

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 vuxna kvinnor i fertil ålder för:

- behandling av måttliga till svåra symtom på myom.
- symtomatisk behandling av endometrios hos kvinnor som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för sin endometrios (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ryeqo ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av myom och/eller endometrios.

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).

Minskad bentäthet (BMD) och osteoporos

DXA-undersökning (Dual energy X-ray Absorptiometry) rekommenderas efter 1 års behandling. Patienter med riskfaktorer för osteoporos eller benförlust rekommenderas genomgå DXA-undersökning innan behandling med Ryeqo påbörjas (se avsnitt 4.4).

Innan behandlingsstart

Graviditet måste uteslutas innan behandlingen med Ryeqo påbörjas.

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.

Ryeqo kan användas utan avbrott. Utsättande bör övervägas när patienten går in i menopaus eftersom symtomen vid såväl myom som endometrios går tillbaka när menopaus börjar.

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 med Ryeqo**.

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 tabletter

Om en tablett missas måste den tas så snart som möjligt och behandlingen sedan fortsätta nästa dag med en tablett vid den vanliga tidpunkten.

Om två eller fler tabletter i följd missas kan den preventiva effekten försvagas. En icke-hormonell preventivmetod ska användas under de följande sju behandlingsdagarna (se avsnitt 4.6).

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av Ryeqo i en äldre population för dessa indikationer.

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).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Ryeqo för barn under 18 år för behandling av symtom på myom.

Säkerhet och effekt för Ryeqo för barn under 18 år för behandling av endometrios har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

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 pågående venös eller arteriell tromboembolisk sjukdom (se avsnitt 4.3).

Risikfaktorer 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:

- unilateral svullnad av ett 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 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, hjärklaffsjukdom 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

Efter en initial icke kliniskt relevant minskning av bentätheten (BMD) stabiliserades bentätheten efter 12-24 veckors behandling och låg därefter kvar på en stabil nivå (mätningar utfördes i upp till 2 år). Genomsnittlig minskning av BMD under det första behandlingsåret med Ryeqo var 0.69 %. Dock sågs minskningar med > 3 % hos 21 % av patienterna. Av denna anledning rekommenderas en DXA-undersökning efter behandlingens 52 första veckor och därefter när så anses lämpligt. Beroende på omfattningen av BMD-förändringen kan nyttan och riskerna med Ryeqo behöva omprövas.

För patienter med benskörhetsfraktur i anamnesen eller andra riskfaktorer för osteoporos eller benförlust, inklusive patienter som tar läkemedel som kan påverka BMD, bör nyttan 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 levertestavvikelse 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 för behandling av myom hade amenorré (51,6 %) eller cyklisk blödning (15,4 %), medan resten (31,9 %) hade ett oregelbundet blödningsmönster vid bedömningen vecka 24. Vid bedömning vecka 52 och vecka 104 hade 70,6 % respektive 58,3 % av kvinnorna som fick Ryeqo amenorré.

Av patienterna med endometrios hade majoriteten (65,2 %) amenorré vid bedömning vecka 24. Vid bedömning vecka 52 och vecka 104 hade 76,6 % respektive 82,3 % av kvinnorna 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 myomet

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

Mindre blodtrycksökningar har rapporterats hos kvinnor som tar Ryeqo men öknings 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, kolelitis 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 östrogen och gestagener kan påverka svaren på vissa laboratorieprover, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion samt plasmahalterna av proteiner (bärarproteiner), 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 arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC) och den maximala koncentrationen (C_{max}) för relugolix 4,1- respektive 3,8-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, topiramat, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamat), 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.

Effekten av samtidigt administrerade läkemedel på exponeringen för relugolix i kliniska prövningar, samt rekommendationer, sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3. Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på exponeringen för relugolix i kliniska prövningar ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} ; i fallande ordning), samt rekommendationer

Dos av interagerande läkemedel	Dos av relugolix	Förändrad $AUC_{0-\infty}$ för relugolix	Förändrad C_{max} för relugolix	Rekommendation
Erytromycin 500 mg QID, multipla doser	40 mg som engångsdos	4,1 ggr ↑	3,8 ggr ↑	Samtidig användning av Ryeqo med erytromycin och andra orala P-gp-hämmare rekommenderas inte
Azitromycin 500 mg som engångsdos	120 mg som engångsdos**	1,5 ggr ↑	1,6 ggr ↑	Om samtidig användning av Ryeqo och orala P-gp-hämmare som tas en eller två gånger dagligen inte kan undvikas (t.ex. azitromycin), ska Ryeqo tas först. P-gp-hämmaren ska inte tas förrän det har gått minst 6 timmar efter Ryeqo. Patienterna ska övervakas med tätare intervall avseende biverkningar.
Azitromycin 500 mg som engångsdos 6 timmar efter administrering av relugolix		1,4 ggr ↑	1,3 ggr ↑	
Vorikonazol 200 mg BID, multipla doser	40 mg som engångsdos	51 % ↑	21 % ↑	Inga dosförändringar rekommenderas vid samtidig administrering av relugolix och CYP3A4-hämmare utan P-gp-hämmande effekt
Flukonazol 200 mg QD, multipla doser	40 mg som engångsdos	19 % ↑	44 % ↑	
Atorvastatin	40 mg som engångsdos	5 % ↓	22 % ↓	

