

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg relugolix, 1 mg estradiol (i form av hemihydrat) och 0,5 mg noretisteronacetat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller cirka 80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusgul till gul, filmdragerad rund tablett på 8 mm märkt med ”415” på ena sidan och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ryeqo är avsett för behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En tablett Ryeqo ska tas en gång dagligen, ungefär vid samma tid varje dag, med eller utan mat. Tabletterna ska vid behov tas med lite vätska (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med riskfaktorer för osteoporos eller benförlust rekommenderas att genomföra röntgenabsorptometri med dubbel energi (DXA) innan behandling med Ryeqo påbörjas (se avsnitt 4.4).

När behandlingen påbörjas ska den första tabletten tas högst 5 dagar efter det att menstruationsblödningen har börjat. Om behandlingen påbörjas en annan dag i menstruationscykeln kan blödningen initialt vara oregelbunden och/eller kraftig.

Graviditet måste uteslutas innan behandlingen med Ryeqo påbörjas.

Ryeqo kan användas utan avbrott. Utsättande bör övervägas när patienten går in i menopaus eftersom det är känt att myom går tillbaka när menopaus börjar. En DXA-undersökning rekommenderas efter 1 års behandling (se avsnitt 4.4).

Preventivmedelsegenskaper hos Ryeqo

Eventuella hormonella preventivmedel ska sättas ut innan behandlingen påbörjas, eftersom samtidig användning av hormonella preventivmedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Icke-hormonell preventivmetod ska användas under minst 1 månad efter påbörjad behandling.

Efter minst en månads behandling med Ryeqo hämmas ägglossningen hos kvinnor som tar den rekommenderade dosen, och ger ett adekvat skydd mot graviditet.

Fertila kvinnor måste informeras om att ägglossningen återkommer snabbt efter avslutad behandling. Därför ska lämpliga preventivmetoder diskuteras med patienten innan behandlingen avbryts och lämpliga preventivmetoder rekommenderas efter att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.4).

Missade doser

Om en dos missas ska läkemedlet tas så snart som möjligt och behandlingen sedan fortsätta nästa dag vid den vanliga tidpunkten.

Om dosen missas två dagar i följd eller mer, ska en icke-hormonell preventivmetod användas under följande sju behandlingsdagar (se avsnitt 4.6).

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av Ryeqo för en äldre population för denna indikation.

Nedsatt njurfunktion

Det krävs ingen dosjustering av Ryeqo för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering av Ryeqo för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Ryeqo är kontraindicerat för kvinnor med svår leversjukdom om leverfunktionsvärdena inte har återgått till det normala (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Ryeqo för barn under 18 år för indikationen måttliga till svåra symtom på myom hos vuxna kvinnor i fertil ålder.

Administreringssätt

Oral användning.

Ryeqo kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska vid behov tas med lite vätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (VTE) (t.ex. djup ventrombos, lungemboli).
- Tidigare eller pågående arteriell tromboembolisk kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtinfarkt, stroke, myokardischemi).

- Känd trombofil defekt, t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombinbrist eller aktiverat protein C (APC)-resistens inklusive faktor V Leiden-mutationen (se avsnitt 4.4).
- Känd osteoporos.
- Huvudvärk med fokala neurologiska symtom eller migrän med aura (se avsnitt 4.4).
- Känd eller misstänkt malignitet som uppkommit under inverkan av könshormonsteroider (t.ex. i könsorgan eller bröst).
- Närvaro av eller tidigare historia av levertumörer (benigna eller maligna) (se avsnitt 4.4).
- Närvaro av eller tidigare historia av svår leversjukdom så länge inte leverfunktionsvärdena har återgått till det normala.
- Graviditet eller misstänkt graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Genital blödning av okänd etiologi.
- Samtidig användning av hormonella preventivmedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Ryeqo får endast ordinerats efter en noggrant ställd diagnos.

Läkarundersökning/-konsultation

Innan behandlingen med Ryeqo sätts in eller återinsätts måste en fullständig anamnes tas, inklusive familjeanamnes. Blodtrycket ska mätas och en kroppsundersökning måste utföras med utgångspunkt i kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4). Under behandlingen ska regelbundna kontroller genomföras enligt klinisk praxis.

Eventuella hormonella preventivmedel måste sättas ut innan behandlingen med Ryeqo påbörjas (se avsnitt 4.3). Icke-hormonell preventivmetod ska användas under minst 1 månad efter påbörjad behandling. Graviditet måste uteslutas innan behandlingen med Ryeqo påbörjas.

Risk för tromboembolisk sjukdom

Vid användning av läkemedel som innehåller östrogen och gestagen ökar risken för arteriell och venös tromboembolism (ATE och VTE) jämfört med när inga sådana läkemedel används.

Risken för ATE/VTE med Ryeqo har inte fastställts. Ryeqo innehåller lägre doser av östrogen och gestagen än de doser som används i kombinerade hormonella preventivmedel, och tillhandahålls i kombination med relugolix, en GnRH-receptorantagonist (gonadotropinfrisättande hormon) som undertrycker produktionen av östrogen och progesteron i äggstockarna. Med Ryeqo ligger estradiolhalterna i det intervall som observeras i den tidiga follikelfasen i menstruationscykeln (se avsnitt 5.1).

Om en ATE/VTE uppkommer måste behandlingen omedelbart avbrytas. Ryeqo är kontraindicerat för kvinnor med tidigare eller pågåendevenös eller arteriell tromboembolisk sjukdom (se avsnitt 4.3).

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos kvinnor som använder läkemedel med östrogen och gestagen kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell 1 nedan).

Tabell 1. Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp eller omfattande skada	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av läkemedlet (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism) hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder	Om man misstänker en hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon använder läkemedlet.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Den ökade risken för tromboembolism under graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperium måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar Ryeqo.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilaterala svullnad av ett ben/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökande värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andnöd eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andnöd och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av läkemedel med östrogen/gestagen och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer hos kvinnor som använder läkemedel med östrogen och gestagen kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell 2 nedan).

Tabell 2. Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda läkemedlet.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism) hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda läkemedlet.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av läkemedlet (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffsjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvården om att hon tar Ryeqo.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Risk för benförlust

Hos vissa kvinnor som behandlats med Ryeqo och som hade normal benmineraltätet (BMD) vid initiering av behandlingen rapporterades en benförlust på mellan > 3–8 %.

Av den anledningen rekommenderas en DXA-undersökning efter behandlingens 52 första veckor för att verifiera att patienten inte har någon oönskad grad av BMD-förlust, vilket överstiger fördelen med behandling med Ryeqo.

För patienter med benskörhetsfraktur i anamnesen eller andra riskfaktorer för osteoporos eller benförlust, inklusive patienter som tar läkemedel som kan påverka BMD, bör fördelarna och riskerna med Ryeqo övervägas innan behandlingen påbörjas. Det rekommenderas att genomföra

DXA-undersökning innan behandling med Ryeqo påbörjas på dessa patienter. Ryeqo bör inte initieras om risken förknippad med BMD-förlust överstiger den potentiella nyttan av behandlingen.

Levertumörer eller leversjukdom

Ryeqo är kontraindicerat för kvinnor med benign eller malign levertumör eller leversjukdom, så länge inte levervärdena har återgått till det normala (se avsnitt 4.3). Om gulsot utvecklas måste behandlingen avbrytas.

