

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 40 mg Relugolix, 1 mg Estradiol (als Hemihydrat) und 0,5 mg Norethisteronacetat.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält ca. 80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Hellgelbe bis gelbe, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 8 mm, beschriftet mit „415“ auf einer Seite und unbeschriftet auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Eine Tablette Ryeqo wird täglich in etwa zur selben Tageszeit, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen. Die Tabletten sollen nach Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo eine Dual X-Ray Absorptiometry (DXA) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Behandlungsbeginn muss die erste Tablette innerhalb von 5 Tagen nach Einsetzen der Menstruationsblutung eingenommen werden. Wird die Behandlung an einem anderen Tag des Menstruationszyklus begonnen, können zunächst unregelmäßige und/oder starke Blutungen auftreten.

Vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Ryeqo kann ohne Unterbrechung eingenommen werden. Das Absetzen der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei der Patientin die Menopause beginnt, da sich Uterusmyome mit

Beginn der Menopause bekanntlich zurückbilden. Nach 1 Jahr Behandlung wird ein DXA-Scan empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Empfängnisverhütende Eigenschaften von Ryeqo

Vor Beginn der Behandlung müssen sämtliche hormonellen Kontrazeptiva abgesetzt werden, da die begleitende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Nach Behandlungsbeginn sollten für mindestens 1 Monat nicht hormonelle Methoden zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

Nach mindestens einmonatiger Anwendung hemmt Ryeqo bei Frauen, die die empfohlene Dosis einnehmen, den Eisprung und gewährleistet eine ausreichende Empfängnisverhütung.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass der Eisprung nach Absetzen der Behandlung rasch wieder auftritt. Daher muss vor dem Absetzen der Behandlung mit der Patientin ein Gespräch über geeignete Verhütungsmethoden geführt werden; darüber hinaus muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Ausgelassene Dosen

Wird eine Dosis ausgelassen, muss sie schnellstmöglich nachgeholt und anschließend am nächsten Tag die Dosis zum üblichen Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn die Einnahme an 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen versäumt wird, ist für die nächsten 7 Tage der Behandlung eine nicht hormonelle Verhütungsmethode zu verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patientinnen*

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Ryeqo bei älteren Patientinnen.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patientinnen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung von Ryeqo nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist eine Dosisanpassung von Ryeqo nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Ryeqo ist bei Frauen mit schwerer Lebererkrankung kontraindiziert, wenn sich die Leberwerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter keinen relevanten Nutzen von Ryeqo bei Kindern unter 18 Jahren.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ryeqo kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollten bei Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehende oder frühere venöse thromboembolische Erkrankung (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder frühere arterielle thromboembolische kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, apoplektischer Insult, ischämische Herzkrankheit)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel oder aktivierte Protein-C(APC)-Resistenz, einschließlich Faktor-V-Leiden (siehe Abschnitt 4.4))
- Bekannte Osteoporose
- Kopfschmerzen mit fokalen neurologischen Symptomen oder Migräne mit Aura (siehe Abschnitt 4.4)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige Malignome (z. B. der Brust oder der Geschlechtsorgane)
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, sofern sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Schwangerschaft, vermutete Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Blutungen unbekannter Ursache im Genitalbereich
- Begleitende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ryeqo darf nur nach sorgfältiger diagnostischer Abklärung verordnet werden.

#### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Während der Behandlung müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen gemäß der klinischen Standardpraxis erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit Ryeqo müssen sämtliche hormonellen Kontrazeptiva abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach Beginn der Behandlung sollten für mindestens 1 Monat nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung angewendet werden. Vor der Behandlung bzw. Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

#### Risiko für thromboembolische Erkrankungen

Die Einnahme von Arzneimitteln, die ein Estrogen und ein Gestagen enthalten, erhöht das Risiko einer arteriellen oder venösen Thromboembolie (ATE oder VTE) gegenüber der Nichtanwendung.

Das Risiko für das Auftreten einer ATE/VTE unter Ryeqo wurde nicht ermittelt. Ryeqo enthält Estrogen und Gestagen in einer Dosis, die unterhalb der Dosis von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva liegt. Sie werden zusammen mit Relugolix, einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Rezeptorantagonisten, der die Bildung von Estrogen und Progesteron in den Ovarien hemmt, verabreicht. Die Estradiol-Werte im Serum liegen im Bereich der frühen Follikelphase (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Auftreten einer ATE/VTE muss die Behandlung sofort beendet werden. Ryeqo ist kontraindiziert bei Frauen mit vorausgegangener oder bestehender venöser oder arterieller thromboembolischer Erkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

### Risikofaktoren für venöse Thromboembolie (VTE)

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die estrogen- und gestagenhaltige Präparate anwenden, kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1 unten).

**Tabelle 1. Risikofaktoren für VTE**

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI erheblich zu.
Längere Immobilisierung, größere Operationen oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Arzneimittels (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition muss die Frau zur Beratung an einen Spezialisten überwiesen werden, bevor eine Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss beachtet werden (Informationen zu „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

### Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und den Arzt darüber zu informieren, dass sie Ryeqo anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur bei Stehen oder Gehen bemerkt wird
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- stechender Brustschmerz
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

### Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von Estrogen-/Gestagen-Produkten mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die estrogen- und gestagenhaltige Präparate anwenden, kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 2 unten).

**Tabelle 2. Risikofaktoren für ATE**

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre.
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie das Arzneimittel anwenden möchten.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.
Familiäre Vorbelastung (ATE) bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung des Arzneimittels (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

#### *Symptome einer ATE*

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und den Arzt darüber zu informieren, dass sie Ryeqo anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche im Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke hin.

Bei einem Myokardinfarkt können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm oder Bauch ausstrahlende Beschwerden
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge

#### Risiko von Knochenschwund

Bei einigen Frauen, die mit Ryeqo behandelt wurden und bei denen bei Behandlungsbeginn eine normale Knochendichte (*bone mineral density*, BMD) vorlag, wurde ein Knochenschwund variierenden Grades von > 3–8 % berichtet.

Daher wird nach den ersten 52 Behandlungswochen ein DXA-Scan empfohlen, um auszuschließen, dass bei der Patientin ein unerwünschter Grad an BMD-Verlust vorliegt, der den Nutzen der Behandlung mit Ryeqo überwiegt.

Der Nutzen und die Risiken von Ryeqo bei Patientinnen mit einer niedrig-traumatischen Fraktur in der Anamnese oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund, einschließlich der Einnahme von Arzneimitteln, die die BMD beeinflussen können, sollten vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Bei diesen Patientinnen wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo die Durchführung eines DXA-Scans empfohlen. Die Anwendung von Ryeqo sollte nicht begonnen werden, wenn das mit dem BMD-Verlust verbundene Risiko den möglichen Nutzen der Behandlung übersteigt.

#### Lebertumoren oder Lebererkrankung

Ryeqo ist kontraindiziert bei Frauen mit benignen oder malignen Lebertumoren oder Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3). Bei Auftreten von Ikterus ist die Behandlung abzubrechen.