80 mg QD, multipla doser				
Rifampicin 600 mg QD, multipla doser	40 mg som engångsdos	55 %↓	23 %↓	Samtidig administrering av Ryeqo med rifampicin och andra läkemedel som är både P-gp-inducerare och kraftiga CYP3A4-inducerare rekommenderas inte. Relugolixkomponenten i Ryeqo kan få sämre effekt.

*Data som redovisas som en förändring med X ggr representerar kvoten mellan samtidig administrering och administrering av enbart relugolix. Data som redovisas som procentuell förändring representerar procentuell skillnad jämfört med enbart relugolix.

**För ytterligare uppgifter, se produktresumén för Orgovyx; effekten för 40 mg-dosen har inte undersökts men förväntas vara större.

Ökning anges med ”↑”, minskning med ”↓”.

AUC = area under kurvan, $C_{\max}$ = maximal koncentration, QD = en gång dagligen, BID = två gånger dagligen, TID = tre gånger dagligen, QID = fyra gånger dagligen.

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 intestinalt P-gp vid en 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 kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för dabigatranetexilat (P-gp-substrat) observerades vid

samtidig administrering av relugolix. Några kliniskt betydelsefulla effekter av relugolix på andra P-gp-substrat förväntas inte..

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 hos patienter som behandlas för myom eller endometrios är huvudvärk (13,2 %), värmevallningar (10,3 %) och livmoderblödning (5,8 %).

Biverkningarna som listas i tabell 4 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 över biverkningar

Tabell 4. Biverkningar hos patienter med myom och endometrios

Psykiatriska tillstånd	
Vanliga	Irritabilitet Minskad libido*
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel
Blodkärl	
Mycket vanliga	Värmevallningar
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående
Mindre vanliga	Dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Alopeci Hyperhidros Nattliga svettningar
Mindre vanliga	Angioödem Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Livmoderblödning** Vulvovaginal torrhet
Mindre vanliga	Bröstcysta Avstötning av myomet

*innefattar minskad libido, förlorad libido och störning av libido.

**innefattar menorrhagi (kraftig menstruationsblödning), metrorragi (mellanblödningar), vaginal blödning, livmoderblödning, polymenorré och oregelbundna menstruationer.

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.

Överdoseringsmed 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. Överdoseringsmed 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 benmineralitet.

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 äggstockskönshormoner

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 hos kvinnor med myom och 38 pg/ml hos kvinnor med endometrios, motsvarande estradiolkoncentrationer som förknippas med den tidiga follikelfasen i menstruationscykeln. Progesteronhalten bibehölls i båda populationerna på < 3,0 ng/ml med Ryeqo.

Effekter på ägglossningsfunktionen

I en enkortsstudie 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).

Myom

Effekt och säkerhet under 24 veckor

Effekt och säkerhet för Ryeqo givet en gång dagligen till patienter med myom 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 (studie L1 och L2). 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-volym < 80 ml och en minskning i MBL-volym från baslinjen med minst 50 %, bland kvinnorna som fick behandling med Ryeqo jämfört med dem som fick placebo (tabell 5). Minskade MBL-volymer sågs redan vid den första bedömningen (vecka 4). Resultaten för övriga, sekundära effektmått vad gäller blödningar visas i tabell 5. Alla viktiga sekundära effektmått var alfakontrollerade.

Tabell 5. Utfallet av primära och utvalda sekundära effektbedomningar i studie L1 och studie L2 (myom)

	Studie L1		Studie L2	
	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-volymen	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 hemoglobinhalten 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 myomvolym	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Procentuell förändring av livmodervolymen	-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-volym på < 80 ml och en minskning i MBL-volym från baslinjen med minst 50 % under de senaste 35 behandlingsdagarna.

