området observert i den tidlige follikulære fasen av menstruasjonssyklusen (se pkt. 5.1).

Hvis ATE/VTE oppstår, må behandlingen seponeres umiddelbart. Ryeqo er kontraindisert hos kvinner med tidligere eller nåværende venøs eller arteriell tromboembolisk sykdom (se pkt. 4.3).

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

Risiko for komplikasjoner ved venøs tromboembolisme hos kvinner som bruker et produkt med østrogen og gestagen kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere enn én risikofaktor til stede (se tabell 1 nedenfor).

**Tabell 1. Risikofaktorer for venøs tromboembolisme**

| Risikofaktor   | Kommentar  |
|--|--|
| Fedme (kroppsmasseindeks [BMI] > 30 kg/m <sup>2</sup> )  | Økt BMI gir vesentlig økt risiko.  |
| Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi eller store traumer   | I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av legemidlet (minst fire uker før eventuell elektiv kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før to uker etter fullstendig remobilisering. |
| Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme) hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder | Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke legemidlet tas.  |
| Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme  | Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom                          |
| Høy alder  | Spesielt eldre enn 35 år.  |

Økt risiko for tromboembolisme ved graviditet, og spesielt de første seks ukene av post-partum-perioden må vurderes (for informasjon om «Graviditet og amming» se pkt. 4.6).

#### *Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli)*

Ved symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere legen om at hun tar Ryeqo.

Symptomer på dyp venøs trombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerte eller ømhet i beinet som kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmek følelse i det aktuelle beinet; rød eller misfarget hud på beinet

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterk brystsmerte
- alvorlig lett hodepine eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme

Noen av disse symptomene (f.eks. «kortpustethet», «hoste») er ikke-spesifikke og kan mistolkes som vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

#### *Risiko for arteriell tromboembolisme*

Epidemiologiske studier har vist at bruk av produkter med østrogen/gestagen kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller for cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk attack, slag). Arteriell tromboembolisme-hendelser kan være dødelige.

Risiko for komplikasjoner ved arteriell tromboembolisme hos kvinner som bruker et produkt med østrogen og gestagen kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere enn én risikofaktor til stede (se tabell 2 nedenfor).

**Tabell 2. Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme**

| Risikofaktor  | Kommentar  |
|---|--|
| Høy alder   | Spesielt eldre enn 35 år.  |
| Røyking   | Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke legemidlet.  |
| Hypertensjon  |  |
| Fedme (kroppsmasseindeks [BMI] > 30 kg/m <sup>2</sup> )   | Økt BMI gir vesentlig økt risiko.  |
| Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme) hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder. | Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke legemidlet tas.  |
| Migrene   | Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene under bruk av legemidlet (som kan være prodromal for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering. |
| Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser  | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinanemi og systemisk lupus erythematosus.   |

*Symptomer på arteriell tromboembolisme*

Ved symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere legen om at hun tar Ryeqo.

Symptomer på cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall

Forbigående symptomer indikerer at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbenet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svekkelse, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag

Risiko for tap av benmasse

Hos noen kvinner behandlet med Ryeqo, som hadde normal benmineraltetthet (BMT) ved behandlingsstart, ble et tap av benmasse som varierte fra > 3-8 % rapportert.

Derfor anbefales det å utføre en DXA-skanning etter de første 52 ukene med behandling for å verifisere at pasienten ikke har en uønsket grad av tap av benmasse, som overstiger fordelene med behandling med Ryeqo.

Nytte og risiko ved bruk av Ryeqo hos pasienter med en historie med lav traumefraktur eller andre risikofaktorer for osteoporose eller tap av benmasse, herunder personer som tar medisiner som kan påvirke BMT, bør vurderes før behandlingsstart. Det anbefales å utføre en DXA-skanning før en igangsetter behandling med Ryeqo hos disse pasientene. Behandling med Ryeqo skal ikke innledes dersom risikoen forbundet med tap av benmasse overstiger den potensielle nytten av behandlingen.

### Levertumorer eller leversykdom

Ryeqo er kontraindisert hos kvinner med levertumorer, godartede eller ondartede; eller alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normaliserte (se pkt. 4.3). Hvis gulsott oppstår, må behandlingen seponeres.

I kliniske studier forekom asymptotiske forbigående forhøyninger av serum alaninaminotransferase (ALAT) minst 3 ganger den øvre grensen for referanseområdet hos < 1 % av deltakerne behandlet med Ryeqo. Akutte avvik i leverprøver kan nødvendiggjøre seponering av bruk av Ryeqo til leverprøvene blir normale.

### Nedsatt nyrefunksjon

Eksposeringen for relugolix er høyere hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2), men ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.2). Mengden relugolix fjernet ved hemodialyse er ukjent.

### Endring i menstruasjonsblødningsmønster

Pasienter skal informeres om at behandling med Ryeqo vanligvis fører til redusert blodtap under menstruasjon eller amenoré i løpet av de første 2 månedene av behandlingen.

Kvinner som fikk Ryeqo, hadde sannsynlighet for å ha amenoré (51,6 %) eller syklisk blødning (15,4 %), mens resten (31,9 %) hadde et uregelmessig blødningsmønster ved vurderingen i uke 24. Dessuten var det sannsynlig at 70,6 % av kvinnene som fikk Ryeqo, hadde amenoré ved vurderingen i uke 52.

Ved vedvarende kraftig blødning må pasienter varsle legen sin.

### Preventive egenskaper ved Ryeqo

Ryeqo gir adekvat prevensjon når det brukes i minst 1 måned (se pkt. 4.2). Kvinner i fertil alder må imidlertid informeres om at egglosning kommer tilbake kort tid etter avsluttet behandling. Alternativ prevensjon må derfor startes umiddelbart etter avsluttet behandling.

### Redusert evne til å gjenkjenne graviditet

Kvinner som tar Ryeqo, opplever ofte amenoré eller redusert mengde, intensitet eller varighet av menstruasjonsblødning.

Denne endringen i menstruasjonsblødningsmønsteret kan redusere evnen til å gjenkjenne forekomsten av en graviditet i tide. Utfør graviditetstest dersom det mistenkes graviditet, og seponer behandlingen dersom graviditet er bekreftet.

### Fremfall eller avstøtning av submukøst myom

Submukøse myomer er vanlig (15 % til 20 % av kvinner med myomer), og noen kan falle frem gjennom livmorbalsen eller bli avstøtt, noen ganger med forbigående forverring av blødning fra livmoren. Kvinner som har eller mistenkes for å ha submukøse myomer, skal informeres om muligheten for prolaps eller avstøtning av myomer når de behandles med Ryeqo, og de bør kontakte legen sin dersom alvorlig blødning oppstår igjen etter at blødningssymptomene har blitt bedre under behandlingen med Ryeqo.

## Depresjon

Kvinner med en historie med depresjon skal følges nøye. Ryeqo skal seponeres dersom depresjon vender tilbake i alvorlig grad. Det foreligger bare begrensede data på sammenhengen mellom Ryeqo eller andre legemidler som inneholder østradiol og gestagener og depresjonsdebut eller forverring av eksisterende depresjon. Kvinner skal rådes til å kontakte legen sin dersom de opplever humørsvingninger og depressive symptomer, inkludert kort tid etter igangsettelse av behandlingen.