In klinischen Studien trat bei < 1 % der mit Ryeqo behandelten Studienteilnehmerinnen eine asymptomatische, vorübergehende Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum über mindestens das 3-Fache des oberen Referenzbereichs auf. Bei akuten Auffälligkeiten der Leberfunktionswerte ist möglicherweise das Absetzen der Behandlung mit Ryeqo erforderlich, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Exposition von Relugolix ist bei Patientinnen mit mäßiger oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion erhöht (siehe Abschnitt 5.2), es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Die Menge von Relugolix, die durch Hämodialyse abgebaut wird, ist nicht bekannt.

#### Veränderungen im Menstruationsmuster

Die Patientinnen müssen darüber informiert werden, dass die Behandlung mit Ryeqo für gewöhnlich innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate zu einer schwächeren Menstruationsblutung oder zu Amenorrhö führt.

Frauen, die Ryeqo erhielten, hatten in der Regel eine Amenorrhö (51,6 %) oder zyklische Blutungen (15,4 %), der Rest (31,9 %) zeigte bei der Bewertung in Woche 24 ein unregelmäßiges Blutungsmuster. 70,6 % der Frauen, die Ryeqo erhielten, hatten in Woche 52 eine Amenorrhö.

Im Falle von persistierenden, übermäßig starken Blutungen müssen die Patientinnen ihren Arzt verständigen.

#### Empfängnisverhütende Eigenschaften von Ryeqo

Ryeqo bietet eine ausreichende Empfängnisverhütung, wenn es mindestens über einen Monat angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Frauen im gebärfähigen Alter müssen jedoch darauf hingewiesen werden, dass der Eisprung nach Absetzen der Behandlung rasch wieder auftritt. Daher muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden.

#### Herabgesetzte Erkennbarkeit einer Schwangerschaft

Bei Frauen, die Ryeqo einnehmen, kommt es häufig zu Amenorrhö oder einer Verringerung der Menge, Intensität oder Dauer der Menstruationsblutung.

Aufgrund dieser Veränderung im Menstruationsmuster kann es sein, dass eine Schwangerschaft nicht rechtzeitig erkannt wird. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und bei einer bestätigten Schwangerschaft muss die Behandlung abgebrochen werden.

#### Prolaps oder Ausstoßung eines Uterusmyoms

Submuköse Uterusmyome treten häufig auf (bei 15 % bis 20 % der Frauen mit Uterusmyomen) und bei manchen kann es dazu kommen, dass sie durch die Zervix prolabieren oder ausgestoßen werden, was manchmal vorübergehend stärkere Uterusblutungen zur Folge haben kann. Frauen, bei denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie submuköse Uterusmyome haben, müssen auf die Möglichkeit eines Prolaps oder einer Ausstoßung eines Uterusmyoms hingewiesen werden, wenn sie mit Ryeqo behandelt werden, und sollten sich an ihren Arzt wenden, wenn schwere Blutungen wieder auftreten, nachdem die Blutungssymptome unter der Behandlung mit Ryeqo nachgelassen haben.

#### Depression

Frauen mit anamnestisch bekannter Depression müssen sorgfältig überwacht werden und sollten Ryeqo absetzen, wenn es erneut zu einer schwerwiegenden Depression kommt. Es liegen begrenzte Daten zum Zusammenhang von Ryeqo oder anderen estradiol- und gestagenhaltigen Präparaten mit erstmalig auftretender Depression oder Exazerbation einer bestehenden Depression vor. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

#### Hypertonie

Bei Frauen, die mit Ryeqo behandelt werden, wurde ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks berichtet, klinisch relevante Anstiege sind jedoch selten. Sollte jedoch während der Anwendung von Ryeqo eine langanhaltende klinisch relevante Hypertonie auftreten, sollten die Hypertonie behandelt und der Nutzen einer Fortführung der Therapie geprüft werden. Wird die Behandlung mit Ryeqo abgesetzt, kann die Anwendung wieder aufgenommen werden, wenn unter antihypertensiver Therapie normotensive Werte erzielt werden können.

#### Erkrankung der Gallenblase

Es wurde berichtet, dass Erkrankungen der Gallenblase, Cholelithiasis und Cholezystitis bei der Anwendung von Estrogenen und Gestagenen, darunter auch Ryeqo, auftreten oder sich verschlechtern. Der Nachweis eines Zusammenhangs mit Ryeqo ist jedoch nicht eindeutig.

#### Labortests

Die Anwendung von Estrogenen und Gestagenen kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, der Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des corticosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Die Veränderungen liegen im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

#### Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Empfehlungen zu Wechselwirkungen mit Ryeqo beruhen auf Bewertungen von Wechselwirkungen der einzelnen Bestandteile.

### Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Bestandteile von Ryeqo

#### **Relugolix**

##### *Orale P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren:*

Die begleitende Anwendung von Ryeqo mit oralen P-gp-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Relugolix ist ein Substrat von P-gp (siehe Abschnitt 5.2), und in einer Interaktionsstudie mit Erythromycin, einem P-gp- und moderaten Cytochrom-P450-(CYP-) $3A4$ -Inhibitor, waren die Fläche unter der Kurve (AUC) und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) von Relugolix um das 6,2-Fache erhöht. Die begleitende Anwendung von P-gp-Inhibitoren kann die Exposition von Relugolix erhöhen. Dazu gehören u. a. bestimmte Antiinfektiva (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Gentamicin, Tetracyclin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Antihypertensiva (z. B. Carvedilol, Verapamil), Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin), Arzneimittel gegen Angina pectoris (z. B. Ranolazin), Ciclosporin, HIV- und HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Telaprevir). Wenn eine begleitende Anwendung mit ein- oder zweimal täglich oral einzunehmenden P-gp-Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidlich ist, ist Ryeqo zuerst einzunehmen und der P-gp-Inhibitor mindestens 6 Stunden danach einzunehmen, außerdem sollten die Patientinnen häufiger auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

##### *Starke Cytochrom P450 $3A4$ (CYP $3A4$ ) und/oder P-gp-Induktoren:*

Die begleitende Anwendung von Ryeqo mit starken CYP $3A4$ - und/oder P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP $3A4$ - und P-gp-Induktor, waren  $C_{max}$  und AUC von Relugolix um 23 % bzw. 55 % reduziert. Arzneimittel, die eine starke CYP $3A4$ - und/oder P-gp-Induktion bewirken, wie Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Topiramat, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin, Felbamat), Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin); Johanniskraut (*Hypericum perforatum*); Bosentan und HIV- oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Boceprevir, Telaprevir) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz), können die Plasmakonzentrationen von Relugolix verringern und zu einer Abnahme der therapeutischen Wirkung führen.

##### *CYP $3A4$ Inhibitoren*

Die begleitende Anwendung von Relugolix mit starken CYP $3A4$ -Inhibitoren ohne P-gp-Inhibition (Voriconazol) erhöhte die Exposition von Relugolix nicht in klinisch relevanter Weise. Darüber hinaus zeigte sich in einer klinischen Interaktionsstudie, dass die begleitende Verabreichung mit Atorvastatin, einem schwachen CYP $3A4$ -Enzyminhibitor, die Exposition von Relugolix nicht in klinisch relevanter Weise verändert.