I kliniska prövningar inträffade asymptomatiska övergående förhöjningar av serumalaninaminotransferas (ALT) minst 3 gånger över den övre gränsen för referensområdet hos <1 % av deltagarna som behandlades med Ryeqo. Akuta levertestavvikelser kan kräva att behandlingen med Ryeqo avbryts tills levertesterna återgår till normala.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för relugolix ökar hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2), men ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.2). Mängden relugolix som avlägsnas genom hemodialys är okänd.

Förändrat blödningsmönster vid menstruation

Patienterna måste informeras om att behandlingen med Ryeqo vanligtvis leder till minskad blodförlust i samband med menstruation, eller till amenorré, under de första två behandlingsmånaderna.

Kvinnor som fick Ryeqo fick amenorré (51,6 %) eller cyklisk blödning (15,4 %), medan resten (31,9 %) hade ett oregelbundet blödningsmönster vid bedömningen vecka 24. Vid bedömningen vecka 52 hade 70,6 % av kvinnorna som fick Ryeqo amenorré.

Vid ihållande kraftig blödning måste patienterna informera sin läkare.

Preventivmedelsegenskaper hos Ryeqo

Ryeqo ger ett adekvat skydd mot graviditet när det används i minst en månad (se avsnitt 4.2). Kvinnor i fertil ålder måste dock informeras om att ägglossningen återkommer snabbt efter avslutad behandling. Därför ska alternativa preventivmetoder rekommenderas omedelbart efter avbruten behandling.

Minskad förmåga att märka av en graviditet

Kvinnor som tar Ryeqo erfar ofta att menstruationen uteblir eller att blödningsmängden eller intensiteten minskar eller att blödningstiden blir kortare.

Detta förändrade blödningsmönster kan medföra att möjligheten att märka av en graviditet i tid minskar. Gör ett graviditetstest om graviditet misstänks och avbryt behandlingen om graviditet bekräftas.

Prolaps eller utstötning av leiomyomet

Submukösa myom är vanliga (15 % till 20 % av alla kvinnor med myom) och kan ibland falla fram (prolaps) och ner genom livmoderhalsen eller stötas ut, ibland med övergående kraftig livmoderblödning. Kvinnor med känt eller misstänkt submuköst myom måste informeras om risken för prolaps och utstötning när de står på behandling med Ryeqo, och ska kontakta läkare om en svår blödning återkommer efter det att blödningssymtomen har förbättrats under tiden de stått på behandling med Ryeqo.

Depression

Kvinnor med tidigare depression ska stå under noggrann observation och behandlingen med Ryeqo avbrytas om depressionen återkommer i allvarlig grad. Det finns begränsat med data om sambandet mellan Ryeqo eller andra läkemedel som innehåller estradiol och gestagener och nydebuterad depression eller förvärrande av en befintlig depression. Kvinnor måste uppmanas att kontakta läkare i händelse av humörförändringar och depressionssymtom, även kort efter det att behandlingen har påbörjats.

Högt blodtryck

Mindreblodtrycksökningar har rapporterats hos kvinnor som tar Ryeqo men ökningarna av klinisk relevans är sällsynta. Om en kliniskt signifikant hypertoni utvecklas under tiden Ryeqo används, ska blodtryckssänkande behandling sättas in och nyttan med fortsatt behandling utvärderas. Om behandlingen med Ryeqo avbryts kan behandlingen återupptas om normala blodtrycksvärden kan uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Sjukdomar i gallblåsan

Tillstånd såsom sjukdomar i gallblåsan, kolelitiasis och kolecystit har rapporterats förekomma eller förvärras vid användning av östrogen och gestagen, inklusive Ryeqo, dock utan entydiga belägg för något samband med Ryeqo.

Laboratorieprover

Användningen av östrogener och gestagener kan påverka svaren på vissa laboratorieprover, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion samt plasmahalterna av proteiner (bärrarproteiner), t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratomsättning och parametrar för koagulation och fibrinolys. Eventuella förändringar ligger vanligtvis inom normala laborativvärden.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rekommendationerna angående interaktioner med Ryeqo baseras på utvärderingar av interaktioner för de enskilda komponenterna.

Möjlighet att andra läkemedel påverkar komponenterna i Ryeqo

Relugolix

Orala P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare)

Samtidig användning av Ryeqo och orala P-gp-hämmare rekommenderas inte. Relugolix är ett substrat för P-gp (se avsnitt 5.2) och i en interaktionsstudie med erytromycin, en P-gp-hämmare och måttlig hämmare av cytokrom P450 3A4 (CYP-hämmare), ökade både arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC) och den maximala koncentrationen (C_{max}) för relugolix 6,2-faldigt. Exponeringen för relugolix kan öka vid samtidig användning av P-gp-hämmare, däribland vissa läkemedel mot infektion (t.ex. erytromycin, klaritromycin, gentamicin, tetracyklin), svampdödande läkemedel (ketokonazol, itraconazol), blodtryckssänkande läkemedel (t.ex. karvedilol, verapamil), antiarytmika (t.ex. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin), antianginösa läkemedel (t.ex. ranolazin), ciklosporin, proteashämmare mot humant immunbristvirus (hiv) eller hepatit C-virus (HCV) (t.ex. ritonavir, telaprevir). Om samtidig användning med orala P-gp-hämmare som tas en eller två gånger dagligen (t.ex. azitromycin) är oundviklig ska Ryeqo tas först, varefter dosen med P-gp-

hämmare ska tas separat, minst 6 timmar senare, med tätare övervakning av patienten avseende biverkningar.

Kraftiga CYP3A4-inducerare (cytokrom P450 3A4) och/eller P-gp-inducerare

Samtidig administrering av Ryeqo och kraftiga CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare rekommenderas inte. I en klinisk interaktionsstudie med rifampicin, en kraftig CYP3A4- och P-gp-inducerare, minskade C_{max} och AUC för relugolix med 23 % respektive 55 %. Läkemedel som orsakar kraftig CYP3A4- och/eller P-gp-induktion, såsom antiepileptika (t.ex. karbamazepin, topiramid, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamid), läkemedel mot infektion (t.ex. rifampicin, rifabutin, griseofulvin), johannesört (*Hypericum perforatum*), bosentan samt HIV- och HCV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, boceprevir, telaprevir) och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (t.ex. efavirenz) kan minska plasmakoncentrationen av relugolix och medföra en minskad terapeutisk effekt.

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av relugolix och kraftiga CYP3A4-hämmare utan P-gp-inhiberande effekt (vorikonazol) ökade inte exponeringen för relugolix på något kliniskt betydelsefullt sätt. I en klinisk interaktionsstudie av samtidig administrering med atorvastatin (en svag CYP3A4-enzymhämmare) förändrades inte heller exponeringen för relugolix på något kliniskt betydelsefullt sätt.

Estradiol och noretisteronacetat

CYP3A4-hämmare

Läkemedel som hämmar aktiviteten hos enzymer som bryter ner läkemedel i levern, t.ex. ketokonazol, kan öka koncentrationen i blodcirkulationen av komponenterna östrogen och noretisteron i Ryeqo.

CYP-enzyminducerare

Nedbrytningen av östrogener och gestagener kan öka genom samtidig användning av substanser som man vet inducerar enzymer som bryter ned läkemedel, särskilt cytokrom P450-enzym, såsom antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och läkemedel mot infektion (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir och nelfinavir är kända för att vara kraftiga hämmare, men är också inducerare och kan minska exponeringen för östrogener och gestagener.