## Hypertensjon

Selv om det har blitt rapportert om små økninger i blodtrykket hos kvinner som tar Ryeqo, er klinisk relevante økninger sjeldne. Dersom det imidlertid oppstår vedvarende klinisk signifikant hypertensjon under bruk av Ryeqo, bør hypertensjonen behandles, og nytten av fortsatt behandling bør vurderes. Dersom behandling med Ryeqo seponeres, kan bruken gjenopptas dersom normotensive verdier kan oppnås med antihypertensiv behandling.

## Galleblæresykdom

Tilstander som galleblæresykdom, kolelithiasis og kolecystitt er rapportert å forekomme eller forverres ved bruk av østrogen og gestagen, inkludert Ryeqo, men evidens for at det finnes en sammenheng med Ryeqo er ufullstendig.

## Laboratorietester

Bruk av østrogener og gestagener kan påvirke resultatene av visse laboratorietester, inkludert biokjemiske parametere på lever-, tyroidea-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (bærer-) proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametere på karbohydratmetabolisme og parametere på koagulasjon og fibrinolyse. Endringene forblir vanligvis innenfor normalområdet for laboratorieverdier.

## Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Anbefalinger med hensyn til interaksjoner med Ryeqo er basert på evalueringer av interaksjoner for de enkelte komponentene.

### Potensial for andre legemidler til å påvirke komponentene av Ryeqo

#### ***Relugolix***

##### *Orale P-glykoprotein- (P-gp) hemmere:*

Samtidig bruk av Ryeqo og orale P-gp-hemmere anbefales ikke. Relugolix er et substrat for P-gp (se pkt. 5.2), og i en interaksjonsstudie med erytromycin, en P-gp- og moderat cytokrom P450 (CYP) 3A4-hemmer, ble både arealet under kurven (AUC) og maksimal konsentrasjon ( $C_{max}$ ) av relugolix økt med 6,2 ganger. Samtidig bruk av P-gp-hemmere kan øke eksponeringen for relugolix, inkludert visse legemidler mot infeksjon (f.eks. erytromycin, klaritromycin, gentamicin, tetracyklin), soppdrepende legemidler (ketokonazol, itrakonazol), antihypertensiva (f.eks. karvedilol, verapamil), antiarytmiske legemidler (f.eks. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin), antianginale legemidler (f.eks. ranolazin), cyklosporin, humant immunsviktvirus- (hiv) eller hepatitt C-virus- (HCV) proteasehemmere (f.eks. ritonavir, telaprevir). Hvis samtidig bruk med orale P-gp-hemmere én eller to ganger daglig ikke kan unngås (f.eks. azitromycin), ta Ryeqo først og sørg for at det går minst 6 timer før doseringen med P-gp-hemmeren og overvåk pasientene hyppigere for bivirkninger.



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

Samtidig administrering av Ryeqo med sterke CYP3A4- og/eller P-gp-induktorer anbefales ikke. I en klinisk interaksjonsstudie med rifampicin, en sterk CYP3A4- og P-gp-induktor, ble  $C_{max}$  og AUC for relugolix redusert med henholdsvis 23 % og 55 %. Legemidler som forårsaker sterk CYP3A4- og/eller P-gp-induksjon, slik som antikonvulsiva (f.eks. karbamazepin, topiramat, fenytoin, fenobarbital, primidon, okskarbazepin, felbamat), legemidler mot infeksjon (f.eks. rifampicin, rifabutin, griseofulvin), johannesurt (*Hypericum perforatum*), bosentan- og hiv- eller HCV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, boceprevir, telaprevir) og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (f.eks. efavirenz), kan redusere plasmakonsentrasjonen av relugolix og kan gi en reduksjon i terapeutiske effekter.

#### *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av relugolix med sterke CYP3A4-hemmere uten P-gp-hemming (vorikonazol) økte ikke eksponeringen for relugolix på en klinisk signifikant måte. I en klinisk interaksjonsstudie endret dessuten ikke samtidig administrering av atorvastatin, en svak CYP3A4-enzymhemmer, eksponeringen for relugolix på en klinisk signifikant måte.

#### **Østradiol og noretisteronacetat**

##### *CYP3A4-hemmere:*

Legemidler som hemmer aktiviteten til hepatiske legemiddelmetaboliserende enzymer, f.eks. ketokonazol, kan øke sirkulasjonskonsentrasjonen av østrogen- og noretisteronkomponentene i Ryeqo.

##### *CYP-enzyminduktorer:*

Metabolismen av østrogener og gestagener kan økes ved samtidig bruk av stoffer som er kjent for å indusere legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450-enzym, slik som antikonvulsiva (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og legemidler mot infeksjon (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Selv om de er kjent som sterke hemmere er ritonavir, telaprevir og nelfinavir også induktorer og kan redusere eksponeringen for østrogener og gestagener.

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), kan indusere metabolismen av østrogener og gestagener. Klinisk kan en økning i østrogenmetabolismen føre til redusert effektivitet når det gjelder beskyttelse mot bentap. Derfor anbefales ikke samtidig bruk av leverenzyminduktorer med Ryeqo over en lengre periode.

#### Potensial for komponentene av Ryeqo til å påvirke andre legemidler

##### *Relugolix:*

Relugolix er en svak induktor av CYP3A4. Etter samtidig administrering med daglige doser på 40 mg relugolix ble AUC og  $C_{max}$  for midazolam, et sensitivt CYP3A4-substrat, redusert med henholdsvis 18 % og 26 %. Basert på den kliniske studien med midazolam blir det imidlertid ikke forventet klinisk signifikante effekter av relugolix på andre CYP3A4-substrater.

Relugolix er en hemmer av brystkrefresistensprotein (BCRP) *in vitro*, og derfor ble det utført en interaksjonsstudie med rosuvastatin, et BCRP- og organisk anion-transporterende polypeptid 1B1- (OATP1B1) substrat. Etter samtidig administrering med daglige doser på 40 mg relugolix ble AUC og  $C_{max}$  for rosuvastatin redusert med henholdsvis 13 % og 23 %. Effektene anses ikke som klinisk signifikante, og derfor anbefales ingen dosejusteringer av rosuvastatin ved samtidig bruk. Kliniske effekter av Ryeqo på andre BCRP-substrater har ikke blitt evaluert, og relevansen for andre BCRP-substrater er ukjent.

Relugolix kan forårsake metning av intestinal P-gp ved 40 mg-dosen, da relugolix viser mer enn doseproporsjonal farmakokinetikk over doseområdet på 10-120 mg, noe som kan føre til økt absorpsjon av samtidig administrerte medisiner som er sensitive substrater for P-gp. Ingen kliniske interaksjonsstudier har blitt utført med P-gp-substrater som dabigatraneteksilat eller feksofenadin. Derfor anbefales ikke administrering med sensitive P-gp-substrater.

#### *Østradiol og noretisteronacetat:*

Legemidler med østrogen og gestagen kan påvirke metabolismen til visse andre aktive substanser. Dermed kan plasmakonsentrasjoner enten øke (f.eks. cyklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin) ved bruk av Ryeqo. Dosejustering av disse legemidlene kan være nødvendig.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder

Ryeqo hemmer eggøsning hos kvinner som tar den anbefalte dosen, og gir adekvat prevensjon. Det anbefales å bruke en ikke-hormonell prevensjonsmetode i 1 måned etter behandlingsstart og i 7 dager etter 2 eller flere glemte etterfølgende doser. Samtidig bruk av hormonelle prevensjonsmidler er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder må informeres om at eggøsning kan komme tilbake kort tid etter seponering av Ryeqo. En samtale med pasienten om passende prevensjonsmetoder må derfor finne sted før behandlingen avsluttes, og alternativ prevensjon må startes umiddelbart etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

#### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av relugolix hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist at eksponering for relugolix tidlig i svangerskapet kan øke risikoen for tidlig graviditetstap (se pkt. 5.3). Basert på de farmakologiske effektene kan en negativ effekt på graviditet ikke utelukkes.