#### **Estradiol und Norethisteronacetat**

##### *CYP $3A4$ Inhibitoren:*

Arzneimittel, die die Aktivität hepatischer arzneimittelmetabolisierender Enzyme hemmen, z. B. Ketoconazol, können die zirkulierenden Konzentrationen der Estrogen- und Norethisteron-Komponenten in Ryeqo erhöhen.

##### *CYP-Enzyminduktoren:*

Der Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann durch die begleitende Anwendung von Substanzen erhöht werden, von denen bekannt ist, dass sie arzneimittelmetabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren, wie z. B. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir sind zwar als starke Inhibitoren bekannt, aber sie sind auch Induktoren und können die Exposition von Estrogenen und Gestagenen verringern.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen beeinflussen. Klinisch kann eine Erhöhung des Estrogenstoffwechsels zu einer verminderten Wirksamkeit im Hinblick auf den Schutz vor Knochenschwund führen. Daher wird eine langfristige begleitende Anwendung von Leberenzyminduktoren mit Ryeqo nicht empfohlen.

#### Mögliche Auswirkungen der Bestandteile von Ryeqo auf andere Arzneimittel

##### *Relugolix:*

Relugolix ist ein schwacher Induktor von CYP3A4. Nach begleitender Anwendung mit einer täglichen Dosis Relugolix von 40 mg waren AUC und  $C_{max}$  von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, um 18 % bzw. 26 % vermindert. Basierend auf der klinischen Studie mit Midazolam werden jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen von Relugolix auf andere CYP3A4-Substrate erwartet.

Relugolix ist ein Inhibitor des brustkrebsresistenten Proteins (BCRP) *in vitro*, daher wurde eine Interaktionsstudie mit Rosuvastatin, einem BCRP- und organisch-anionentransportierenden Polypeptid-1B1(OATP1B1)-Substrat, durchgeführt. Nach begleitender Verabreichung mit einer täglichen 40-mg-Dosis Relugolix waren AUC und  $C_{max}$  von Rosuvastatin um 13 % bzw. 23 % vermindert. Die Effekte werden nicht als klinisch relevant angesehen, und daher wird keine Dosisanpassung von Rosuvastatin bei begleitender Anwendung empfohlen. Die klinischen Auswirkungen von Ryeqo auf andere BCRP-Substrate wurden nicht untersucht, und die Relevanz für andere BCRP-Substrate ist unbekannt.

Relugolix kann in der 40-mg-Dosis eine Sättigung des intestinalen P-gp hervorrufen, da Relugolix in der Dosisspanne von 10 – 120 mg eine über-dosisproportionale Pharmakokinetik aufweist, wodurch es zu einer verringerten Resorption begleitend angewendeter Arzneimittel, die P-gp-sensitive Substrate sind, kommen könnte. Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten, wie Dabigatranetexilat oder Fexofenadin durchgeführt. Die begleitende Anwendung von sensitiven P-gp-Substraten wird daher nicht empfohlen.

##### *Estradiol und Norethisteronacetat:*

Arzneimittel mit Estrogenen und Gestagenen können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können die Plasmakonzentrationen bei Anwendung von Ryeqo entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abfallen (z. B. Lamotrigin). Eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel kann erforderlich sein.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Ryeqo hemmt bei Frauen, die die empfohlene Dosis einnehmen, den Eisprung und sorgt für eine ausreichende Empfängnisverhütung. Die Anwendung einer nicht hormonellen Verhütungsmethode wird für 1 Monat nach Beginn der Behandlung und für 7 Tage nach 2 oder mehr ausgelassenen aufeinanderfolgenden Dosen empfohlen. Die begleitende Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass nach dem Absetzen der Behandlung die Ovulation rasch wieder auftritt. Vor dem Absetzen der Behandlung muss daher ein Gespräch mit der Patientin über eine geeignete Verhütungsmethode stattfinden; darüber hinaus muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Relugolix bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Relugolix zu Beginn

der Schwangerschaft das Risiko einer frühen Fehlgeburt erhöhen kann (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage der pharmakologischen Effekte können unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

Ryeqo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung muss bei Eintritt einer Schwangerschaft abgebrochen werden.

Das Risiko für schädliche Effekte bei Kindern von Frauen, die unbeabsichtigt während der Frühphase der Schwangerschaft Estrogene und Gestagene zur oralen Empfängnisverhütung angewendet haben, ist kaum bis nicht erhöht. Das erhöhte Risiko einer VTE während der postpartalen Periode muss bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Stillzeit

Ergebnisse aus präklinischen Studien deuten darauf hin, dass Relugolix in die Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zu Relugolix oder seiner Metaboliten in der Muttermilch oder seinen Auswirkungen auf den gestillten Säugling vor. Nachweisbare Mengen von Estrogen und Gestagen wurden in der Muttermilch bei Frauen festgestellt, die eine Therapie mit Estrogen und Gestagen erhielten. Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge können nicht ausgeschlossen werden.

Während der Anwendung von Ryeqo (siehe Abschnitt 4.3) und 2 Wochen nach dem Absetzen von Ryeqo ist das Stillen kontraindiziert.

### Fertilität

Ryeqo hemmt die Ovulation und führt häufig zu einer Amenorrhö. Die Ovulation und die Menstruationsblutung treten nach Absetzen der Behandlung rasch wieder auf (siehe Abschnitt 5.1).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ryeqo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (8,3 %) und Uterusblutungen (4,7 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 3 aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Nebenwirkungen sind innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen nach absteigendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 3. Nebenwirkungen**

<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Reizbarkeit
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hitzewallung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Dyspepsie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Alopezie Hyperhidrosis Nächtliche Schweißausbrüche
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig	Uterusblutung* Mamma-Zyste Libido vermindert
Gelegentlich	Uterine Ausstoßung eines Myoms

\* umfasst Menorrhagie und Metrorrhagie

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Einzeldosen von Relugolix bis zu 360 mg (das 9-Fache der empfohlenen klinischen Dosis von 40 mg) waren bei gesunden Männern und Frauen im Allgemeinen gut verträglich.

Überdosierungen bis zum 2-Fachen der empfohlenen Dosis wurden während der klinischen Entwicklung von Relugolix in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat ohne Berichte über Nebenwirkungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung wird eine unterstützende Behandlung empfohlen. In welcher Menge Relugolix, Estradiol oder Norethisteron durch eine Hämodialyse eliminiert werden, ist nicht bekannt.