^b p-värde $< 0,0001$ avser Ryeqo jämfört med placebo, stratifierat efter MBL-volym 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 $\leq 10,5$ g/dl vid baslinjen

^e Hos patienter med måttlig till svår smärta vid baslinjen

Förkortningar: MBL = menstruationsblodförlust; num. skattn.sk. = numerisk skattningsskala, UFSQoL = förändring av fibroid-symptomets svårighetsgrad och livskvalitet

Endometrios

Effekt och säkerhet under 24 veckor

Effekt och säkerhet för Ryeqo givet en gång dagligen till patienter med endometrios har utvärderats i två 24 veckor långa, multinationella, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade replikatstudier på patienter i åldern 18-50 år med måttlig till svår smärta som var förknippad med endometrios (studie S1 och S2). Endometrios skulle ha bekräftats genom direkt visualisering under operation och/eller genom histologisk analys och patienterna skulle ha måttlig till svår smärta baserat på en 11-punkts numerisk skattningsskala (NRS).

Båda studierna var indelade i 3 behandlingsgrupper: Kvinnorna randomiserades till att få relugolix 40 mg + estradiol 1 mg och noretisteronacetat 0,5 mg (E2/NETA) (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 E2/NETA i 12 veckor. Patienter som hade måttlig till svår smärta före screeningperioden och till efter inkörningsperioden (dvs. i minst två cykler) kunde delta. En stor andel (83,2 %) av studiepopulationen i studie S1 och S2 hade tidigare opererats eller genomgått annan behandling av endometrios, medan en mindre andel (8 %) av studiepopulationen inte hade opererats eller fått medicinsk behandling innan de gick med i studierna. Vid baslinjen använde de flesta patienterna (92,6 %) smärtstillande medel mot underlivssmärta, där 29,1 % av patienterna i studie S1 och 48,4 % av patienterna i studie S2 använde opioider. Övriga frekvent använda läkemedel mot endometrios var dienogest (19,4 %), p-piller med östrogen/gestagen (15,2 %) och GnRH-hämmare (7,6 %). Kvinnornas medianålder var 34 år och genomsnittligt BMI var 26 kg/m². Cirka 91 % av kvinnorna var vita, 6 % var färgade och 3 % var av annan etnisk tillhörighet.

Minskning av dysmenorré och icke-menstruationsrelaterad underlivssmärta

Studie S1 och S2 hade två co-primära effektmått, som bestod av två analyser av behandlingsrespons. I båda studierna observerades en statistiskt signifikant högre andel som svarade på behandlingen (respondenter), definierat som minskning av dysmenorré från baslinjen på minst 2,8 poäng under de senaste 35 behandlingsdagarna utan ökad användning av analgetika (ibuprofen eller opioid), respektive definierat som minskning av icke-menstruationsrelaterad underlivssmärta från baslinjen på minst 2,1 poäng under de senaste 35 behandlingsdagarna, utan ökad användning av analgetika (ibuprofen eller opioid) (tabell 6).

Tabell 6. Utfall för co-primära effektmått i studie S1 och S2 (endometrios)

Definition av effektmått	Studie S1		Studie S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Antal (%) respondenter med dysmenorré ^{a,c}	158 (74,5 %)	57 (26,9 %)	155 (75,2 %)	62 (30,4 %)
Antal (%) respondenter med icke-menstruationsrelaterad underlivssmärta (NMPP) ^{b,c}	124 (58,5 %)	84 (39,6 %)	136 (66,0 %)	87 (42,6 %)

^a Respondenter var patienter vars NRS-poäng för dysmenorré minskat med $\geq 2,8$ poäng från baslinjen till vecka 24/EOT, utan att patienten ökat sin användning av i studien specificerade analgetika mot underlivssmärta från baslinjen till vecka 24/EOT.

^b Respondenter var patienter vars NRS-poäng för NMPP minskat med $\geq 2,1$ poäng från baslinjen till vecka 24/EOT, utan att patienten ökat sin användning av i studien specificerade analgetika mot underlivssmärta från baslinjen till vecka 24/EOT.

^c p-värde $< 0,0001$ är en jämförelse mellan Ryeqo och placebo, justerad för smärtpoäng vid baslinjen, tid sedan första kirurgiska diagnos på endometrios, samt geografisk region.

Förkortningar: EOT=behandlingens slut; N = antal patienter; NMPP = Non menstrual pelvic pain (icke-menstruationsrelaterad underlivssmärta); NRS = numerisk skattningsskala (0 = ingen smärta, 10 = värsta tänkbara smärta).

Resultaten för sekundära huvudeffektmått visas i tabell 7. Alla sekundära huvudeffektmått var alfakontrollerade.