Ryeqo er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Behandlingen skal seponeres dersom graviditet oppstår.

Det ser ut til å være liten eller ingen økt risiko for skadelige virkninger hos barn født av kvinner som utilsiktet har brukt østrogen og gestagen som et oralt prevensjonsmiddel tidlig i svangerskapet. Den økte risikoen for VTE under post partum-perioden må vurderes når Ryeqo gjenopptas (se pkt. 4.4).

#### Amming

Resultater fra ikke-kliniske studier antyder at relugolix skilles ut i morsmelk hos rotter (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen data om tilstedeværelse av relugolix eller dets metabolitter i morsmelk hos mennesker eller dets effekt på spedbarn som ammes. Påviselige mengder østrogen og gestagen har blitt identifisert i morsmelken til kvinner som får østrogen pluss gestagen-behandling. En effekt på nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming er kontraindisert under bruk av Ryeqo (se pkt. 4.3) og i 2 uker etter seponering av Ryeqo.

#### Fertilitet

Ryeqo hemmer eggøsning og forårsaker ofte amenoré. Eggøsning og menstruasjonsblødning vil komme tilbake kort tid etter avsluttet behandling (se pkt. 5.1).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ryeqo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene var hetetokter (8,3 %) og blødning fra livmoren (4,7 %).

### Bivirkningstabell

Bivirkningene oppført i tabell 3 er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensintervaller angis som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 3. Bivirkninger**

|   |  |
|---|--|
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                      |  |
| Vanlige   | Irritabilitet  |
| <b>Karsykdommer</b>                               |  |
| Vanlige   | Hetetokter   |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                |  |
| Vanlige   | Dyspepsi   |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                 |  |
| Vanlige   | Alopeci<br>Hyperhidrose<br>Svetteing om natten                 |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b> |  |
| Vanlige   | Blødning fra livmoren*<br>Cyster i brystene<br>Redusert libido |
| Mindre vanlige                                    | Avstøtning av myom   |

\*inkluderer menoragi og metroragi

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Enkelt doser av relugolix opptil 360 mg (9 ganger anbefalt klinisk dose på 40 mg) har blitt administrert til friske menn og kvinner og ble generelt godt tolerert.

Overdoser på opptil 2 ganger anbefalt dose har blitt rapportert under den kliniske utviklingen av relugolix i kombinasjon med østradiol og noretisteronacetat uten rapporter om bivirkninger. Støttebehandling anbefales dersom en overdose oppstår. Mengden relugolix, østradiol eller noretisteronacetat fjernet ved hemodialyse er ukjent.

Alvorlige negative virkninger har ikke blitt rapportert etter akutt inntak av store doser østrogenholdige legemidler av små barn. Overdosering av østradiol og noretisteronacetat kan forårsake kvalme og oppkast, og bortfallsblødning kan oppstå hos kvinner.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger, antigonadotropinfrisettende hormoner, ATC-kode: H01CC54

#### Virkningsmekanisme

Relugolix er en ikke-peptid GnRH-reseptorantagonist som binder seg til og hemmer GnRH-reseptorer i fremre del av hypofysen. Hos mennesker fører hemming av GnRH-reseptor til en doseavhengig reduksjon i frigjøringen av luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) fra fremre del av hypofysen. Som et resultat av dette reduseres sirkulerende konsentrasjoner av LH og FSH. Reduksjonen i FSH-konsentrasjoner forhindrer follikulær vekst og utvikling, og reduserer dermed produksjonen av østrogen. Forhindring av en kraftig økning i LH hemmer eggøsning og utvikling av corpus luteum, noe som utelukker produksjonen av progesteron. Ryeqo gir derfor adekvat prevensjon når det brukes i minst 1 måned (se pkt. 4.2).

Østradiol er det samme som det endogent produserte hormonet og er en potent agonist til de nukleære østrogenreseptor (ER)-undertyper. Eksogent administrert østradiol lindrer symptomer knyttet til en hypoøstrogen tilstand, som vasomotoriske symptomer og tap av benmineralitet.

Noretisteronacetat er et syntetisk gestagen. Ettersom østrogener fremmer vekst av endometriet, øker uhindrede østrogener risikoen for endometriehyperplasi og kreft. Tilsetningen av et gestagen reduserer den østrogeninduserte risikoen for endometriehyperplasi hos ikke-hysterektomerte kvinner.

#### Farmakodynamiske effekter

##### *Effekter på hormoner fra hypofyse og ovarier*

Etter administrering av relugolix observeres raske, doseavhengige reduksjoner i sirkulerende konsentrasjoner av LH, FSH og østradiol. Nesten maksimal reduksjon i østradiolkonsentrasjonene merkes med en dose på 40 mg innenfor postmenopausalområdet. På tvers av kliniske studier ble gjennomsnittlige østradiolkonsentrasjoner konsekvent opprettholdt minst 10 pg/ml høyere med Ryeqo, sammenlignet med relugolix alene. I fase 3-studiene med Ryeqo var median predose-østradiolkonsentrasjoner etter 24 uker omtrent 33 pg/ml, noe som tilsvarer østradiolkonsentrasjoner assosiert med den tidlige follikulære fasen av menstruasjonssyklusen. Progesteronnivåene ble opprettholdt ved < 3,0 ng/ml med Ryeqo.

##### *Effekter på eggøsningsfunksjonen*

I en enkelt kohortstudie med friske premenopausale kvinner undertrykket administrering av Ryeqo én gang daglig i 84 dager follikulær vekst vesentlig gjennom hele behandlingsperioden på 84 dager (gjennomsnittlig dominerende follikkelstørrelse på ca. 6 mm), og eggøsning ble hemmet hos 100 % av kvinnene, som vurdert med Hoogland-Skouby-skalaen. Etter avsluttet behandling fikk alle kvinnene som ble vurdert (66 av 67) eggøsning tilbake innen 43 dager (gjennomsnitt 23,5 dager).

##### *Effekt og sikkerhet over 24 uker*

Effekten og sikkerheten til Ryeqo én gang daglig ble vurdert i to 24-ukers, multinasjonale, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte replikat-studier hos pasienter i alderen 18-50 år med kraftig menstruasjonsblødning assosiert med myomer. Pasientene var pålagt å ha myomer bekreftet ved ultralyd og blodtap under menstruasjon (MBL) på  $\geq$  80 ml, som vurdert ved den alkaliske hematin-metoden.

Begge studiene hadde 3 behandlingsgrener: Kvinner ble randomisert til å motta relugolix 40 mg + østradiol 1 mg og noretisteronacetat 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) i 24 uker, eller placebo i 24 uker, eller relugolix 40 mg i 12 uker etterfulgt av relugolix 40 mg administrert samtidig med E2/NETA i 12 uker. Medianalderen for kvinnene var 42 år, og gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Omtrent 49,4 % av kvinnene var svarte, 44,7 % var hvite og 5,9 % var av andre etniske raser.

#### Reduksjon i kraftig menstruasjonsblødning

I begge studiene ble det sett en statistisk signifikant høyere prosentandel respondenter, definert som MBL-volum på < 80 ml og minst 50 % reduksjon fra baseline i MBL-volum, til fordel for kvinner behandlet med Ryeqo sammenlignet med placebo (tabell 4). Reduksjoner i MBL-volum ble sett så tidlig som ved den første vurderingen (uke 4). Resultatene for andre sekundære endepunkter relatert til blødning er som vist i tabell 4. Alle viktige sekundære endepunkter var alfakontrollerte.