Växtbaserade preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera nedbrytning av östrogener och gestagener. Kliniskt sett kan ökad östrogennedbrytning leda till en minskad effekt vad gäller skydd mot benförlust. Samtidig användning av leverenzyminducerare och Ryeqo rekommenderas därför inte under någon längre tid.

Möjlighet att komponenterna i Ryeqo påverkar andra läkemedel

Relugolix

Relugolix är en svag CYP3A4-inducerare. Efter samtidig administrering av dagliga doser av relugolix 40 mg, minskade AUC och C_{max} för midazolam, ett känsligt CYP3A4-substrat, med 18 % respektive 26 %. Baserat på den kliniska studien med midazolam förväntas dock inte relugolix ha någon kliniskt betydelsefull effekt på andra CYP3A4-substrat.

Relugolix hämmar bröstcancerresistensprotein (BCRP) *in vitro*. Därför har en interaktionsstudie genomförts med rosuvastatin, ett BCRP samt ett OATP1B1-substrat (organisk anjontransportpolypeptid 1B1). Efter samtidig administrering av dagliga doser av relugolix 40 mg, minskade AUC och C_{max} för rosuvastatin med 13 % respektive 23 %. Effekterna anses inte vara kliniskt betydelsefulla, och därför rekommenderas inga dosjusteringar av rosuvastatin vid samtidig användning. De kliniska effekterna av Ryeqo på andra BCRP-substrat har inte utvärderats och relevansen för andra BCRP-substrat är okänd.

Relugolix kan orsaka mättnad av intestinal P-gp vid dos på 40 mg, eftersom relugolix uppvisar mer än dosproportionell farmakokinetik över dosintervallet 10–120 mg, vilket kan resultera i ökad absorption av samtidigt administrerade läkemedel som är känsliga P-gp-substrat. Inga kliniska interaktionsstudier

har utförts med P-gp-substrat såsom dabigatranetexilat eller fexofenadin. Därför rekommenderas inte samtidig administrering med känsliga P-gp-substrat.

Estradiol och noretisteronacetat

Läkemedel med östrogen och gestagen kan påverka nedbrytningen av vissa andra verksamma substanser. Vid användning av Ryeqo kan följaktligen plasmakoncentrationen antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin). Det kan vara nödvändigt att justera dosen av dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Ryeqo hämmar ägglossningen hos kvinnor som tar den rekommenderade dosen, och ger ett adekvat skydd mot befruktning. Användning av en icke-hormonell preventivmetod rekommenderas under 1 månad efter påbörjad behandling och i sju dagar efter två eller fler missade doser i följd. Samtidig användning av hormonella preventivmedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor måste informeras om att ägglossningen återkommer snabbt efter avslutad behandling med Ryeqo. Därför ska lämpliga preventivmetoder diskuteras med patienten innan behandlingen avbryts och lämpliga preventivmetoder rekommenderas direkt efter att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av relugolix hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat att exponering för relugolix i ett tidigt skede av dräktigheten kan öka risken för tidiga dräktighetsförluster (se avsnitt 5.3). Baserat på de farmakologiska effekterna kan biverkningar på graviditet inte uteslutas.

Ryeqo är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Behandlingen ska avbrytas om kvinnan blir gravid.

Det förefaller vara ringa eller ingen risk för skadliga effekter hos barn vars mödrar av misstag använt östrogener och gestagener som oralt preventivmedel under tidig graviditet. Den ökade risken för VTE postpartum måste beaktas när behandlingen med Ryeqo sätts in på nytt (se avsnitt 4.4).

Amning

Resultat från icke-kliniska studier tyder på att relugolix utsöndras i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3). Det finns ingen information om förekomsten av relugolix/regulolixmetaboliter i bröstmjolk eller om dess effekter på barn som ammas. Mätbara mängder av östrogen och gestagener har identifierats i bröstmjölken hos kvinnor som får behandling med östrogen plus gestagen. En effekt på nyfödda barn/spädbarn som ammas kan inte uteslutas.

Ryeqo är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3) och under 2 veckor efter utsatt behandling med Ryeqo.

Fertilitet

Ryeqo hämmar ägglossningen och orsakar ofta amenorré. Ägglossningen och menstruationsblödningen återkommer snabbt efter avslutad behandling (se avsnitt 5.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ryeqo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var värmevallningar (8,3 %) och livmoderblödning (4,7 %).

Förteckning över biverkningar i tabellform

Biverkningarna som listas i tabell 3 är klassificerade efter frekvens och organsystem. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna anges som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3. Biverkningar

Psykiska störningar	
Vanliga	Irritabilitet
Blodkärl	
Vanliga	Värmevallningar
Magtarmkanalen	
Vanliga	Dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Alopeci Hyperhidros Nattliga svettningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Livmoderblödning* Bröstcysta Minskad libido
Mindre vanliga	Avstötning av leiomyomet

*innefattar menorrhagi och metrorragi

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Enstaka doser av relugolix upp till 360 mg (9 gånger den rekommenderade kliniska dosen på 40 mg) har administrerats till friska män och kvinnor och tolererades i allmänhet väl.

Överdoser med upp till två gånger den rekommenderade dosen rapporterades under den kliniska utvecklingen av relugolix i kombination med estradiol och noretisteronacetat, utan rapporter om biverkningar. I händelse av överdosering rekommenderas stödjande vård. Det är okänt hur mycket relugolix, estradiol eller noretisteron som avlägsnas genom hemodialys.

Inga allvarliga biverkningar har rapporterats efter akut intag av stora doser läkemedel som innehåller östrogen hos små barn. Överdoser av estradiol och noretisteronacetat kan ge illamående och kräkningar, och hos kvinnor kan utsättningsblödning uppkomma.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner och analoger, gonadotropinantagonister, ATC-kod: H01CC54

Verkningsmekanism

Relugolix är en GnRH-receptorantagonist, en icke-peptid, som binds till och hämmar GnRH-receptorer i adenohipofysen. Hos människor resulterar en hämning av GnRH-receptorer i en dosberoende minskning av frisättningen av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) från adenohipofysen. Som ett resultat minskar koncentrationen av LH och FSH i blodcirkulationen. Vid minskad FSH-koncentration förhindras follikeltillväxt och -utveckling, varmed östrogenproduktionen minskar. Genom att förhindra att mängden LH ökar hämmas ägglossningen och utvecklingen av corpus luteum, vilket förhindrar produktionen av progesteron. Därför ger Ryeqo ett adekvat skydd mot befruktning när det tas i minst en månad, se avsnitt 4.2.

Estradiol är detsamma som det endogent producerade hormonet och är en potent agonist för subtyperna av nukleära östrogenreceptorer. Exogent administrerat estradiol lindrar symtomen vid låga östrogenhalter, såsom vasomotoriska symtom och minskad benmineraltäthet.

Noretisteronacetat är ett syntetiskt gestagen. Eftersom östrogen främjar tillväxten av endometriet ökar preparat med enbart östrogen risken för endometriehyperplasi och cancer. Tillsatsen av ett gestagen minskar den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som ej genomgått hysterektomi.

Farmakodynamisk effekt

Effekter på hypofyshormoner och äggstocksönshormoner

Efter administrering av relugolix observeras en snabb, dosberoende minskning av LH-, FSH- och estradiolkoncentrationen i blodcirkulationen. Med en dos på 40 mg observeras en näst intill maximal estradiolminskning, ned till en koncentration i det postmenopausala intervallet. I olika kliniska studier upprätthölls genomgående en genomsnittlig estradiolkoncentration med Ryeqo som var minst 10 pg/ml högre jämfört med enbart relugolix. I de kliniska fas 3-studierna med Ryeqo var medianvärdet för estradiolkoncentrationen före dosadministrering efter 24 veckor ca 33 pg/ml, motsvarande estradiolkoncentrationer som förknippas med den tidiga follikelfasen i menstruationscykeln. Progesteronhalten bibehölls på < 3,0 ng/ml med Ryeqo.