Tabell 7. Utfall för valda sekundära effektmått i studie S1 och studie S2 (endometrios)

Definition av effektmått	Studie S1		Studie S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Förändring av smärtpoäng på EHP-30, LS-medelvärde (SE) ^{a,b}	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Förändring av genomsnittlig NRS-poäng för dysmenorré, LS-medelvärde (SE) ^{a,b}	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Förändring av genomsnittlig NRS-poäng för NMPP, LS-medelvärde (SE) ^{a,b}	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Förändring av genomsnittlig NRS-poäng för dyspareuni, LS-medelvärde (SE) ^{a,b}	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Andel patienter som inte använde i protokollet angivna opioider mot smärta på grund av endometrios, n (%) ^c	182 (85,8 %)	162 (76,4 %)	169 (82,0 %)	135 (66,2 %)

^a Minsta kvadratmedelvärden baserades på en modell med blandade effekter, med behandling, baslinjevärde, besök, geografisk region (Nordamerika, övriga världen), tid sedan första kirurgiska diagnos på endometrios (< 5 år, ≥ 5 år), och interaktion för behandling per besök som fasta effekter. Besök var också inkluderade i modellen som en slumpmässig effekt för varje patient. En ostrukturerad kovariansmatris förutsattes.

^b Förändring från baslinjen till vecka 24/EOT.

^c Vid vecka 24/EOT.

Förkortningar: EOT = behandlingens slut; LS-medelvärde = minsta kvadratmedelvärde; N = antal patienter; NMPP = ej menstruationsrelaterad underlivssmärta; NRS = numerisk skattningsskala; SE = standardfel.

Mätningar av benmineraltätheten (BMD) under 104 veckor

Effekten av Ryeqo på BMD utvärderades med DXA-undersökning vecka 12, 24, 36, 52 och 104.

Sammanlagt 477 kvinnor med myom som hade fullföljt de 24 veckor långa pivotala studierna (studie L1 och L2) deltog i en 28 veckor lång, öppen förlängningsstudie med en grupp (studie L3), 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. Totalt deltog 802 kvinnor med endometrios som hade fullföljt de 24 veckor långa pivotala studierna (studie S1 och S2) i förlängningsstudien (studie S3) där samtliga fick Ryeqo.

BMD-värden under 104 veckor hos patienter med myom och patienter med endometrios sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8. Benmineraltäthet (BMD) under 104 veckor hos patienter med myom och patienter med endometrios

	<u><i>Ryeqo</i></u> <u>(N = 672)</u>	<u><i>Placebo</i></u> <u>(N = 672)</u>
Ländrygg (L1–L4)		
<i>Studie L1 och L2, S1 och S2</i>		
<i>Vecka 12</i>		
N	553	545
LS-medelvärden, procentuell förändring ^a	-0,56	0,15
(95 % KI)	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
<i>Vecka 24</i>		
N	528	516
LS-medelvärden, procentuell förändring ^a	-0,59	0,13
(95 % KI)	(-0,82; -0,37)	(-0,09; 0,36)
<i>Studie L3 och S3</i>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i> → <i>Ryeqo</i></u>
<i>Vecka 36</i>		
N	387	379
LS-medelvärden, procentuell förändring ^a	-0,66	-0,00
(95 % KI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
<i>Vecka 52</i>		
N	365	351
LS-medelvärden, procentuell förändring ^a	-0,69	-0,30
(95 % KI)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; -0,01)
<i>Randomiserad utsättningsstudie och studie S3</i>	<i>Ryeqo</i>	<i>Placebo^b</i>
<i>Vecka 104</i>		
N	221	229
LS-medelvärden, procentuell förändring ^b	-0,40	-0,18
(95 % KI)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Förkortningar: LS-medelvärde = minsta kvadratmedelvärde; KI =konfidensintervall; N = antal patienter

^aProcentuell förändring från baslinjen; ^bMajoriteten av patienterna som randomiserades till placebogruppen i den randomiserade utsättningsstudien behandlades med Ryeqo inom cirka 2 cykler efter återkomst av kraftiga menstruationsblödningar

I Ryeqo-gruppen var LS-medelvärdet för procentuell förändring av benmineraltäthet i ländryggen från baslinjen till vecka 52 och vecka 104, -0,69 % respektive -0,40 %.

Hos de endometriospatienter som uppfyllde kriterierna för BMD-förlust observerades återhämtning eller trend mot återhämtning av BMD i ryggraden hos 100% av patienterna över en period på 12 månader efter avslutad Ryeqo-behandling.