**Tabell 4. Resultater av primære og utvalgte sekundære effektvurderinger i studie 1 og studie 2**

|  | Studie 1           |                      | Studie 2           |                      |
|--|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|  | Ryeqo<br>(N = 128) | Placebo<br>(N = 127) | Ryeqo<br>(N = 125) | Placebo<br>(N = 129) |
| Antall (%) respondenter <sup>a,b</sup>                                       | 94 (73,4 %)        | 24 (18,9 %)          | 89 (71,2 %)        | 19 (14,7 %)          |
| Antall (%) pasienter med MBL < 80 ml   | 97 (75,8 %)        | 34 (26,8 %)          | 97 (73,6 %)        | 25 (19,4 %)          |
| Antall (%) pasienter med ≥ 50 % reduksjon i MBL-volum                        | 101 (78,9 %)       | 28 (22,1 %)          | 96 (76,8 %)        | 28 (21,7 %)          |
| Antall (%) pasienter med amenoré <sup>b,c</sup>                              | 67 (52,3 %)        | 7 (5,5 %)            | 63 (50,4 %)        | 4 (3,1 %)            |
| Antall (%) pasienter med > 2 g/dl forbedring i hemoglobinnivåer <sup>d</sup> | 15 (50,0 %)        | 5 (21,7 %)           | 19 (61,3 %)        | 2 (5,4 %)            |
| Antall (%) pasienter som oppnådde NRS ≤ 1 <sup>b,e</sup>                     | 25 (43,1 %)        | 7 (10,1 %)           | 32 (47,1 %)        | 14 (17,1 %)          |
| Prosentvis endring i primært myom i livmoren                                 | -12,4 (5,62)       | -0,3 (5,40)          | -17,4 (5,93)       | -7,4 (5,92)          |
| Prosentvis endring i livmorvolum   | -12,9 (3,08)       | 2,2 (3,01)           | -13,8 (3,39)       | -1,5 (3,37)          |

<sup>a</sup> En respondent er definert som en kvinne som oppnådde både et MBL-volum på < 80 ml og minst 50 % reduksjon fra baseline i MBL-volum de siste 35 dagene av behandlingen.

<sup>b</sup> p-verdi < 0,0001 er sammenligning av Ryeqo med placebo stratifisert etter baseline MBL-volum (< 225 ml, ≥ 225 ml) og geografisk region (Nord-Amerika, resten av verden).

<sup>c</sup> Amenoré er definert som rapportert amenoré, sporblødning eller ubetydelig blødning (MBL < 5 ml) med støtte for eDiary-overholdelse ved 2 påfølgende besøk.

<sup>d</sup> Hos pasienter med et hemoglobinnivå ved baseline ≤ 10,5 g/dl

<sup>e</sup> Hos pasienter med moderate eller sterke smerter ved baseline

Forkortelser: E2 = østradiol; MBL = blodtap under menstruasjon; NETA = noretisteronacetat; NRS = numerisk vurderingsskala; UFSQoL = symptomer på uterine fibroider og livskvalitet

#### Målinger av benmineraltetthet (BMT) over 104 uker

Effekten av Ryeqo på BMT ble evaluert med DXA hver 12. uke. I alt 477 kvinner som fullførte de 24 uker lange pivotale studiene (studie 1 og 2), ble registrert i en 28-ukers åpen, enkel forlengelsesstudie (studie 3), der alle kvinnene fikk Ryeqo. I alt 228 kvinner som fullførte forlengelsesstudien ble registrert i en ytterligere 52-ukers studie (randomisert avvenningsstudie), der de ble randomisert på nytt til å få enten Ryeqo eller placebo (se tabell 5).

**Tabell 5. Målinger av benmineraltetthet (BMT) over 104 uker**

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

Forkortelser: LS-gjennomsnitt = minste kvadraters gjennomsnitt; E2 = østradiol; NETA = noretisteronacetat

<sup>a</sup> % endring fra baseline

<sup>b</sup> % endring fra evaluering ved uke 52

I Ryeqo-gruppen var prosentvise endringer i LS-gjennomsnitt fra baseline i BMT til uke 36 og uke 52 ved korsryggen henholdsvis -0,73 % og -0,80 %. Mens den øvre grensen for 95 % KI for uke 52 var under 0, ble den gjennomsnittlige endringen fra baseline ikke ansett som klinisk signifikant, da den nedre grensen forble større enn -2,2 % (terskelen som anses som klinisk signifikant). Placebogruppen som fikk Ryeqo etter 24 ukers placebobehandling viste tilsvarende prosentvis endring i BMT fra baseline ved korsryggen. I løpet av den randomiserte avvenningsstudien var den prosentvise endringen i LS-gjennomsnitt fra evaluering ved uke 52 0,81 % i Ryeqo-gruppen, mens for pasientene som fullførte 104 uker med behandling med Ryeqo, var den prosentvise endringen i LS-gjennomsnitt fra baseline 0,04 % (n = 32).

*Målinger av BMT over 12 uker hos kvinner som ble behandlet med relugolix som monoterapi*

Hos kvinner som ble behandlet med relugolix som monoterapi i 12 uker, i studie 1 og 2, ble BMT i korsryggen redusert med henholdsvis -2,0 % og -1,92 % fra baseline. Forskjellen i prosentvis endring i BMT mellom kvinner behandlet med Ryeqo og relugolix som monoterapi i uke 12, var statistisk

signifikant og demonstrerte effektiviteten av å bruke relugolix i kombinasjon med E2/NETA (Ryeqo) for å redusere bentap.

For å sammenligne effekten av Ryeqo på prosentvis endring i BMT over 52 ukers behandling ble det utført en observasjonsstudie av ubehandlede aldersmatchede kvinner med myomer for å karakterisere BMT i lengderetningen hos premenopausale kvinner i alderen 18-50 år (forløpsstudie). De prosentvise endringene i BMT med Ryeqo i opptil 52 uker med behandling, er samsvarende med dem som ble observert i denne aldersmatchende kohorten med premenopausale kvinner med myomer.

Gjennomsnittlige prosentvise endringer i BMT over 52 uker indikerte en liten økning i BMT hos aldersgruppene 35 år og eldre, noe som bare var litt lavere hos kvinner som fikk Ryeqo, sammenlignet med kvinner i denne aldersgruppen i forløpsstudien.

#### *Virksomheter på endometrium*

En undergruppe av kvinner gjennomgikk endometriebiopsi ved baseline og i uke 24 og i uke 52. Ingen tilfeller av endometriehyperplasi ble identifisert.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ryeqo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av leiomyom i livmor (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parameterne til relugolix, østradiol (E2), totaløstron (E1) og noretisteron (NET) etter oral administrering av en enkelt Ryeqo-tablett til friske postmenopausale kvinner under fastende forhold er oppsummert i tabell 6.