Effekter på ägglossningsfunktionen

I en enkohortsstudie på friska premenopausala kvinnor administrerades Ryeqo en gång dagligen under 84 dagar och enligt en utvärdering med Hoogland-Skouby-skalan undertrycktes follikeltillväxten väsentligt under hela den 84 dagar långa behandlingsperioden (genomsnittlig dominerande follikelstorlek på cirka 6 mm) och ägglossningen hämmades hos 100 % av kvinnorna. Efter avslutad behandling återkom ägglossningen hos alla kvinnor som utvärderats (66 av 67) inom 43 dagar (genomsnitt 23,5 dagar).

Effekt och säkerhet under 24 veckor

Effekt och säkerhet för Ryeqo en gång dagligen har utvärderats i två, 24 veckor långa, multinationella, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade replikatstudier på patienter i åldern 18–50 år med kraftig menstruationsblödning som var förknippad med myom. Myom skulle ha bekräftats genom ultraljudsundersökning och menstruationsvolymen (MBL) vara ≥ 80 ml enligt bedömning med metoden med alkaliskt hematin.

Båda studierna var indelade i 3 behandlingsgrupper: Kvinnorna randomiserades till att få relugolix 40 mg + estradiol 1 mg och noretisteronacetat 0,5 mg (Ryeqo) i 24 veckor, eller placebo i 24 veckor, eller relugolix 40 mg i 12 veckor följt av relugolix 40 mg som administrerades samtidigt med

estradiol/noretisteronacetat i 12 veckor. Kvinnornas medianålder var 42 år och det genomsnittliga BMI-värdet var 31,7 kg/m². Cirka 49,4 % av kvinnorna var färgade, 44,7 % var vita och 5,9 % var av annan etnisk tillhörighet.

Minskning av kraftiga menstruationsblödningar

I båda studierna observerades en statistiskt signifikant högre andel respondenter, definierat som MBL-volymer < 80 ml och en minskning i MBL-volymer från baslinjen med minst 50 %, bland kvinnorna som fick behandling med Ryeqo jämfört med dem som fick placebo (tabell 4). Minskade MBL-volymer sågs redan vid den första bedömningen (vecka 4). Resultaten för övriga, sekundära effektmått vad gäller blödningar visas i tabell 4. Alla viktiga sekundära effektmått var alfakontrollerade.

Tabell 4. Utfallet av primära och utvalda sekundära effektbedömningar i studie 1 och studie 2

	Studie 1		Studie 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Antal respondenter (%) ^{a,b}	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Antal (%) patienter med MBL < 80 ml	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Antal (%) patienter med ≥ 50 % minskning av MBL-volymer	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Antal (%) patienter med amenorré ^{b,c}	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Antal (%) patienter med en förbättring av hemoglobinhalt på > 2 g/dl ^d	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Antal (%) patienter som uppnått ≤ 1 på num. skattn.sk. ^{b,e}	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Procentuell förändring av primär myomvolymer	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Procentuell förändring av livmodervolymer	-12,9 (3,08)	-2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a En respondent definieras som en kvinna som uppnått både en MBL-volymer på < 80 ml och en minskning i MBL-volymer från baslinjen med minst 50 % under de senaste 35 behandlingsdagarna.

^b p-värde < 0,0001 avser Ryeqo jämfört med placebo, stratifierat efter MBL-volymer vid baslinjen (< 225 ml, ≥ 225 ml) och geografisk region (Nordamerika, resten av världen).

^c Amenorré definieras som rapporterad amenorré, stänklödningar eller försumbar blödning (MBL < 5 ml) med ifylld e-dagbok som stödjer detta vid två besök i rad.

^d Hos patienter med en hemoglobinhalt ≤ 10,5 g/dl vid baslinjen

^e Hos patienter med måttlig till svår smärta vid baslinjen

Förkortningar: E2 = estradiol; MBL = menstruationsblödförlust; NETA = noretisteronacetat; num. skattn.sk. = numerisk skattningsskala, UFSQoL = förändring av fibroid-symptomets svårighetsgrad och livskvalitet

Mätningar av benmineraltätheten (BMD) under 104 veckor

Effekten av Ryeqo på benmineraltätheten utvärderades med DXA-undersökning var 12:e vecka. Sammanlagt 477 kvinnor som hade fullföljt de 24 veckor långa pivotala studierna (studie 1 och 2), deltog i en 28 veckor lång, öppen förlängningsstudie med en grupp (studie 3), där alla kvinnor fick Ryeqo. Totalt 228 kvinnor som genomförde förlängningsstudien skrevs in i ytterligare en studie på 52 veckor (randomiserad utsättningsstudie) där de randomiserades på nytt till att få antingen Ryeqo eller placebo (se tabell 5).

Tabell 5. Benmineraltäthet (BMD) under 104 veckor

	<u><i>Ryeqo</i></u> (<i>N = 163</i>)	<u><i>Placebo</i></u> (<i>N = 164</i>)
Ländrygg (L1–L4)		
<i>Studie 1 och 2</i>		
<i>Baslinjen</i>		
N	163	164
LS-medelvärden	1,2	1,3
(95 % KI)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<i>Vecka 12</i>		
N	145	146
LS-medelvärden, procentuell förändring^a	-0,368	0,403
(95 % KI)	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<i>Vecka 24</i>		
N	153	156
LS-medelvärden, procentuell förändring^a	-0,229	0,241
(95 % KI)	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
Studie 3	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>Vecka 36</i>		
N	154	138
LS-medelvärden, procentuell förändring^a	-0,726	-0,246
(95 % KI)	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
<i>Vecka 52</i>		
N	132	120
LS-medelvärden, procentuell förändring^a	-0,804	-0,775
(95 % KI)	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
Randomiserad utsättningsstudie	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u>
<i>Vecka 104</i>		
N	82	78
LS-medelvärden, procentuell förändring^b	0,81	0,10
(95 % KI)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Förkortningar: LS-medelvärde = minsta kvadratmedelvärde; E2 = estradiol; NETA = noretisteronacetat

^a procentuell förändring från baslinjen

^b procentuell förändring från bedömning vecka 52

I Ryeqo-gruppen var LS-medelvärdet för de procentuella förändringarna i benmineraltäthet i ländryggen, från baslinjen till vecka 36 och vecka 52, -0,73 % respektive -0,80 %. Även om den övre gränsen för 95-procentigt konfidensintervall vecka 52 låg under 0, ansågs inte den genomsnittliga förändringen från baslinjen vara kliniskt betydelsefull eftersom den nedre gränsen förblev större än -2,2 %, det tröskelvärde som ansågs vara kliniskt betydelsefullt. Placebogruppen som efter 24 veckors placebobehandling fick Ryeqo, uppvisade en liknande procentuell förändring från baslinjen i benmineraltäthet i ländryggen. Under den randomiserade utsättningsstudien var procentuell förändring i LS-medelvärde från bedömning i vecka 52 i Ryeqo-gruppen 0,81 %, och för de patienter som genomförde behandling med Ryeqo under 104 veckor var procentuell förändring i LS-medelvärde från baslinjen 0,04 % (n = 32).