Es wurden keine schwerwiegenden Krankheitssymptome nach akuter Einnahme hoher Dosen estrogenhaltiger Präparate bei Kleinkindern gemeldet. Eine Überdosierung von Estradiol und Norethisteronacetat kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und bei Frauen zu einer Abbruchblutung führen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Gonadotropin-Releasing-Hormonantagonisten, ATC-Code: H01CC54

#### Wirkmechanismus

Relugolix ist ein nicht-peptidischer GnRH-Rezeptorantagonist, der an GnRH-Rezeptoren in der anterioren Hypophyse bindet und diese Rezeptoren hemmt. Beim Menschen führt die Hemmung der GnRH-Rezeptoren zu einer dosisabhängigen Abnahme der Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der anterioren Hypophyse. Infolgedessen ist

die zirkulierende Konzentration von LH und FSH verringert. Die Verringerung der FSH-Konzentration verhindert das Follikelwachstum und die Follikelentwicklung und setzt dadurch die Bildung von Estrogen herab. Durch die Verhinderung eines LH-Anstiegs werden die Ovulation und die Entwicklung des Corpus luteum gehemmt, wodurch die Bildung von Progesteron verhindert wird. Daher bietet Ryego eine ausreichende Empfängnisverhütung, wenn es mindestens 1 Monat lang eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Estradiol handelt es sich um dasselbe Hormon, das auch endogen gebildet wird, welches ein potenter Agonist der nukleären Estrogen-Rezeptor(ER)-Subtypen ist. Exogen angewendetes Estradiol lindert Symptome im Zusammenhang mit einem Estrogenmangel, beispielsweise vasomotorische Symptome und Knochenschwund.

Norethisteronacetat ist ein synthetisches Gestagen. Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöhen nicht opponierte Estrogene das Risiko für eine Endometriumhyperplasie und Krebs. Durch die zusätzliche Anwendung eines Gestagens wird das estrogeninduzierte Risiko für eine Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen verringert.

### Pharmakodynamische Wirkungen

#### *Wirkungen auf die Hormone der Hypophyse und der Ovarien*

Nach Verabreichung von Relugolix werden schnelle, dosisabhängige Abnahmen der zirkulierenden Konzentrationen von LH, FSH und Estradiol beobachtet. Nahezu maximale Abnahmen der Estradiolkonzentrationen werden mit einer 40-mg-Dosis bis in den postmenopausalen Bereich beobachtet. Über alle klinischen Studien hinweg war die durchschnittliche Estradiolkonzentration unter Ryego durchgängig mindestens 10 pg/ml höher als unter Relugolix alleine. In den klinischen Phase-3-Studien mit Ryego lagen die medianen Estradiol-Vordosiskonzentrationen nach 24 Wochen bei ca. 33 pg/ml, entsprechend den Estradiolkonzentrationen, die mit der frühen Follikelphase des Menstruationszyklus assoziiert werden. Die Progesteronspiegel wurden mit Ryego auf einem Niveau von < 3,0 ng/ml gehalten.

#### *Wirkungen auf die ovulatorische Funktion*

In einer Einzel-Kohortenstudie bei gesunden prämenopausalen Frauen hemmte die einmal tägliche Verabreichung von Ryego über 84 Tage das Follikelwachstum während des gesamten 84-tägigen Behandlungszeitraums erheblich (mittlere dominante Follikelgröße ca. 6 mm) und der Eisprung wurde bei 100 % der Frauen gemäß dem Hoogland-Skouby-Score gehemmt. Nach Absetzen der Behandlung trat bei allen untersuchten Frauen (66 von 67) innerhalb von 43 Tagen (Mittelwert 23,5 Tage) die Ovulation wieder ein.

#### *Wirksamkeit und Sicherheit über 24 Wochen*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ryego einmal täglich wurde in zwei wiederholten, 24-wöchigen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patientinnen im Alter von 18 bis 50 Jahren mit starken Menstruationsblutungen in Verbindung mit Uterusmyomen untersucht. Die Patientinnen mussten durch Ultraschall bestätigte Uterusmyome und einen menstruellen Blutverlust (MBL) von  $\geq 80$  ml haben, der durch die alkalische Hämatinmethode bestimmt wurde.

In beiden Studien gab es 3 Behandlungsarme: Die Frauen wurden randomisiert und erhielten entweder Relugolix 40 mg + Estradiol 1 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg (E2/NETA) (Ryego) über 24 Wochen oder Placebo über 24 Wochen oder Relugolix 40 mg über 12 Wochen gefolgt von Relugolix 40 mg in Kombination mit E2/NETA über 12 Wochen. Das mediane Alter der Frauen lag bei 42 Jahren, der durchschnittliche Body-Mass-Index bei 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Ungefähr 49,4 % der Frauen waren schwarz, 44,7 % waren weiß und 5,9 % gehörten einer anderen ethnischen Gruppe an.

#### *Reduktion starker Menstruationsblutungen*

In beiden Studien wurde ein statistisch signifikanter höherer Prozentsatz an Respondern, definiert als MBL-Volumen < 80 ml und mindestens eine 50 %ige Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert, zugunsten der mit Ryego behandelten Frauen im Vergleich zu Placebo beobachtet

(Tabelle 4). Die Verringerung des MBL-Volumens wurde bereits bei der ersten Beurteilung (Woche 4) festgestellt. Die Ergebnisse für andere sekundäre Endpunkte in Bezug auf Blutungen sind in Tabelle 4 dargestellt. Alle wichtigen sekundären Endpunkte waren alpha-kontrolliert.

**Tabelle 4. Ergebnisse der primären und ausgewählten sekundären Wirksamkeitsuntersuchungen in Studie 1 und Studie 2**

	Studie 1		Studie 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Anzahl (%) Responder <sup>a,b</sup>	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Anzahl (%) Patientinnen mit MBL < 80 ml	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Anzahl (%) Patientinnen mit ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Anzahl (%) Patientinnen mit Amenorrhö <sup>b,c</sup>	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Anzahl (%) Patientinnen mit > 2 g/dl Verbesserung der Hämoglobinwerte <sup>d</sup>	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Anzahl (%) Patientinnen, die NRS ≤ 1 <sup>b,e</sup> erreichten	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Prozentuale Veränderung des primären Uterusmyom-Volumens	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Prozentuale Veränderung des Uterus-Volumens	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

<sup>a</sup> Ein Responder ist definiert als eine Frau, die sowohl ein MBL-Volumen von < 80 ml als auch eine Reduktion des MBL-Volumens um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert während der letzten 35 Tage der Behandlung erreicht hat.

<sup>b</sup> p-Wert < 0,0001 steht für Vergleich von Ryeqo vs. Placebo stratifiziert nach Baseline MBL-Volumen (< 225 ml, ≥ 225 ml) und geographischer Region (Nordamerika, restliche Welt).

<sup>c</sup> Amenorrhö ist definiert als berichtete Amenorrhö, Schmierblutungen oder vernachlässigbare Blutungen (MBL < 5 ml) mit unterstützender eDiary Compliance bei 2 aufeinanderfolgenden Besuchsterminen.