**Tabell 6. Farmakokinetiske parametere for relugolix, østradiol, totaløstron og noretisteron ved enkeltdose hos postmenopausale kvinner**

|  | <b>Relugolix</b>     | <b>Østradiol (E2)</b> | <b>Ukonjugert østron (E1)</b> | <b>Noretisteron (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<br>(0,25; 5,00) | 7,00<br>(0,25; 24,00) | 6,00<br>(2,00; 12,00)         | 1,01<br>(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 konsentrasjon-tid fra tid 0 ekstrapolert til uendelig;

C<sub>max</sub> = maksimum observert konsentrasjon; E1 = østron; E2 = østradiol; NET = noretisteron; T<sub>max</sub> = tid til maksimum observert konsentrasjon; t<sub>1/2</sub> = halveringstid

Merk: Baselinejusterte farmakokinetiske parametere for østradiol og ukonjugert E1 presenteres i denne tabellen. Aritmetiske gjennomsnitt og standardavvik vises, med unntak av t<sub>max</sub>, der median og verdiområde (minimum, maksimum) vises. AUC<sub>0-∞</sub> oppgis i ng\*t/ml for relugolix og NET og i pg\*t/ml for ukonjugert E2 og ukonjugert E1. C<sub>max</sub> oppgis i ng/ml for relugolix og NET og i pg/ml for ukonjugert E2 og ukonjugert E1.

De farmakokinetiske parameterne for relugolix, østradiol (E2), totaløstron (E1) og noretisteron (NET) ved steady-state etter administrering av Ryeqo én gang daglig i 6 uker til friske premenopausale kvinner er oppsummert i tabell 7.

**Tabell 7. Farmakokinetiske parametere for relugolix, østradiol, totaløstron og noretisteron ved flerdose hos premenopausale kvinner**

|  | <b>Relugolix</b> | <b>Østradiol (E2)</b> | <b>Ukonjugert østron (E1)</b> | <b>Noretisteron (NET)</b> |
|--|------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|
| AUC <sub>0-24</sub><br>(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 konsentrasjon-tid under et doseintervall (24); C<sub>max</sub> = maksimum observert konsentrasjon; E1 = østron; E2 = østradiol; NET = noretisteron; T<sub>max</sub> = tid til maksimum observert konsentrasjon.

Merk: Aritmetiske gjennomsnitt og standardavvik vises, med unntak av t<sub>max</sub>, der median og verdiområde (minimum, maksimum) vises. AUC<sub>0-24</sub> oppgis i ng\*t/ml for relugolix og NET og i pg\*t/ml for ukonjugert E2 og ukonjugert E1. C<sub>max</sub> oppgis i ng/ml for relugolix og NET og i pg/ml for ukonjugert E2 og ukonjugert E1. Effektiv halveringstid for relugolix er estimert fra akkumulasjonsratio basert på AUC-verdier etter flerdoseadministrasjon av relugolix på 40 mg.

### Absorpsjon

Absorpsjonen av relugolix etter oral administrering medieres primært av effluks-transportøren P-gp, som relugolix er et substrat for. Etter oral administrering absorberes relugolix raskt og når en innledende topp 0,25 timer etter dosering, etterfulgt av en eller flere påfølgende absorpsjonstopper gjennom opptil 12 timer etter dosering. Den absolutte biotilgjengeligheten av relugolix er 11,6 %. Etter administrering av Ryeqo sammen med et fett- og kaloririkt måltid ble AUC<sub>0-∞</sub> og C<sub>max</sub> for relugolix redusert med henholdsvis 38 % og 55 %, sammenlignet med fastende tilstand.

Etter oral administrering av en enkeltdose Ryeqo i fastende tilstand økte konsentrasjonen av ukonjugert østradiol langsomt med gjennomsnittlige konsentrasjoner som nådde toppkonsentrasjoner 8 timer etter dosering. Etter administrering av Ryeqo etter inntak av et fett- og kaloririkt måltid ble det ikke observert noen klinisk signifikante effekter av mat på eksponering for østradiol eller østrogene metabolitter.

Etter oral administrering gjennomgår noretisteronacetat rask biotransformasjon i tarmen og leveren til noretisteron (NET). Etter oral administrering av en enkeltdose Ryeqo i fastende tilstand var NET-konsentrasjonene i utgangspunktet kvantifiserbare 0,5 timer etter dosering og økte deretter raskt med gjennomsnittlige konsentrasjoner som nådde toppkonsentrasjoner innen 1 time.

### *Effekter av mat*

Administrering sammen med mat reduserte AUC og C<sub>max</sub> for relugolix med henholdsvis 38 % og 55 % i forhold til fastende tilstander. Reduksjonen i eksponering for relugolix er imidlertid ikke vurdert som klinisk signifikant. Ingen klinisk signifikante effekter av mat på eksponering for østradiol, østrogene metabolitter eller noretisteron ble observert.

### Distribusjon

Relugolix er 68 % til 71 % bundet til humane plasmaproteiner, med et gjennomsnittlig forhold mellom fullblod og plasma på 0,78. Østradiol og noretisteron som sirkulerer i blodet binder seg i tilsvarende grad til kjønnshormonbindende globulin (SHBG; 36 % til 37 %) og til albumin (61 %), mens bare ca. 1-2 % er ubundet. Verdien for tilsynelatende distribusjonsvolum (V<sub>z</sub>) på 19 x 10<sup>3</sup> L avledet fra studien av absolutt biotilgjengelighet etter intravenøs administrering, indikerer at relugolix blir distribuert bredt til vev. Distribusjonen av eksogent og endogent østradiol er omtrent lik. Østrogene blir bredt distribuert i kroppen og finnes generelt i høyere konsentrasjoner i kjønnshormonmålorganer.



## Biotransformasjon

*In vitro*-studier antyder at de primære CYP-enzymene som bidrar til den samlede oksidative metabolismen i leveren av relugolix, var CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) med de oksidative metabolittene, metabolitt-A og metabolitt-B, dannet av henholdsvis CYP3A4/5 og CYP2C8.

Metabolismen av eksogent og endogent østradiol er omtrent lik. Metabolismen av østradiol forekommer hovedsakelig i leveren og tarmen, men også i målorganene, og involverer dannelsen av mindre aktive eller inaktive metabolitter, inkludert østron, katekoløstrogen og flere østrogensulfater og glukoronider. Østrogen skilles ut med gallen, hydrolyseres og reabsorberes (enterohepatisk sirkulasjon), og elimineres hovedsakelig i urinen i biologisk inaktiv form. Oksidasjon av østron og østradiol involverer cytokrom P450-enzym, hovedsakelig CYP1A2, CYP1A2 (ekstrahepatisk), CYP3A4, CYP3A5 og CYP1B1 og CYP2C9.

De viktigste metabolittene av noretisteron er isomere av 5-alfa-dihydronoretisteron og tetrahydronoretisteron, som hovedsakelig utskilles i urinen som sulfat- eller glukoronidkonjugater.

## Eliminasjon

Når det er absorbert, elimineres omtrent 20 % av relugolix som uendret aktiv substans i urinen, og 80 % elimineres gjennom metabolisme ved flere mindre metabolske veier og/eller gallesekresjon av uendret aktiv substans. Omtrent 38 % av den administrerte dosen skilles ut som metabolitter (unntatt metabolitt-C) i avføring og urin. Metabolitt-C, som dannes av tarmflora, er den primære metabolitten i avføring (51 %) og reflekterer videre ikke-absorbert aktivt stoff.

Gjennomsnittlig halveringstid for terminalfase-eliminering ( $t_{1/2}$ ) for relugolix, østradiol og noretisteron etter en enkeltdoseadministrering av Ryeqo-tabletten er henholdsvis 61,5 timer, 16,6 timer og 10,9 timer. Steady-state for relugolix oppnås etter 12 til 13 dager med administrering én gang daglig. Graden av akkumulering av relugolix ved administrering én gang daglig er omtrent to ganger, noe som reflekterer en effektiv halveringstid på ca. 25 timer og støtter administrering av relugolix én gang daglig.