Mätningar av benmineraltätheten under 12 veckor, på kvinnor som behandlats med relugolix som monoterapi

Hos kvinnor som behandlades med relugolix som monoterapi i 12 veckor i studie 1 och 2 minskade benmineraltätheten i ländryggen med -2,0 % respektive -1,92 % från baslinjen. Skillnaden i procentuell förändring i benmineraltäthet mellan kvinnorna som fick behandling med Ryeqo och dem som fick relugolix monoterapi var vid vecka 12 statistiskt signifikant, vilket visade effekten av att använda relugolix i kombination med estradiol/noretisteronacetat (Ryeqo) för att minska benförlusten.

För att kunna jämföra effekterna av Ryeqo på den procentuella förändringen av benmineraltätheten under 52 veckors behandling, genomfördes en observationsstudie av obehandlade, åldersmatchade kvinnor med myom. I studien ville man karakterisera benmineraltätheten hos premenopausala kvinnor i åldern 18-50 år under en längre tid (naturalförloppsstudie). Procentuella förändringar i benmineraltäthet vid behandling med Ryeqo i upp till 52 veckor överensstämmer med de som observerats i denna åldersmatchade kohort av pre-menopausala kvinnor med myom. Genomsnittliga procentuella förändringar i benmineraltäthet över 52 veckor indikerade en liten minskning av benmineraltäthet i åldersgrupperna 35 år och äldre, vilket bara var något lägre hos kvinnor som fick Ryeqo jämfört med kvinnor i denna åldersgrupp i naturalförloppsstudien.

Effekter på endometrium

En undergrupp kvinnor genomgick endometriebiopsi vid baslinjen samt vid vecka 24 och vecka 52. Inga fall av endometriehyperplasi upptäcktes.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ryeqo för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av myom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna för relugolix, estradiol, totalt östron och noretisteron efter peroral administrering av en engångsdos Ryeqo till friska postmenopausala kvinnor i fastande tillstånd sammanfattas i tabell 6.

Tabell 6. Farmakokinetiska parametrar för engångsdoser av relugolix, estradiol, totalt östron och noretisteron hos postmenopausala kvinnor

	Relugolix	Estradiol	Okonjugerat Östron	Noretisteron
AUC _{0-∞} (ng*tim/ml eller pg*tim/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4 126 (1 650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml eller pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (tim)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Slutlig t _{1/2} (tim)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Förkortningar: AUC_{0-∞} = arean under koncentration-tidskurvan från tid 0 extrapolerad till oändligheten; C_{max} = maximal observerad koncentration; E1 = östron; E2 = estradiol; NET = noretisteron; T_{max} = tid till maximal observerad koncentration; t_{1/2} = halveringstid

Obs! I denna tabell presenteras baslinjejusterade farmakokinetiska parametrar för estradiol och okonjugerat östron. Aritmetiska medelvärden och standardavvikelser visas för alla parametrar utom t_{max}, där medianvärde och intervall (minimum, maximum) visas. AUC_{0-∞} presenteras i ng*tim/ml för relugolix och noretisteron och i pg*tim/ml för okonjugerat estradiol och okonjugerat östron. C_{max} presenteras i ng/ml för relugolix och noretisteron och i pg/ml för okonjugerat estradiol och okonjugerat östron.

De farmakokinetiska parametrarna för relugolix, estradiol, totalt östron och noretisteron vid steady state efter peroral administrering av Ryeqo en gång dagligen i 6 veckor till friska premenopausala kvinnor sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7. Farmakokinetiska parametrar för multipla doser relugolix, estradiol, totalt östron och noretisteron hos premenopausala kvinnor

	Relugolix	Estradiol	Okonjugerat Östron	Noretisteron
AUC ₀₋₂₄ (ng*tim/ml eller pg*tim/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4 450 (1 980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/ml eller pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T _{max} (tim)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Effektiv t _{1/2} (tim)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Förkortningar: AUC₀₋₂₄ = arean under koncentration-tidskurvan under ett doseringsintervall (24); C_{max} = maximal observerad koncentration; E1 = östron; E2 = estradiol; NET = noretisteron; t_{max} = tiden till den maximala observerade koncentrationen.

Obs: Aritmetiska medelvärden och standardavvikelser visas för alla parametrar utom t_{max}, där medianvärde och intervall (minimum, maximum) visas. AUC₀₋₂₄ presenteras i ng*tim/ml för relugolix och noretisteron och i pg*tim/ml för okonjugerat estradiol och okonjugerat östron. C_{max} presenteras i ng/ml för relugolix och noretisteron och i pg/ml för okonjugerat estradiol och okonjugerat östron. Den effektiva halveringstiden för relugolix uppskattas från ackumuleringskvoter baserade på AUC-värden efter administrering av multipla doser relugolix 40 mg.

Absorption

Absorptionen av relugolix efter peroral administrering medieras primärt av effluxtransportören P-gp, för vilken relugolix är ett substrat. Efter peroral administrering absorberas relugolix snabbt och når en initial topp 0,25 timmar efter dosen följt av en eller flera absorptionstoppar upp till 12 timmar efter dosen. Den absoluta biotillgängligheten för relugolix är 11,6 %. När Ryeqo administrerades med en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll minskade AUC_{0-∞} och C_{max} för relugolix med 38 % respektive 55 % jämfört med på fastande mage.

Efter peroral administrering av en engångsdos Ryeqo på fastande mage ökade koncentrationen av okonjugerat estradiol långsamt och de genomsnittliga koncentrationerna nådde sina toppvärden 8 timmar efter dosen. När Ryeqo administrerades efter intag av en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll observerades inga kliniskt betydelsefulla effekter av maten på exponeringen för estradiol eller estradiolmetaboliterna.

Efter peroral administrering metaboliseras noretisteronacetat snabbt i tarm och lever till noretisteron. Efter peroral administrering av engångsdos Ryeqo på fastande mage var noretisteronkoncentrationerna initialt kvantifierbara en halvtimme efter dosen, och ökade därefter snabbt med medelkoncentrationer som nådde sina toppvärden inom 1 timme.

Effekter av mat

Administrering tillsammans med mat minskade AUC och C_{max} för relugolix med 38 % respektive 55 %, jämfört med på fastande mage; men den minskade exponeringen för relugolix anses inte vara kliniskt betydelsefull. Inga kliniskt betydelsefulla effekter av mat på exponeringen för estradiol, östrogenmetaboliter eller noretisteron observerades.

Distribution

Relugolix är bundet till humana plasmaproteiner till 68-71 %, med ett genomsnittligt blod-plasmaförhållande på 0,78. Estradiol och noretisteron som cirkulerar i blodet binds i samma utsträckning till könshormonbindande globulin (SHBG; 36 % till 37 %) och till albumin (61 %), medan endast cirka 1–2 % är obundna. Värdet av den uppenbara distributionsvolymen (V_z) på 19×10^3 L härledd från den absoluta biotillgänglighetsstudien efter intravenös administrering indikerar att relugolix distribueras i stor utsträckning i vävnader. Distributionen av exogent och endogent estradiol är likartad. Östrogen distribueras i stor utsträckning i kroppen och finns i allmänhet i högre koncentration i könshormonernas målorgan.

Metabolism

In vitro-studier tyder på att de primära CYP-zymer som bidrar till den totala nedbrytningen av relugolix i levern genom oxidation var CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) där de oxidativa metaboliterna, metabolit-A och metabolit- B, bildades av CYP3A4/5 respektive CYP2C8.