Mätningar av benmineraltätheten under 12 veckor på kvinnor med myom och kvinnor med endometrios som behandlats med relugolix som monoterapi

Hos kvinnor som behandlades med relugolix som monoterapi i 12 veckor i studie L1 och L2, samt i studie S1 och S2, minskade benmineraltätheten i ländryggen med -1,86 % 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 ytterligare beskriva effekterna av Ryeqo på den procentuella förändringen av benmineraltätheten under 52 veckors behandling genomfördes en observationsstudie av obehandlade, åldersmatchade kvinnor med myom och kvinnor med endometrios. I studien ville man karakterisera benmineraltätheten hos premenopausala kvinnor i åldern 18-50 år under en längre tid (naturalförloppsstudie). Under 52 veckors observation sågs minimala förändringar i benmineraltätheten vid behandling med Ryeqo, jämfört med i en åldersmatchad kohort av premenopausala kvinnor med myom och endometrios.

Effekter på endometrium

I de kliniska studierna observerades inga fall av endometriehyperplasi eller endometrie cancer, konstaterat genom biopsi, hos kvinnor som behandlats med Ryeqo i upp till 52 veckor.

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 eller endometrios (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 9.

Tabell 9. 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 10.

Tabell 10. 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} = tidn till den maximal observerad koncentration.

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 x 10³ 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-enzymerna 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 cytochrom P450-enzymerna, 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.

Ackumuleringen 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 iakttas 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 råtta, 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 urogenitalkanalen och feminisering av hanfoster observerades.

Noretisteron, liksom andra gestagener, orsakade virilisering av honfoster hos råtta 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 relugolixmetaboliter 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 för miljöriskbedömning har visat att detta läkemedel 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

Burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med torkmedel, försedda med induktionsförseglat barnskyddade lock av polypropen, innehållande 28 filmdragerade tabletter. En förpackning innehåller 28 eller 84 filmdragerade tabletter.

PVC/Al-bliester med torkmedel, förpackade i dospåsar av treskiktat PET/Al/PE-folie innehållande 14 filmdragerade tabletter. En förpackning innehåller 28 eller 84 filmdragerade 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
EU/1/21/1565/003
EU/1/21/1565/004

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 tillverkningsats

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 webbportalen 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. LÄKEMEDLETS 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
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL 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	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 förpackningar med 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

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 YTTRE FÖRPACKNINGEN

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDELETS 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

14 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET 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/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

Mån→Tis→Ons→Tors→Fre→Lör→Sön→...→Sön

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 livmodertumör.
- symtom förknippade med endometrios hos kvinnor som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för sin endometrios (endometrios är en ofta smärtsam sjukdom som innebär att vävnad av samma typ som normalt finns i livmodern – endometriet – växer utanför livmodern).

Ryeqo används till vuxna kvinnor (över 18 år) innan de kommit in i klimakteriet.

Hos vissa kvinnor kan myom i livmodern orsaka kraftiga menstruationsblödningar och smärta i bäckenet (smärta under naveln). Ryeqo 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.

Kvinnor som har endometrios kan få smärtor i bäckenområdet eller nedre delen av magen, menstruationssmärter och smärtor vid samlag. Ryeqo används mot endometrios för att minska symtomen som orsakas av att livmodervävnad växer på fel ställen.

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 blockeras 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 **kogulationsrubbning** (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 har 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 fylldskänsla 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 andfåddhet
- 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 skjuta 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, topiramat, 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, itrakonazol, 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 hämmad 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 två tabletter eller fler i följd 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 tablett 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 har missat två tabletter eller fler i följd, diskutera med läkare och använd ett icke-hormonellt preventivmedel (t.ex. kondom) under de följande 7 behandlingsdagarna.

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.

Sök omedelbart vård om du får något av följande tecken och symtom på en allergisk reaktion:

- svullnad av läppar, ansikte eller svalg.

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

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- huvudvärk
- värmevallningar.

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

- irritabilitet
- minskad sexlust
- yrsel
- illamående
- håravfall
- ökad svettning
- nattliga svettningar
- ledsmärtor
- mycket riklig, oregelbunden eller långvarig blödning från livmodern
- torrhet i underlivet.

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

- matsmältningsbesvär
- nässelutslag (urtikaria)
- angioödem (snabb svullnad av slemhinnor eller hud i ansiktet, munhålan, tungan, magen eller armar och ben)
- knuta i bröstvävnaden (bröstcysta)
- 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 av högdensitetspolyeten (HDPE) med torkmedel, försedda med induktionsförseglat barnskyddande lock av polypropen, alternativt i PVC/Al-bliester med torkmedel förpackade i dospåsar av treskiktat PET/Al/PE-folie. En förpackning innehåller en eller tre burkar med 28 tabletter i varje, eller två eller sex blisterkartor med 14 tabletter i varje.

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>.