Akkumuleringen for E2 og NET ved administrering én gang daglig er rapportert å være 33 % til 47 %, men når det administreres sammen med relugolix, en svak induktor av intestinal (pre-systemisk) CYP3A-mediert metabolisme, forventes det at akkumuleringen for E2 vil være omtrent lik eller litt lavere.

## Linearitet/ikke-linearitet

Relugolix er assosiert med større enn proporsjonal økning i eksponering med hensyn til dose, innenfor doseområdet fra 1 til 80 mg, som er mest uttalt ved doser som overstiger 20 mg, og antas å være relatert til metning av intestinal P-gp, noe som resulterer i en økning i oral biotilgjengelighet. Farmakokinetikken til relugolix ved 40 mg relugolix én gang daglig er uavhengig av tid.

## Spesielle populasjoner

De farmakokinetiske parameterne for enkeltdose var ikke forskjellige mellom japanske og kaukasiske friske personer, noe som indikerer fravær av etnisk følsomhet i farmakokinetikken til relugolix. Farmakokinetisk populasjonsanalyse antyder at det ikke er noen klinisk signifikante forskjeller i eksponering for relugolix basert på alder, rase eller etnisitet, vekt eller BMI. Ettersom både østradiol og noretisteronacetat er velkjente komponenter i hormonelle kombinasjonsprodukter, ble det ikke utført studier i spesielle populasjoner.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Etter administrering av en enkeltdose relugolix på 40 mg til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, økte eksponerings-AUC<sub>0-∞</sub> og C<sub>max</sub> for relugolix henholdsvis 1,5 og 1,1 ganger, sammenlignet med friske kontrollpersoner med normal nyrefunksjon. Etter administrering av en enkeltdose relugolix på 40 mg til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, økte både eksponerings-AUC<sub>0-∞</sub> og C<sub>max</sub> for relugolix 1,5 ganger, sammenlignet med friske kontrollpersoner med normal nyrefunksjon. Lett nedsatt nyrefunksjon var ikke et signifikant kovariat for noen av de farmakokinetiske parameterne til relugolix i en populasjonsfarmakokinetisk modell. Selv om det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4), er ingen dosejustering av Ryeqo nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Effekten av terminal nyresykdom med eller uten hemodialyse på farmakokinetikken til østradiol, noretisteron og relugolix, komponentene i Ryeqo, hos premenopausale kvinner har ikke blitt evaluert. Mengden relugolix, østradiol eller noretisteronacetat fjernet ved hemodialyse er ukjent.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ryeqo skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Ingen dosejustering av Ryeqo er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Etter administrering av en enkeltdose relugolix på 40 mg til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, ble AUC<sub>0-∞</sub> og C<sub>max</sub> for relugolix redusert med henholdsvis 31 % og 24 %, sammenlignet med friske kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Etter administrering av en enkeltdose relugolix på 40 mg til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, ble AUC<sub>0-∞</sub> og C<sub>max</sub> for relugolix henholdsvis redusert med 5 % og økt 1,2 ganger, sammenlignet med friske kontrollpersoner med normal leverfunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske studier har ikke blitt gjennomført med relugolix i kombinasjon med østradiol og noretisteronacetat. Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

### Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Hos gravide kaniner som ble oralt dosert med relugolix i løpet av organogenesen, ble det observert spontan abort og totalt kulltap ved eksponeringsnivåer (AUC) som var sammenlignbare med de som ble oppnådd ved den anbefalte humane dosen på 40 mg/dag. Ingen effekter på embryoføtal utvikling ble observert hos rotter. Relugolix interagerer imidlertid ikke signifikant med GnRH-reseptorer hos denne arten.

Hos forsøksdyr viste østradiol eller østradiolvalerat en dødelig effekt på embryo allerede ved relativt lave doser. Misdannelser i urogenitalkanalen og feminisering av mannlige fostre ble observert.

Noretisteron forårsaket, i likhet med andre gestagener, virilisering av kvinnelige fostre hos rotter og aper. Etter høye doser noretisteron ble dødelige effekter på embryo observert.

### Amming

Hos ammende rotter som fikk en enkelt oral dose på 30 mg/kg radiomerket relugolix på dag 14 post-partum, var relugolix og/eller dets metabolitter til stede i melk i konsentrasjoner opptil 10 ganger høyere enn i plasma 2 timer etter dosering og avtok til lave nivåer innen 48 timer etter dosering. Størstedelen av relugolix-avledet radioaktivitet i melk besto av uendret relugolix.

### Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA) har vist at relugoliks kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (se pkt. 6.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Laktosemonohydrat  
Mannitol (E421)  
Natriumstivelsesglykolat  
Hydroksipropylcellulose (E463)  
Magnesiumstearat (E572)  
Hypromellose type 2910 (E464)  
Titandioksid (E171)  
Triacetin (E1518)  
Gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ryeqo-tabletter er pakket i flasker av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med tørkemiddel og lukket med et induksjonsforseglet, barnesikkert skrulokk av polypropylen. Hver flaske inneholder 28 tabletter.

Pakningsstørrelser:

Én flaske (28 tabletter)

Tre flasker (84 tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.juli 2021

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTEREMBALLASJE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmdrasjerte tabletter  
relugolix/østradiol/noretisteronacetat

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg relugolix, 1 mg østradiol (som hemihydrat) og 0,5 mg noretisteronacetat.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte

28 filmdrasjerte tabletter  
3 × 28 filmdrasjerte tabletter

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

**Tørkemiddelet må ikke svelges.**

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ryeqo

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmdrasjerte tabletter  
relugolix/østradiol/noretisteronacetat

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

28 tabletter

**6. ANNET**

Inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**Tørkemiddelet må ikke svelges.**

Gedeon Richter Plc.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmdrasjerte tabletter relugolix/østradiol/noretisteronacetat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.**

**Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ryeqo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ryeqo
3. Hvordan du bruker Ryeqo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ryeqo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Ryeqo er og hva det brukes mot

Ryeqo inneholder virkestoffene relugolix, østradiol og noretisteronacetat. Det brukes for å behandle moderate til alvorlige symptomer på myomer (ofte kjent som livmorknuter), som er godartede svulster i livmoren. Ryeqo brukes hos voksne kvinner (over 18 år) før de når menopausen.

Hos noen kvinner kan myomer forårsake kraftig menstruasjonsblødning («mens») og bekkenmerter (smerter nedenfor navlen). Ryeqo brukes til behandling av myomer for å stanse eller redusere blødningen og for å redusere bekkenmerter og -ubehag knyttet til myomer.

Dette legemidlet inneholder relugolix, som blokkerer visse reseptorer i hjernen, og dette reduserer produksjonen av hormoner, noe som i sin tur stimulerer eggstokkene til å produsere østradiol og progesteron. Når de er blokkert, reduseres nivåene av østrogen og progesteron som sirkulerer rundt i kroppen. Dette legemidlet inneholder også to typer kvinnelige hormoner: østradiol, som tilhører en gruppe legemidler kalt østrogener, og noretisteron, som tilhører en gruppe legemidler kalt gestagener. Inkluderingen av disse hormonene i Ryeqo opprettholder en hormonell tilstand som ligner på begynnelsen av menstruasjonszyklusen og dermed lindrer symptomene dine, samtidig som det bidrar til å beskytte styrken på knoklene dine.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Ryeqo

##### Bruk ikke Ryeqo

Bruk ikke Ryeqo hvis noen av tilstandene angitt nedenfor gjelder deg.