Nedbrytningen av exogent och endogent estradiol är likartad. Nedbrytningen av estradiol sker huvudsakligen i levern och tarmen men också i målorganen och involverar bildandet av mindre aktiva eller inaktiva metaboliter, inklusive östron, katekolöstrogen och flera östrogensulfater och glukuronider. Östrogen utsöndras med gallan, hydrolyseras och återabsorberas (enterohepatisk cirkulation) och elimineras huvudsakligen via urinen i biologiskt inaktiv form. Oxidationen av östron och estradiol involverar cytokrom P450-zymer, huvudsakligen CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatiskt), CYP3A4, CYP3A5 samt CYP1B1 och CYP2C9.

De viktigaste noretisteronmetaboliterna är 5-alfa-dihydro-noretisteron-isomerer och tetrahydro-noretisteron-isomerer, vilka huvudsakligen utsöndras i urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugat.

Eliminering

Efter att ha absorberats elimineras ungefär 20 % av relugolix i urinen som oförändrad aktiv substans och 80 % elimineras genom metabolism via flera mindre metabola vägar, och/eller utsöndras via gallan som oförändrad aktiv substans. Cirka 38 % av den administrerade dosen utsöndras som metaboliter (andra än metabolit-C) i feces och urin. Metabolit-C bildas av tarmfloran och är den primära metaboliten i feces (51 %) och återspeglar vidare icke-absorberad aktiv substans.

Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden i terminalfasen ($t_{1/2}$) för relugolix, estradiol och noretisteron efter administrering av en Ryeqo-tablett som engångsdos är 61,5 timmar, 16,6 timmar respektive 10,9 timmar. Steady state för relugolix uppnås efter 12 till 13 dagars administrering en gång dagligen. Ackumuleringsgraden för relugolix vid administrering en gång dagligen är ungefär tvåfaldig, vilket återspeglar en effektiv halveringstid på cirka 25 timmar och ger stöd för administrering av relugolix en gång dagligen.

Akkumuleringen av estradiol och noretisteron vid administrering en gång dagligen rapporteras vara 33–47 %. Vid samtidig administrering med relugolix, en svag inducerare av intestinal (presystemisk) CYP3A-medierad metabolism, förväntas ackumuleringen av estradiol vara densamma eller något lägre.

Linjäritet/icke-linjäritet

Relugolix är förknippat med mer än proportionella exponeringsökningar i förhållande till dosen inom dosområdet 1–80 mg. Detta är mest uttalat vid doser över 20 mg och anses vara relaterat till P-gp-mättnaden i tarmkanalen som innebär en ökad peroral biotillgänglighet. Farmakokinetiken för relugolix vid administrering av 40 mg relugolix en gång dagligen är tidsberoende.

Särskilda populationer

De farmakokinetiska parametrarna för en engångsdos skilde sig inte mellan japanska och kaukasiska friska försökspersoner, vilket tyder på att farmakokinetiken för relugolix inte varierar med etnicitet. Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att det inte finns några kliniskt betydelsefulla skillnader i exponeringen för relugolix baserat på ålder, ras eller etnicitet, vikt eller BMI. Eftersom både estradiol och noretisteronacetat är välkända komponenter i hormonella kombinationsläkemedel utfördes inga studier i särskilda populationer.

Nedsatt njurfunktion

Efter administreringen av en engångsdos relugolix 40 mg till patienter med svårt nedsatt njurfunktion ökade $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för relugolix 1,5 gånger respektive 1,1 gång, jämfört med hos friska kontrollpersoner med normal njurfunktion. Efter administreringen av en engångsdos relugolix 40 mg till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ökade både $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för relugolix 1,5 gånger, jämfört med hos friska kontrollpersoner med normal njurfunktion. Lätt nedsatt njurfunktion var ingen signifikant kovariat för någon av de farmakokinetiska parametrarna för relugolix i en populationsfarmakokinetisk modell. Även om försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4) krävs ingen dosjustering av Ryeqo hos patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Effekten av terminal njursjukdom, med eller utan hemodialys, på farmakokinetiken för komponenterna i Ryeqo, nämligen estradiol, noretisteron och relugolix, hos premenopausala kvinnor, har inte utvärderats. Det är okänt hur mycket relugolix, estradiol eller noretisteron som avlägsnas genom hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Ryeqo får inte användas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Det krävs ingen dosjustering av Ryeqo för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Efter administrering av en engångsdos relugolix 40 mg till patienter med lätt nedsatt leverfunktion minskade $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för relugolix med 31 % respektive 24 %, jämfört med hos friska kontrollpersoner med normal leverfunktion. Efter administrering av en engångsdos relugolix 40 mg till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion minskade $AUC_{0-\infty}$ för relugolix med 5 % medan C_{max} ökade 1,2 gånger jämfört med hos friska kontrollpersoner med normal leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier har inte utförts med relugolix i kombination med estradiol och noretisteronacetat. Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Hos dräktiga kaniner som administrerades peroralt med relugolix under organogenesen observerades spontanabort och total kullförlust vid exponeringsnivåer (AUC) som är jämförbara med dem som uppnås med den rekommenderade humandosen på 40 mg/dag. Inga effekter observerades på den embryofetala utvecklingen hos råttor, dock interagerar inte relugolix med GnRH-receptorerna hos denna art i någon betydande omfattning.

Hos försöksdjur uppvisade estradiol eller estradiolvalerat en embryoletal effekt redan vid relativt låga doser och missbildningar i urogenitalkanalerna och feminisering av hanfoster observerades.

Noretisteron, liksom andra gestagener, orsakade virilisering av honfoster hos råttor och apa. Efter höga doser noretisteron observerades embryoletala effekter.

Laktation

Hos lakterande råttor som fick en peroral engångsdos radiomärkt relugolix på 30 mg/kg dag 14 postpartum, återfanns relugolix och/eller regulolixmetaboliter i mjölken 2 timmar efter dosen i koncentrationer som var upp till 10 gånger högre än i plasma. Halterna hade sjunkit till låga nivåer 48 timmar efter dosen. Större delen av den radioaktivitet i mjölken som härrörde från relugolix bestod av oförändrat relugolix.

Miljöriskbedömning

Studier av miljöriskbedömningar har visat att relugolix kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mannitol (E421)
Natriumstärkelseglykolat
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Magnesiumstearat (E572)
Hypromellos typ 2910 (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ryeqo-tabletterna är förpackade i burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med torkmedel, försedda med induktionsförseglat barnsäkert polypropenlock. Varje burk innehåller 28 tabletter.

Förpackningsstorlekar:

En burk (28 tabletter)

Tre burkar (84 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 juli 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmdragerade tabletter
relugolix/estradiol/noretisteronacetat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg relugolix, 1 mg estradiol (i form av hemihydrat) och 0,5 mg noretisteronacetat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter
3×28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ryeqo

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmdragerade tabletter
relugolix/estradiol/noretisteronacetat

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

28 tabletter

6. ÖVRIGT

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för mer information.

Torkmedlet får inte sväljas.

Gedeon Richter Plc.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmdragerade tabletter relugolix/estradiol/noretisteronacetat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ryeqo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ryeqo
3. Hur du tar Ryeqo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ryeqo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ryeqo är och vad det används för

Ryeqo innehåller de aktiva substanserna relugolix, estradiol och noretisteronacetat. Det används för behandling av måttliga till svåra symtom på myom i livmodern, vilket är en godartad tumör i livmodern. Ryeqo används till vuxna kvinnor (över 18 år) som inte kommit in i klimakteriet.