<sup>d</sup> Bei Patientinnen mit einem Ausgangs-Hämoglobinwert (Baseline) ≤ 10,5 g/dL

<sup>e</sup> Bei Patientinnen mit mäßigen oder starken Schmerzen zu Beginn der Behandlung (Baseline)

Abkürzungen: MBL = menstrueller Blutverlust; NRS = numerische Bewertungsskala; UFSQoL = Fragebogen zu Uterusmyom-Symptomen und Lebensqualität

#### *Messungen der Knochendichte (BMD) über 104 Wochen*

Die Wirkung von Ryeqo auf die BMD wurde alle 12 Wochen mittels DXA untersucht. Insgesamt 477 Frauen, die die 24-wöchigen Zulassungsstudien (Studie 1 und 2) abgeschlossen hatten, wurden in eine 28-wöchige, offene, einarmige Erweiterungsstudie (Studie 3) aufgenommen, in der alle Frauen Ryeqo erhielten. Insgesamt wurden 228 Frauen, die die Verlängerungsstudie abgeschlossen hatten, in eine zusätzliche 52-wöchige Studie (randomisierte Absetzstudie) eingeschlossen, in der sie erneut in randomisierter Weise der Anwendung von Ryeqo oder Placebo zugewiesen wurden (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5. Messungen der Knochendichte über 104 Wochen**

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

Abkürzungen: LS-Mittelwert = Least-Squares-Mittelwert

<sup>a</sup> Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline

<sup>b</sup> Prozentuale Veränderung gegenüber der Beurteilung in Woche 52

In der Ryeqo-Gruppe betragen die mittleren prozentualen LS-Änderungen der BMD an der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert in Woche 36 und Woche 52 -0,73 % bzw. -0,80 %. Während die obere Grenze des 95-%-KI für Woche 52 unter 0 lag, wurde die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nicht als klinisch relevant erachtet, da die untere Grenze größer als -2,2 %, dem Schwellenwert, der als klinisch signifikant gilt, blieb. Die Placebo-Gruppe, die im Anschluss an die 24-wöchige Gabe von Placebo mit Ryeqo behandelt wurde, zeigte eine ähnliche prozentuale Veränderung der BMD, bezogen auf den Ausgangswert an der Lendenwirbelsäule. Während der randomisierten Absetzstudie betrug die prozentuale Veränderung des LS-Mittelwerts gegenüber der Beurteilung in Woche 52 in der Ryeqo-Gruppe 0,81 %, während die prozentuale Veränderung des LS-Mittelwerts bei denjenigen Patientinnen, die die 104-wöchige Behandlung mit Ryeqo abgeschlossen hatten, gegenüber Baseline 0,04 % betrug (n = 32).

*BMD-Messungen über 12 Wochen bei Frauen, die mit Relugolix-Monotherapie behandelt wurden*  
Bei Frauen, die in den Studien 1 und 2 über 12 Wochen mit der Relugolix-Monotherapie behandelt wurden, sank die BMD an der Lendenwirbelsäule um -2,0 % bzw. -1,92 % gegenüber dem

Ausgangswert. Der Unterschied in der prozentualen Veränderung der BMD zwischen Frauen, die mit Ryego und Frauen, die mit einer Relugolix-Monotherapie behandelt wurden, war in Woche 12 statistisch signifikant, was die Wirksamkeit der Anwendung von Relugolix in Kombination mit E2/NETA (Ryego) zur Minderung des Knochenschwundes belegt.

Um die Auswirkungen von Ryego auf die prozentuale Veränderung der BMD über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen zu vergleichen, wurde eine Beobachtungsstudie mit unbehandelten altersentsprechenden Frauen mit Uterusmyomen durchgeführt, um die longitudinale BMD von prämenopausalen Frauen im Alter von 18 bis 50 Jahren zu charakterisieren (Studie des natürlichen Verlaufs). Die prozentuale Veränderung der BMD unter Ryego über einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen stimmt mit der der altersangepassten Kohorte der prämenopausalen Frauen mit Uterusmyomen überein. Die mittlere prozentuale Veränderung der BMD über einen Zeitraum von über 52 Wochen weist auf eine leichte Verringerung der BMD in den Altersgruppen 35 Jahre und älter hin; im Vergleich mit den Frauen derselben Altersgruppe aus der Studie zum natürlichen Verlauf waren diese Werte nur bei denjenigen Frauen niedriger, die Ryego erhalten hatten.

#### *Auswirkungen auf das Endometrium*

Eine Subgruppe der Frauen unterzog sich zu Studienbeginn, in Woche 24 und in Woche 52 einer Endometriumbiopsie. Es wurden keine Fälle von Endometriumhyperplasie festgestellt.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ryego eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Leiomyomen des Uterus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Relugolix, Estradiol (E2), Gesamt-Estron (E1) und Norethisteron (NET) nach oraler Verabreichung einer einzigen Tablette Ryego bei gesunden postmenopausalen Frauen im Nüchternzustand sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6. Pharmakokinetische Parameter von Relugolix, Estradiol, Gesamt-Estron und Norethisteron nach Anwendung einer Einzeldosis bei postmenopausalen Frauen**

	Relugolix	Estradiol (E2)	Unkonjugiertes Estron (E1)	Norethisteron (NET)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*h/ml oder pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4 126 (1 650)	17,5 (8,46)
C <sub>max</sub> (ng/ml oder pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T <sub>max</sub> (h)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Terminale t <sub>1/2</sub> (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Abkürzungen: AUC<sub>0-∞</sub> = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von Zeit 0 extrapoliert bis unendlich; C<sub>max</sub> = maximal beobachtete Konzentration; E1 = Estron; E2 = Estradiol; NET = Norethisteron; T<sub>max</sub> = Zeit bis zur maximal beobachteten Konzentration; t<sub>1/2</sub> = Halbwertszeit

Hinweis: In dieser Tabelle sind die Baseline-angepassten pharmakokinetischen Parameter für Estradiol und unkonjugiertes E1 aufgeführt. Die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen sind dargestellt, außer für T<sub>max</sub>, hier sind der Median und die Spanne (Minimum, Maximum) aufgeführt. Die AUC<sub>0-∞</sub> ist für Relugolix und NET in ng\*h/ml und für unkonjugiertes E2 und unkonjugiertes E1 in pg\*h/ml angegeben. Die C<sub>max</sub> ist für Relugolix und NET in ng/ml und für unkonjugiertes E2 und unkonjugiertes E1 in pg/ml angegeben.

Die pharmakokinetischen Parameter von Relugolix, Estradiol (E2), Gesamt-Estron (E1) und Norethisteron (NET) im Steady-State nach einmal täglicher Gabe von Ryeqo über 6 Wochen an gesunde prämenopausale Frauen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7. Pharmakokinetische Parameter von Relugolix, Estradiol, Gesamt-Estron und Norethisteron nach Anwendung von Mehrfachdosen bei prämenopausalen Frauen**

	<b>Relugolix</b>	<b>Estradiol (E2)</b>	<b>Unkonjugiertes Estron (E1)</b>	<b>Norethisteron (NET)</b>
AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/ml oder pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4 450 (1 980)	25,5 (11,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml oder pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T <sub>max</sub> (h)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Effektive t <sub>1/2</sub> (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Abkürzungen: AUC<sub>0-24</sub> = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve während eines Dosisintervalls (24); C<sub>max</sub> = maximal beobachtete Konzentration; E1 = Estron; E2 = Estradiol; NET = Norethisteron; T<sub>max</sub> = Zeit bis zur maximal beobachteten Konzentration.

Hinweis: Die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen sind dargestellt, außer für T<sub>max</sub>, hier sind der Median und die Spanne (Minimum, Maximum) aufgeführt. Die AUC<sub>0-24</sub> wird in ng\*hr/ml für Relugolix und NET und in pg\*hr/ml für unkonjugiertes E2 und unkonjugiertes E1 angegeben. Die C<sub>max</sub> ist für Relugolix und NET in ng/ml und für unkonjugiertes E2 und unkonjugiertes E1 in pg/ml angegeben. Die effektive Halbwertszeit für Relugolix wird aus den Akkumulationsverhältnissen auf der Grundlage der AUC-Werte nach Verabreichung einer Mehrfachdosis von Relugolix zu 40 mg geschätzt.