Dersom du har noen av tilstandene angitt nedenfor, skal du informere legen din:

- dersom du er **allergisk** overfor relugolix, østradiol og noretisteronacetat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har eller har hatt **blodpropp i en vene** i beina (dyp venetrombose), lungene (lungeemboli), hjertet (hjerteinfarkt), hjernen (slag) eller andre deler av kroppen.

- dersom du har eller nylig har hatt en sykdom som er forårsaket av blodpropper i arteriene, som f.eks. **hjerteinfarkt, slag** eller **angina**.
- dersom du har **blodkoagulasjonssykdom** (som protein C-, protein S- eller antitrombin-III-mangel eller faktor V Leiden).
- dersom du har **osteoporose**.
- dersom du lider av **hodepine** med fokale nevrologiske symptomer som lammelse eller tap av muskelkontroll, eller **migrene** med synsforstyrrelse.
- dersom du har **kreft** som kan forverres ved eksponering for kvinnelige kjønnshormoner, som f.eks. **brystkreft eller kreft i kjønnsorganene**.
- dersom du har eller har hatt **levertumorer**.
- dersom du har eller har hatt en **leversykdom** og **leverfunksjonstestene** ikke har gått tilbake til det normale.
- dersom du er **gravid** eller tror du **kan være gravid**, eller hvis du **ammer**.
- dersom du opplever **blødninger fra kjønnsorganene** med ukjent årsak.
- dersom du tar **hormonell prevensjon** (for eksempel p-piller) og ikke ønsker å slutte med det.

Hvis noen av de ovennevnte tilstandene dukker opp for første gang mens du tar Ryeqo, må du avslutte behandlingen med en gang og kontakte legen din umiddelbart.

Hvis du er usikker på noen av de ovennevnte punktene, må du snakke med legen din før du tar Ryeqo.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Ryeqo.

Du bør vite at de fleste kvinner har redusert eller ingen menstruasjonsblødning under behandlingen og i noen uker etterpå.

Legen vil diskutere den medisinske historien din og familiehistorien din med deg. Legen vil også måtte sjekke blodtrykket ditt og bekrefte at du ikke er gravid. Det kan også være at du må gjennom en fysisk undersøkelse og tilleggskontroller, som f.eks. brystundersøkelse og en skanning for å måle hvor sterke knoklene dine er, som vil være spesifikke for dine medisinske behov og/eller bekymringer.

### Stopp å bruke Ryeqo og kontakt legen straks hvis du merker:

- noen av tilstandene nevnt i «Bruk ikke Ryeqo»-avsnittet.
- hvis du merker tegn på **leversykdom**:
  - gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott).
  - kvalme eller oppkast, feber, alvorlig trøtthet.
  - mørk urin, kløe eller smerter i øvre del av magen.
- kraftig stigning i **blodtrykket** (symptomer kan være hodepine, tretthet, svimmelhet).
- **migrene** som forekommer for første gang eller uvanlig kraftige **hodepiner** som forekommer oftere enn før.
- dersom du merker mulige tegn på **blodpropp**, som kan bety at du lider av en blodpropp i beina (dyp venetrombose) eller i lungene (lungeemboli), et hjerteinfarkt eller et slag. For en beskrivelse av symptomene på disse alvorlige tilstandene, se «Ryeqo og risiko for blodpropper».
- dersom du blir **gravid**.

### Informér legen din dersom noen av de følgende tilstandene gjelder deg:

- dersom du har én eller flere av **risikofaktorene for å utvikle en blodpropp** listet opp nedenfor.
- dersom du har **høyt blodtrykk**.
- dersom du har **osteoporose**.
- dersom du lider av **migrene**.
- dersom du tror du kan være **gravid**. Behandling med Ryeqo fører vanligvis til en betydelig reduksjon av eller kan til og med stoppe menstruasjonsblødningene dine («mensen»), noe som gjør det vanskelig å gjenkjenne graviditet.
- dersom du har eller har hatt **depresjon**.
- dersom du har **nyresykdom**.

## Ryego og risiko for blodpropper

Bruk av andre legemidler som inneholder østrogen og gestagen øker risikoen for blodpropp. Risikoen for blodpropp med Ryego har ikke blitt fastslått. Ryego reduserer østrogenet til nivåer som ligner de i begynnelsen av den normale menstruasjonssyklusen din.

Faktorer som kan øke risikoen for en blodpropp i en vene og/eller arterie:

- etter hvert som du blir **eldre** (spesielt over ca. 35 år).
- dersom du er overvektig (kroppsmasseindeks > **30 kg/m<sup>2</sup>**).
- dersom du har hatt en **større operasjon** eller **langvarig immobilitet** (f.eks. hatt beinet i gips).
- dersom du **nylig har født**.
- dersom et nært familiemedlem har hatt **blodpropp i beinet, lungene eller et annet organ**, et **hjerteinfarkt** eller **slag i ung alder** (under cirka. 50 år).
- dersom du **røyker**.
- dersom du har problemer med hjertet (**hjerteklaffsykdom**, forstyrrelse av hjerterytmene som kalles **atrieflimmer**).
- dersom du har **diabetes**.
- dersom du har visse medisinske tilstander som **systemisk lupus erythematosus** (SLE – en sykdom som påvirker ditt naturlige immunforsvar), **sigdcellesykdom** (en arvelig sykdom i de røde blodcellene), **Crohns sykdom** eller **ulcerøs kolitt** (kroniske inflammatoriske tarmsykdommer) eller **kreft**.

Risikoen for å utvikle blodpropp øker jo flere faktorer du har.

Symptomene på en blodpropp vil avhenge av hvor blodproppen har oppstått.

### *Symptomer på blodpropp i beinet (**dyp venetrombose; DVT**)*

Symptomer på blodpropp i beinet kjent som dyp venetrombose (DVT) kan omfatte:

- hevelse i ett bein eller langs en blodåre i beinet eller foten
- smerte eller ømhet i beinet som føles verre når du står oppreist eller går
- økt varmek følelse i det aktuelle beinet med rød eller misfarget hud

### *Symptomer på blodpropp i lungene (**lungeemboli; PE**)*

Symptomer på blodpropp i lungene kjent som lungeemboli (PE) kan omfatte:

- plutselig og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan knyttes til en skarp smerte i brystet
- opphosting av blod
- alvorlig svimmelhet eller lett hodepine
- raske eller uregelmessige hjerteslag

### *Symptomer på et **hjerteinfarkt***

Symptomene på hjerteinfarkt, også kjent som myokardinfarkt, kan være midlertidige og kan omfatte:

- smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbenet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag

### *Symptomer på et **slag***

Symptomene på et slag kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svakhet i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på den ene siden av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, vanskeligheter med å snakke eller å forstå andre
- plutselige vanskeligheter med å se på ett eller begge øynene

- plutselig, kraftig eller langvarig hodepine uten noen kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall

### **Operasjon**

Dersom du skal ha en operasjon, må du fortelle kirurgen at du tar Ryeqo.

### **Levertumorer eller leversykdom**

I sjeldne tilfeller har levertumorer eller leversykdom blitt rapportert hos kvinner som tar østrogen- og gestagener. Hvis du opplever symptomer på gulsott, ta kontakt med legen for ytterligere medisinske råd.

### **Nedsatt nyrefunksjon**

Hvis du opplever reduksjon i urinproduksjonen eller merker væskeretensjon som forårsaker hevelse i beina, ankene eller føttene, må du kontakte legen din for ytterligere medisinsk råd.