Hos vissa kvinnor kan myom i livmodern orsaka kraftiga menstruationsblödningar och smärta i bäckenet (smärta under naveln). Läkemedlet används för behandling av myom för att stoppa eller minska blödningar och för att minska smärta och obehag i bäckenet som är förknippat med myom.

Detta läkemedel innehåller relugolix, ett ämne som blockerar vissa receptorer i hjärnan vilket leder till minskad produktion av ett hormon som normalt sett stimulerar äggstockarna till att producera estradiol och progesteron. När receptorerna blockerats minskar halterna av östrogen och progesteron som cirkulerar i kroppen. Detta läkemedel innehåller också två typer av kvinnliga hormoner: estradiol som tillhör en grupp läkemedel som kallas östrogener, och noretisteron som tillhör en grupp läkemedel som kallas gestagener. Genom att dessa hormoner har inkluderats i Ryeqo bibehålls ett hormonellt tillstånd som liknar det i början av menstruationscykeln. På det sättet lindras symtomen samtidigt som läkemedlet bidrar till att hålla skelettet starkt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ryeqo

Använd inte Ryeqo

Använd inte Ryeqo om du har något av de tillstånd som anges nedan.

Om du har något av dessa tillstånd måste du tala om det för läkaren:

- om du är **allergisk** mot relugolix, estradiol, noretisteronacetat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har (eller har haft) en **blodpropp i ett blodkärl** i benen (djup ventrombos, DVT), i lungorna (lungemboli), hjärtat (hjärtinfarkt), hjärnan (stroke) eller andra delar av kroppen

- om du har eller tidigare har haft en sjukdom som orsakas av blodproppar i artärerna, såsom **hjärtinfarkt, stroke** eller **kärlkramp**
- om du har en **kogulationsrubbing** (såsom brist på protein C, brist på protein S, brist på antitrombin-III, eller faktor V Leiden-mutation)
- om du har **benskörhet**
- om du lider av **huvudvärk** med fokala neurologiska symtom, såsom förlamning eller nedsatt muskelkontroll, eller **migrän** med synstörningar
- om du har någon typ av **cancer** som kan förvärras av exponeringen för kvinnliga könshormoner, såsom **cancer i bröst eller i könsorgan**
- om du har eller någon gång har haft **tumörer i levern**
- om du har eller någon gång haft en **leversjukdom** och dina **leverfunktionsvärden** inte har återgått till det normala
- om du är **gravid** eller om du tror att du **kan vara gravid** eller om du **ammar**
- om du har **blödningar från underlivet** av okänt ursprung
- om du tar ett **hormonellt preventivmedel**, till exempel p-piller, och inte vill sluta att använda det

Om något av ovanstående tillstånd uppträder för första gången när du tar Ryeqo, ska du omedelbart sluta att ta läkemedlet och kontakta din läkare.

Om du är osäker på någon av punkterna ovan ska du tala med din läkare innan du tar Ryeqo.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ryeqo.

Du ska veta om att de flesta kvinnor har mindre eller ingen menstruationsblödning alls under behandlingen och i några veckor efteråt.

Läkaren kommer att prata med dig om din sjukdomshistoria och familjeanamnes. Läkaren kommer också att behöva kontrollera ditt blodtryck och kontrollera om du är gravid. Det kan även hända att du behöver genomgå en kroppsundersökning och extra kontroller som är specifika för dina medicinska behov och/eller problem, till exempel en bröstundersökning och en undersökning för att mäta hur starka dina ben är.

Sluta ta Ryeqo och kontakta läkare omedelbart om du:

- upplever något av de tillstånd som nämns i avsnittet ”Använd inte Ryeqo”
- får tecken på **leversjukdom**:
 - gulnad hud eller gula ögonvitor (gulsot)
 - illamående eller kräkningar, feber, svår trötthet
 - mörk urin, klåda eller smärta i övre delen av buken.
- får kraftigt förhöjt **blodtryck** (symtom kan vara huvudvärk, trötthet, yrsel)
- får **migrän** för första gången eller ovanligt svår **huvudvärk** som uppträder oftare än tidigare
- noterar eventuella tecken på **blodpropp** som skulle kunna betyda att du har en blodpropp i ett ben (dvs. djup ventrombos) eller i lungorna (dvs lungemboli), eller att du har fått en hjärtinfarkt eller stroke. Under ”Ryeqo och risk för blodproppar” hittar du en beskrivning av symtomen på dessa allvarliga tillstånd.
- blir **gravid**.

Tala om för din läkare om något av följande gäller dig:

- Du har en eller flera av **riskfaktorerna för att utveckla blodpropp** som anges nedan.
- Du har **högt blodtryck**.
- Du har **benskörhet**.
- Du lider av **migrän**.
- Du tror att du kan vara **gravid**. Behandlingen med Ryeqo leder vanligtvis till att menstruationsblödningen minskar avsevärt eller till och med uteblir, vilket gör det svårt att märka av en eventuell graviditet.

- Om du har eller tidigare har haft en **depression**.
- Om du har en **njursjukdom**.

Ryeqo och risk för blodproppar

Användning av andra läkemedel som innehåller östrogen och gestagen ökar risken för blodproppar. Risken för blodproppar med Ryeqo har inte fastställts. Ryeqo minskar östrogenhalten till en halt som liknar den i början av din normala menstruationscykel.

Faktorer som kan öka risken för blodpropp i vener och/eller i artärer:

- Stigande **ålder** (särskilt om du är över cirka 35 år).
- Om du är överviktig (kroppsmasseindex eller BMI över **30 kg/m²**).
- Om du behöver genomgå en **operation**, eller blir **sängliggande** under en längre period på grund av skada eller sjukdom (t.ex. vid ett gipsat ben).
- Om du har **fött barn nyligen**.
- Om någon i din släkt har haft en **blodpropp i ben, lungor eller annat organ**, eller har haft **hjärtinfarkt** eller **stroke i ung ålder** (t.ex. före 50 års ålder).
- Om du **röker**.
- Om du har problem med hjärtat (**klaffsjukdom**, en hjärtrytmstörning som kallas **förmaksflimmer**).
- Om du har **diabetes**.
- Om du har vissa sjukdomar såsom **systemisk lupus erythematosus** (SLE - en sjukdom som påverkar det naturliga försvarssystemet), **sicklecellsjukdom** (en ärftlig sjukdom i de röda blodkropparna), **Crohns sjukdom** eller **ulcerös kolit** (kronisk inflammatorisk tarmsjukdom), eller **cancer**.

Risken för att utveckla en blodpropp ökar ju fler tillstånd du har.

Symtomen på blodpropp beror på var blodproppen sitter.

*Symtom på blodpropp i benet (**djup ventrombos, DVT**)*

Symtomen på blodpropp i ett ben, så kallad djup ventrombos (DVT), kan omfatta:

- svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökande värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

*Symtom på blodpropp i lungorna (**lungemboli**)*

Symtom på blodpropp i lungorna, så kallad lungemboli (PE), kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andnöd eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med kraftig bröstsmärta
- blodiga upphostningar
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

*Symtom på **hjärtinfarkt***

Symtom på hjärtinfarkt kan vara tillfälliga och kan omfatta:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröst, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller av kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfäddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Symtom på stroke

Symtomen på stroke kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, allvarlig eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Operation

Om du ska opereras måste du tala om för kirurgen att du tar Ryeqo.