### Resorption

Die Resorption von Relugolix nach oraler Verabreichung wird hauptsächlich durch den P-gp-Efflux-Transporter vermittelt, für den Relugolix ein Substrat ist. Nach oraler Anwendung wird Relugolix rasch resorbiert und erreicht einen ersten Maximalwert 0,25 Stunden nach der Einnahme, gefolgt von einer oder mehreren anschließenden Resorptionsspitzen über einen Zeitraum von bis zu 12 Stunden nach der Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit von Relugolix beträgt 11,6 %. Nach Verabreichung von Ryeqo mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit waren AUC<sub>0-∞</sub> und C<sub>max</sub> von Relugolix im Vergleich zum nüchternen Zustand um 38 % bzw. 55 % vermindert.

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis Ryeqo im Nüchternzustand stieg die Konzentration von unkonjugiertem Estradiol langsam an, die mittlere Konzentration erreichte ihren Spitzenwert 8 Stunden nach der Einnahme. Nach Anwendung von Ryeqo nach Einnahme einer sehr fetthaltigen, hochkalorischen Mahlzeit wurden keine klinisch relevanten Effekte der Mahlzeit auf die Exposition gegenüber Estradiol oder estrogenen Metaboliten beobachtet.

Nach oraler Anwendung kommt es bei Norethisteronacetat zu einer raschen Biotransformation zu Norethisteron (NET) im Darm und in der Leber. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Ryeqo im nüchternen Zustand waren die NET-Konzentrationen erstmals 0,5 Stunden nach der Verabreichung quantifizierbar und stiegen danach schnell an, wobei die mittleren Konzentrationen innerhalb von 1 Stunde Maximalwerte erreichten.

### *Wirkungen von Nahrungsmitteln*

Die Anwendung zusammen mit einer Mahlzeit verringerte die AUC und C<sub>max</sub> von Relugolix um 38 % bzw. 55 % im Vergleich zum Nüchternzustand; die geringere Exposition gegenüber Relugolix gilt jedoch als nicht klinisch relevant. Es wurden keine klinisch relevanten Effekte von Nahrungsmitteln auf die Exposition gegenüber Estradiol, estrogenen Metaboliten oder Norethisteron beobachtet.

### Verteilung

Relugolix ist zu 68 % bis 71 % an menschliche Plasmaproteine gebunden, mit einem mittleren Verhältnis von Vollblut zu Plasma von 0,78. Im Blut zirkulierendes Estradiol und Norethisteron binden in ähnlichem Ausmaß an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG; 36 % bis 37 %) und an

Albumin (61 %), während nur etwa 1 – 2 % ungebunden sind. Der aus der Studie zur absoluten Bioverfügbarkeit nach intravenöser Verabreichung abgeleitete Wert des scheinbaren Verteilungsvolumens ( $V_z$ ) von  $19 \times 10^3$  l deutet darauf hin, dass sich Relugolix breit in den Geweben verteilt. Die Verteilung von exogenem und endogenem Estradiol ist ähnlich. Estrogene werden weitgehend im Körper verteilt und liegen im Allgemeinen in den Geschlechtshormon-spezifischen Zielorganen in höherer Konzentration vor.

### Biotransformation

*In-vitro*-Studien zeigen, dass die primären CYP-Enzyme, die zum gesamten hepatischen oxidativen Metabolismus von Relugolix beitragen, CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) sind, wobei die oxidativen Metaboliten, Metabolit-A und Metabolit-B, von CYP3A4/5 bzw. CYP2C8 gebildet werden.

Der Metabolismus von exogenem und endogenem Estradiol ist ähnlich. Der Metabolismus von Estradiol findet hauptsächlich in der Leber und im Darm, aber auch in den Zielorganen, statt und beinhaltet die Bildung von weniger aktiven oder inaktiven Metaboliten, einschließlich Estron, Katecholestrogenen und verschiedenen Estrogensulfaten und -glucuroniden. Estrogene werden über die Galle ausgeschieden, hydrolysiert und wieder resorbiert (enterohepatischer Kreislauf) und hauptsächlich in biologisch inaktiver Form über den Urin ausgeschieden. An der Oxidation von Estron und Estradiol sind Cytochrom-P450-Enzyme beteiligt, hauptsächlich CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatisch), CYP3A4, CYP3A5 sowie CYP1B1 und CYP2C9.

Die wichtigsten Metaboliten von Norethisteron sind die Isomere von 5-Alpha-Dihydro-Norethisteron und Tetrahydro-Norethisteron, die hauptsächlich als Sulfat- oder Glucuronid-Konjugate im Urin ausgeschieden werden.

### Elimination

Nach der Resorption werden etwa 20 % von Relugolix als unveränderter Wirkstoff mit dem Urin ausgeschieden und 80 % werden durch Metabolisierung über mehrere kleinere Stoffwechselwege und/oder biliäre Sekretion des unveränderten Wirkstoffs ausgeschieden. Ungefähr 38 % der verabreichten Dosis werden als Metaboliten (außer Metabolit-C) im Stuhl und Urin ausgeschieden. Metabolit-C, das von der Darmmikroflora gebildet wird, ist der primäre Metabolit im Stuhl (51 %) und spiegelt darüber hinaus nicht resorbierten Wirkstoff wider.

Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Relugolix, Estradiol und Norethisteron nach Verabreichung einer Einzeldosis der Ryeqo-Tablette beträgt 61,5 Stunden, 16,6 Stunden bzw. 10,9 Stunden. Der Steady State von Relugolix wird nach 12 bis 13 Tagen einmal täglicher Anwendung erreicht. Der Grad der Akkumulation von Relugolix bei einmal täglicher Verabreichung ist ungefähr 2-fach, was eine effektive Halbwertszeit von ungefähr 25 Stunden widerspiegelt und die einmal tägliche Verabreichung von Relugolix unterstützt.

Die Akkumulation für E2 und NET bei einmal täglicher Verabreichung wird mit 33 % bis 47 % angegeben, obwohl bei begleitender Anwendung mit Relugolix, einem schwachen Induktor des intestinalen (präsystemischen) CYP3A-vermittelten Metabolismus, eine ähnliche oder etwas geringere Akkumulation für E2 zu erwarten ist.

### Linearität/Nicht-Linearität

Relugolix ist mit einem überproportionalen Anstieg der Exposition in Bezug auf die Dosis innerhalb des Dosisbereichs von 1 bis 80 mg assoziiert, der bei Dosen von mehr als 20 mg am stärksten ausgeprägt ist. Es wird angenommen, dass dies mit der Sättigung von P-gp im Darm zusammenhängt, was zu einer Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit führt.

Die Pharmakokinetik von Relugolix bei einmal täglicher Gabe von 40 mg Relugolix ist zeitunabhängig.