### **Endring i menstruasjonsblødningsmønster («mensen»)**

Behandling med Ryeqo fører vanligvis til en betydelig reduksjon av eller kan til og med stoppe menstruasjonsblødningene dine («mensen») innen de første 30 dagene av behandlingen. Dersom du imidlertid fortsetter å ha kraftige blødninger, må du informere legen din.

### **Depresjon**

Hvis du opplever humørsvingninger eller depressive symptomer, ta kontakt med legen for ytterligere medisinske råd.

### **Økt blodtrykk**

I sjeldne tilfeller kan behandling med Ryeqo føre til små økninger i blodtrykket. Hvis du opplever symptomer på økt blodtrykk, ta kontakt med legen for ytterligere medisinske råd.

### **Fremfall og avstøtning av myom**

Myomer kan utvikle seg hvor som helst innenfor livmorens muskelvegg, inkludert submukosa, et tynt lag med vev i livmoren. Hos noen kvinner kan myomet stikke ut eller gli gjennom livmorhalsen og inn i skjeden og kan føre til betydelig forverring av blødning fra livmoren eller smerte. Hvis du opplever alvorlig blødning fra livmoren på nytt etter at symptomene dine har blitt bedre mens du har blitt behandlet med Ryeqo, ta kontakt med legen for medisinsk råd.

### **Galleblæresykdommer**

Noen kvinner som tar østrogen- og gestagenhormoner inkludert Ryeqo har rapportert galleblæresykdommer (gallestein eller betennelse i galleblæren). Hvis du opplever uvanlig kraftig smerte under brystkassen eller i øvre del av magen, ta kontakt med legen for medisinsk råd.

### **Barn og ungdom**

Ryeqo skal ikke tas av barn under 18 år ettersom sikkerheten og effekten av Ryeqo ikke har blitt fastslått for denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Ryeqo**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med lege dersom du tar noen av legemidlene listet opp nedenfor, da disse legemidlene kan påvirke Ryeqo eller bli påvirket av Ryeqo:

- Visse medisiner som brukes til å behandle **epilepsi** (f.eks. karbamazepin, topiramat, fenytoin, fenobarbital, primidon, okskarbazepin, felbamat).
- Visse medisiner som brukes til å behandle infeksjon med humant immunsviktvirus/ervert immunsviktsyndrom (**HIV/AIDS**) (f.eks. ritonavir, efavirenz).
- Visse medisiner som brukes til å behandle **hepatitt C-virus (HCV)** (f.eks. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glecaprevir).



- Visse medisiner som brukes til å behandle **soppinfeksjoner** (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, griseofulvin).
- Visse medisiner som brukes til å behandle **bakterielle infeksjoner** (f.eks. rifampicin, rifabutin, klaritromycin, erytromycin, gentamicin, tetracyklin, griseofulvin).
- Visse medisiner som brukes til å behandle **høyt blodtrykk i arteriene i lungene** (f.eks. bosentan).
- Visse medisiner som brukes til å behandle **høyt blodtrykk** (f.eks. diltiazem, karvedilol, verapamil).
- Visse medisiner som brukes til å behandle **uregelmessige hjerteslag** (f.eks. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin, verapamil).
- Visse medisiner som brukes til å behandle **angina** (f.eks. ranolazin, carvedilol, verapamil).
- Visse medisiner for å forhindre avstøtning av organer **etter transplantasjon** (f.eks. cyklosporin).
- Urtemedisiner som inneholder **johannesurt** (*Hypericum perforatum*).

### Graviditet og amming

Bruk ikke Ryeqo hvis du er gravid eller ammer. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dersom du blir gravid, skal du avslutte bruken av Ryeqo og ta kontakt med legen.

Ryeqo stopper eggløsningen, og det er derfor ikke sannsynlig at du blir gravid mens du bruker Ryeqo hvis det brukes som anbefalt. Eggløsning og menstruasjonsblødning vil komme tilbake kort tid etter at du har sluttet med Ryeqo, og alternativ prevensjon må startes umiddelbart etter seponering av Ryeqo.

Avhengig av når i syklusen du begynner å ta Ryeqo, kan det ta tid å oppnå full hemming av eggløsningen med Ryeqo. Derfor bør ikke-hormonell prevensjon (f.eks. kondom) brukes den første måneden etter at du har begynt med Ryeqo.

Hvis du glemmer å ta dosen din 2 eller flere etterfølgende dager, bør ikke-hormonell prevensjon (f.eks. kondom) brukes de neste 7 dagene av behandlingen.

### Kjøring og bruk av maskiner

Ryeqo har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### Laboratorietester

Hvis du trenger en blod- eller urinprøve, må du informere legen eller laboratoriepersonellet om at du tar Ryeqo, da dette legemidlet kan påvirke resultatet av enkelte tester.

### Ryeqo inneholder laktose

Dersom legen har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

## 3. Hvordan du bruker Ryeqo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett per dag.

Tabletten skal tas oralt hver dag, på omtrent samme tid, med eller uten mat, med litt væske.

Det anbefales at du begynner å ta Ryeqo innen de første 5 dagene etter start av menstruasjonen. Hvis du begynner på et annet tidspunkt i menstruasjonssyklusen, kan du til å begynne med oppleve uregelmessig eller kraftigere blødning.

### **Dersom du tar for mye av Ryeqo**

Det er ikke rapportert om alvorlige skadelige virkninger av å ta flere doser av dette legemidlet samtidig. Store doser østrogen kan forårsake kvalme og oppkast og blødning fra skjeden. Spør lege eller apotek om råd hvis du har tatt for mange Ryeqo-tabletter.

### **Dersom du har glemt å ta Ryeqo**

Hvis du glemmer en dose, ta den så snart du husker det, og ta deretter tablettene som du normalt ville gjort neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Ryeqo**

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med Ryeqo, skal du snakke med legen din først. Legen vil forklare virkningen av å stoppe behandlingen og diskutere andre muligheter med deg.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert med Ryeqo og er oppført nedenfor etter frekvens.

**Vanlige** bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- hetetokter
- kraftig, uregelmessig eller forlenget blødning fra livmoren
- hårtap
- redusert seksuallyst
- irritabilitet
- økt svetting
- en klump i brystvevet (cyste i brystet)
- fordøyelsesbesvær
- svetting om natten

**Mindre vanlige** bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- avstøtning av myom (myomet kommer ut enten helt eller delvis gjennom skjeden, vanligvis med økt blødning fra livmoren)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ryeqo**

### **Oppbevares utilgjengelig for barn.**

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteremballasjen og flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Ryeqo

- Virkestoffer er relugolix, østradiol og noretisteronacetat. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg relugolix, 1 mg østradiol og 0,5 mg noretisteronacetat.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mannitol (E421), natriumstivelsesglykolat, hydroksipropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E572), hypromellose type 2910 (E464), titandioksid (E171), triacetin (E1518), gult jernoksid (E172).

### Hvordan Ryeqo ser ut og innholdet i pakningen

Ryeqo er en lysegul til gul, rund, filmdrasjert tablett på 8 mm med «415» på den ene siden og glatt på den andre siden. Det er tilgjengelig i flasker som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter. Hver flaske inneholder også et tørkemiddel og er lukket med et induksjonsforseglet, barnesikkert skrulokk.

Pakningsstørrelser:

Én flaske (28 tabletter)

Tre flasker (84 tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

### Tilvirker (steder for batch release)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.