Levertumörer eller leversjukdom

I sällsynta fall har levertumörer eller leversjukdom rapporterats hos kvinnor som tar östrogener och gestagener. Om du får några symtom på gulsot ska du kontakta läkare för ytterligare medicinsk rådgivning.

Nedsatt njurfunktion

Om du upplever att urinproduktionen minskar eller märker av en eventuell vätskeretention (ansamling av vätska i kroppen) som orsakar svullnad i ben, fotleder eller fötter, ska du kontakta läkare för ytterligare medicinsk rådgivning.

Förändrat blödningsmönster vid menstruation

Behandlingen med Ryeqo leder vanligtvis till att menstruationsblödningen (din mens) minskar avsevärt eller till och med uteblir under de första 30 dagarna med behandlingen. Men om du fortsätter att ha kraftiga blödningar ska du tala om det för läkaren.

Depression

Om du upplever att ditt humör förändrats eller får symtom på depression ska du kontakta läkare för ytterligare medicinsk rådgivning.

Förhöjt blodtryck

I sällsynta fall kan behandlingen med Ryeqo leda till lätt förhöjt blodtryck. Om du får symtom på förhöjt blodtryck ska du kontakta läkare för ytterligare medicinsk rådgivning.

Prolaps eller utstötning av myomet

Myom kan utvecklas var som helst i livmoderväggen, inklusive i submukosan, ett tunt vävnadslager i livmodern. Hos vissa kvinnor kan myomet skjutas ut eller glida igenom livmoderhalsen och in i slidan, och leda till betydligt kraftigare livmoderblödning eller smärta. Om du återfår svåra blödningar efter att dina symtom förbättrats av behandlingen med Ryeqo ska du kontakta läkare för medicinsk rådgivning.

Sjukdomar i gallblåsan

Vissa kvinnor som tar östrogen- och gestagenhormoner, däribland Ryeqo, har rapporterat problem med gallblåsan (gallsten eller inflammation i gallblåsan). Om du får ovanligt svår smärta under bröstkorgen eller i övre delen av buken ska du kontakta läkare för medicinsk rådgivning.

Barn och ungdomar

Ryeqo ska inte tas av barn under 18 år eftersom säkerheten och effekten för Ryeqo inte har fastställts i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ryeqo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala med din läkare om du tar något av nedanstående läkemedel. Dessa läkemedel kan påverka Ryeqo eller påverkas av Ryeqo:

- Vissa läkemedel som används för behandling av **epilepsi** (t.ex. karbamazepin, topiramet, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamat).
- Vissa läkemedel som används för behandling av **hiv/AIDS** (humant immunbristvirus/förvärvat immunbristsyndrom) (t.ex. ritonavir, efavirenz).
- Vissa läkemedel som används för behandling av **hepatit C-virus (HCV)** (t.ex. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glekaprevir).
- Vissa läkemedel som används för behandling av **svampinfektioner** (t.ex. ketokonazol, itraconazol, flukonazol, griseofulvin).
- Vissa läkemedel som används för behandling av **bakterieinfektioner** (t.ex. rifampicin, rifabutin, klaritromycin, erytromycin, gentamicin, tetracyklin, griseofulvin).
- Vissa läkemedel som används för behandling av **högt blodtryck i artärerna i lungorna** (t.ex. bosentan).
- Vissa läkemedel som används för behandling av **högt blodtryck** (t.ex. diltiazem, karvedilol, verapamil).
- Vissa läkemedel som används för behandling av **oregelbundna hjärtslag** (t.ex. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin, verapamil).
- Vissa läkemedel som används för behandling av **kärlkramp** (t.ex. ranolazin, karvedilol, verapamil).
- Vissa läkemedel för att förhindra avstötning av organ **efter transplantation** (t.ex. ciklosporin).
- Växtbaserade läkemedel som innehåller **johannesört** (*Hypericum perforatum*).

Graviditet och amning

Ta inte Ryeqo om du är gravid eller ammar. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Om du blir gravid ska du sluta ta Ryeqo och kontakta läkare.

Ryeqo stoppar ägglossningen och det är därför inte troligt att du blir gravid när du använder Ryeqo om du använder läkemedlet enligt anvisningarna. Ägglossningen och menstruationsblödningarna återkommer snabbt efter att behandlingen med Ryeqo har avslutats och alternativ preventivmetod rekommenderas omedelbart efter att Ryeqo har avslutats.

Beroende på när i din cykel du börjar ta Ryeqo kan det ta tid att uppnå fullständigt hämrad ägglossning med Ryeqo. Därför ska du använda icke-hormonella preventivmetoder (t.ex. kondom) under den första månaden efter att du börjat ta Ryeqo.

Om du missar att ta din dos i två dagar i följd eller mer, ska du använda icke-hormonella preventivmedel (t.ex. kondom) under de följande 7 behandlingsdagarna.

Körförmåga och användning av maskiner

Ryeqo har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Laboratorieprover

Om du behöver lämna blod- eller urinprov ska du tala om för läkaren eller laboratoriepersonalen att du tar Ryeqo eftersom detta läkemedel kan påverka svaren på vissa prover.

Ryeqo innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Ryeqo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett per dag.

Tabletten måste tas via munnen varje dag vid ungefär samma tid, med eller utan mat med lite vätska.

Det rekommenderas att du börjar ta Ryeqo någon av de första fem dagarna efter menstruationsblödningens början. Om du börjar vid en annan tidpunkt i menstruationscykeln kan du till en början uppleva att blödningen blir oregelbunden eller kraftigare.

Om du har tagit för stor mängd av Ryeqo

Det har inte rapporterats några allvarliga skadliga effekter av att flera doser av detta läkemedel har tagits samtidigt. Stora doser av östrogen kan orsaka illamående och kräkningar och blödningar från slidan. Om du har tagit för många Ryeqo-tabletter, rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Ryeqo

Om du har missat att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det, och sedan fortsätta att ta din tablett nästa dag som vanligt. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett.

Om du slutar att ta Ryeqo

Tala först med läkare om du vill sluta att ta Ryeqo. Läkaren kommer att förklara effekterna av att avbryta behandlingen och diskutera andra möjligheter med dig.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar av Ryeqo har rapporterats och listas nedan efter hur vanliga de är.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- värmevallningar
- mycket riklig, oregelbunden eller långvarig blödning från livmodern
- håravfall
- minskad sexlust
- irritabilitet
- ökad svettning
- en knöl i bröstvävnaden (bröscysta)
- matsmältningsbesvär
- nattliga svettningar.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- avstötning av myomet (myomet tränger helt eller delvis ut genom slidan, vanligtvis med ökad blödning från slidan).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ryeqo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är relugolix, estradiol och noretisteronacetat. En filmdragerad tablett innehåller 40 mg relugolix, 1 mg estradiol (i form av hemihydrat) och 0,5 mg noretisteronacetat.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mannitol (E421), natriumstärkelseglykolat, hydroxipropylcellulosa (E463), magnesiumstearat (E572), hypromellos typ 2910 (E464), titandioxid (E171), triacetin (E1518), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ryeqo är en ljusgul till gul, filmdragerad rund tablett på 8 mm, med ”415” på ena sidan och slät på den andra sidan. Ryeqo finns i burkar som innehåller 28 filmdragerade tabletter. Varje burk innehåller även torkmedel och är försedd med ett induktionsförseglat barnsäkert lock.

Förpackningsstorlekar:

En burk (28 tabletter)

Tre burk (84 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungern

Tillverkare (anläggningar som frisläpper tillverkningsatts)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungern

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.