## Besondere Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Parameter der Einzeldosis unterschieden sich nicht zwischen japanischen und kaukasischen gesunden Probanden, was darauf hindeutet, dass es keinen ethnischen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Relugolix gibt. Die populationspharmakokinetische Analyse lässt vermuten, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Exposition gegenüber Relugolix auf Grundlage des Alters, der Hautfarbe oder der ethnischen Herkunft, des Körpergewichts oder des BMI gibt. Da sowohl Estradiol als auch Norethisteronacetat bekannte Bestandteile von hormonellen Kombinationspräparaten sind, wurden keine Studien in besonderen Patientengruppen durchgeführt.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Nach Verabreichung einer 40-mg-Einzeldosis von Relugolix an Patientinnen mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion waren  $AUC_{0-\infty}$  und  $C_{max}$  von Relugolix im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion um das 1,5- bzw. 1,1-Fache erhöht.

Nach Verabreichung einer 40-mg-Einzeldosis von Relugolix bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion war die Exposition von  $AUC_{0-\infty}$  und  $C_{max}$  im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion um das 1,5-Fache erhöht. Leicht eingeschränkte Nierenfunktion war keine relevante Kovariate für einen der pharmakokinetischen Parameter von Relugolix in einem populationspharmakokinetischen Modell. Obwohl bei der Behandlung von Patientinnen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht vorgegangen werden sollte (siehe Abschnitt 4.4), sind bei Patientinnen mit leicht, mittelschwer oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassungen mit Ryeqo erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Der Effekt terminaler Niereninsuffizienz mit oder ohne Hämodialysepflicht auf die Pharmakokinetik von Estradiol, Norethisteron und Relugolix, den Bestandteilen von Ryeqo, wurde bei prämenopausalen Frauen nicht untersucht. In welcher Menge Relugolix, Estradiol oder Norethisteron durch eine Hämodialyse entfernt werden, ist nicht bekannt.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Ryeqo darf nicht bei Patientinnen mit schwer eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Es sind keine Dosisanpassungen für Ryeqo bei Patientinnen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Nach Verabreichung einer 40-mg-Einzeldosis von Relugolix an Patientinnen mit leicht eingeschränkter Leberfunktion waren  $AUC_{0-\infty}$  und  $C_{max}$  von Relugolix im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mit normaler Leberfunktion um 31 % bzw. 24 % verringert. Nach Verabreichung einer 40-mg-Einzeldosis von Relugolix an Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion waren  $AUC_{0-\infty}$  und  $C_{max}$  von Relugolix im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mit normaler Leberfunktion um 5 % vermindert bzw. um das 1,2-Fache erhöht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es wurden keine präklinischen Studien zu Relugolix in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat durchgeführt. Präklinische Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei trächtigen Kaninchen, denen während der Organogenese phase orales Relugolix in einem Expositionsniveau ( $AUC$ ) verabreicht wurde, das mit dem beim Menschen unter der empfohlenen Dosierung von 40 mg/Tag erzielten Expositionsniveau vergleichbar ist, kam es zu Spontanabort und dem Verlust des gesamten Wurfs. Bei Ratten wurden keine Effekte auf die embryofetale Entwicklung beobachtet; allerdings interagiert Relugolix nur schwach mit den GnRH-Rezeptoren bei dieser Spezies.

In tierexperimentellen Studien zeigten Estradiol oder Estradiolvalerat bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt. Es wurden Fehlbildungen des Urogenitaltrakts und eine Feminisierung männlicher Feten beobachtet.

Norethisteron hat, wie andere Gestagene, zu einer Virilisierung weiblicher Feten bei Ratten und Affen geführt. Nach Anwendung von Norethisteron in hohen Dosen wurde ein embryoletaler Effekt beobachtet.

### Laktation

Bei laktierenden Ratten, denen am 14. postpartalen Tag eine orale Einzeldosis von 30 mg/kg radioaktiv markiertem Relugolix verabreicht wurde, waren Relugolix und/oder seine Metaboliten in der Milch in Konzentrationen vorhanden, die 2 Stunden nach der Verabreichung bis zu 10-mal höher waren als im Plasma und innerhalb von 48 Stunden nach der Verabreichung auf niedrige Werte abfielen. Der Großteil der Relugolix-bedingten Radioaktivität in der Milch resultierte aus unverändertem Relugolix.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Mannitol (E 421)  
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Magnesiumstearat (E 572)  
Hypromellose Typ 2910 (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Triacetin (E 1518)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ryeqo-Tabletten sind in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Trockenmittel verpackt und mit einer induktionsversiegelten kindergesicherten Polypropylen-Kappe verschlossen. Jede Flasche enthält 28 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht mehr benötigte Ryeqo-Tabletten dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Die hormonell aktiven Bestandteile in der Tablette können schädliche Auswirkungen haben, wenn sie in die aquatische Umwelt gelangen. Die Tabletten müssen an die Apotheke zurückgegeben

oder auf andere sichere Art und Weise gemäß den lokalen Anforderungen entsorgt werden. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1565/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus, Stamullen  
Co. Meath, K32 YD60  
Irland

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten  
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Relugolix, 1 mg Estradiol (als Hemihydrat) und 0,5 mg Norethisteronacetat.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Lactose.  
Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**Trockenmittel nicht schlucken.**

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1565/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ryeqo

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten  
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

28 Tabletten

**6. WEITERE ANGABEN**

Enthält außerdem Lactose. Packungsbeilage beachten.

**Trockenmittel nicht schlucken.**

Gedeon Richter Plc.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ryeqo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ryeqo beachten?
3. Wie ist Ryeqo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ryeqo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Ryeqo und wofür wird es angewendet?

Ryeqo enthält die Wirkstoffe Relugolix, Estradiol und Norethisteronacetat. Es wird zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen (die allgemein als „Myome“ bekannt sind), gutartigen Tumoren des Uterus (Gebärmutter), angewendet. Ryeqo wird bei erwachsenen Frauen (über 18 Jahren) vor Eintritt der Menopause angewendet.

Bei manchen Frauen können Gebärmuttermyome starke Menstruationsblutungen (Ihre „Periode“) und Beckenschmerzen (Schmerzen unterhalb des Bauchnabels) verursachen. Ryeqo wird zur Behandlung der Gebärmuttermyome angewendet und soll die in Zusammenhang mit Gebärmuttermyomen auftretenden Blutungen stoppen oder verringern sowie die Schmerzen und Beschwerden im Becken lindern.

Dieses Arzneimittel enthält Relugolix, das bestimmte Rezeptoren im Gehirn blockiert und somit die Bildung von Hormonen reduziert, die wiederum die Eierstöcke zur Bildung von Estradiol and Progesteron anregen. Aufgrund der Blockierung sind die Estrogen- und Progesteronspiegel im Blut verringert. Dieses Arzneimittel enthält darüber hinaus zwei Arten von weiblichen Hormonen, Estradiol, das zur Arzneimittelgruppe der Estrogene gehört, und Norethisteron, das zur Arzneimittelgruppe der Gestagene gehört. Die Verwendung dieser Hormone in Ryeqo bewirkt die Aufrechterhaltung eines hormonellen Zustands, der dem Beginn Ihres Menstruationszyklus ähnelt, und lindert so Ihre Beschwerden und trägt gleichzeitig zum Schutz der Stärke Ihrer Knochen bei.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ryeqo beachten?

##### Ryeqo darf nicht eingenommen werden

Ryeqo darf nicht eingenommen werden, wenn einer der nachstehend aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der nachstehend aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft:

- wenn Sie **allergisch** gegen Relugolix, Estradiol, Norethisteronacetat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie ein **Blutgerinnsel in einem Blutgefäß** in den Beinen (tiefe Venenthrombose), in der Lunge (Lungenembolie), im Herz (Herzinfarkt), im Gehirn (Schlaganfall) oder in einem anderen Bereich des Körpers haben oder in der Vergangenheit hatten
- wenn Sie eine Erkrankung haben oder in der Vergangenheit hatten, die durch Blutgerinnsel in den Arterien hervorgerufen wird, beispielsweise einen **Herzinfarkt, Schlaganfall** oder **Angina pectoris**
- wenn Sie eine **Blutgerinnungsstörung** haben (beispielsweise Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel oder Faktor-V-Leiden)
- wenn Sie **Osteoporose** haben
- wenn Sie **Kopfschmerzen** mit fokalen neurologischen Symptomen, wie beispielsweise Lähmungen oder einem Verlust der Muskelkontrolle, oder **Migräne** mit Sehstörungen haben
- wenn Sie eine **Krebserkrankung** haben, die sich durch die Anwendung von weiblichen Geschlechtshormonen möglicherweise verschlechtern kann, beispielsweise eine **Krebserkrankung der Brust oder der Geschlechtsorgane**
- wenn Sie **Lebertumoren** haben oder in der Vergangenheit hatten
- wenn Sie eine **Lebererkrankung** haben oder in der Vergangenheit hatten und Ihre **Leberwerte** sich noch nicht wieder normalisiert haben
- wenn Sie **schwanger** sind oder glauben, dass Sie **schwanger sein könnten** oder wenn Sie **stillen**
- wenn Sie **Blutungen der Geschlechtsorgane** mit unbekannter Ursache haben
- wenn Sie ein **hormonelles Verhütungsmittel** (beispielsweise die „Pille“) anwenden und nicht bereit sind, dessen Anwendung zu beenden

Wenn einer der oben genannten Punkte zum ersten Mal während der Einnahme von Ryeqo auftritt, beenden Sie die Einnahme umgehend und konsultieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie sich bei einem der oben genannten Punkte nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ryeqo einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ryeqo einnehmen.

Sie sollten wissen, dass es bei den meisten Frauen während der Behandlung, sowie einige Wochen danach, zu einer schwächeren oder ausbleibenden Menstruationsblutung (Periode) kommt.

Ihr Arzt wird Ihre persönliche Anamnese und Ihre Familienanamnese mit Ihnen besprechen. Ihr Arzt wird außerdem Ihren Blutdruck messen und sich vergewissern, dass Sie nicht schwanger sind. Möglicherweise sind auch eine körperliche Untersuchung und weitere Untersuchungen, beispielsweise eine Untersuchung der Brust und ein Scan zur Bestimmung der Knochendichte, erforderlich; dies hängt von der individuellen medizinischen Notwendigkeit und/oder Situation ab.

### **Beenden Sie die Einnahme von Ryeqo und begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Folgendes bemerken:**

- einen der im Abschnitt „Ryeqo darf nicht eingenommen werden“ genannten Punkte
- Anzeichen einer **Lebererkrankung:**
  - Gelbfärbung der Haut oder des weißen Bereichs der Augen (Gelbsucht)
  - Übelkeit oder Erbrechen, Fieber, starke Müdigkeit
  - dunkler Urin, Juckreiz oder Schmerzen im Oberbauch
- starker Anstieg des **Blutdrucks** (zu den Symptomen gehören u. a. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel)
- **Migräne**, die zum ersten Mal auftritt, oder ungewöhnlich starke **Kopfschmerzen**, die häufiger auftreten als zuvor

- wenn Sie mögliche Anzeichen eines **Blutgerinnsels** bemerken, die darauf hinweisen, dass ein Gerinnsel im Bein (d. h. tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (d. h. Lungenembolie), ein Herzinfarkt oder ein Schlaganfall vorliegen könnten. Eine Beschreibung der Symptome dieser schwerwiegenden Erkrankungen finden Sie unter „Ryeqo und das Risiko von Blutgerinnseln“.
- wenn Sie **schwanger** geworden sind

**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:**

- wenn bei Ihnen einer oder mehrere der unten aufgeführten **Risikofaktoren für das Auftreten eines Blutgerinnsels** vorliegt/vorliegen
- wenn Sie **hohen Blutdruck** haben
- wenn Sie **Osteoporose** haben
- wenn Sie unter **Migräne** leiden
- wenn Sie glauben, Sie könnten **schwanger** sein. Durch die Behandlung mit Ryeqo kommt es normalerweise zu einer sehr viel schwächeren Menstruationsblutung (der „Periode“) oder gar zu deren Ausbleiben, wodurch es erschwert wird, eine Schwangerschaft zu bemerken.
- wenn Sie gegenwärtig eine **Depression** haben oder jemals in der Vergangenheit hatten
- wenn Sie eine **Nierenerkrankung** haben

**Ryeqo und das Risiko von Blutgerinnseln**

Die Anwendung anderer Arzneimittel, die ein Estrogen und ein Gestagen enthalten, erhöht das Risiko von Blutgerinnseln. Das Risiko für das Auftreten von Blutgerinnseln während der Einnahme von Ryeqo wurde nicht ermittelt. Ryeqo reduziert das Estrogen auf ein Niveau ähnlich dem zu Beginn Ihres normalen Menstruationszyklus.

Faktoren, die Ihr Risiko für das Auftreten eines Blutgerinnsels in einer Vene und/oder Arterie erhöhen:

- mit zunehmendem **Alter** (insbesondere ab ca. 35 Jahren)
- wenn Sie übergewichtig sind (Body-Mass-Index > **30 kg/m<sup>2</sup>**)
- wenn Sie einen **größeren chirurgischen Eingriff** hatten oder **längere Zeit bewegungseingeschränkt** waren (z. B. weil Sie eine Gipsschiene am Bein tragen mussten)
- wenn Sie **kürzlich ein Kind zur Welt gebracht** haben
- wenn einer Ihrer direkten Familienangehörigen ein **Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ**, einen **Herzinfarkt** oder einen **Schlaganfall in jungen Jahren** (z. B. im Alter von unter 50 Jahren) hatte
- wenn Sie **rauchen**
- wenn Sie ein Herzproblem (**Herzklappenerkrankung**, Herzrhythmusstörung, die als **Vorhofflimmern** bezeichnet wird) haben
- wenn Sie **Diabetes mellitus** haben
- wenn Sie bestimmte Erkrankungen haben, wie z. B. **systemischer Lupus erythematosus** (SLE – eine Erkrankung, die Ihr natürliches Abwehrsystem beeinträchtigt), **Sichelzellanämie** (eine erbliche Erkrankung der roten Blutkörperchen), **Morbus Crohn** oder **Colitis ulcerosa** (chronisch-entzündliche Darmerkrankung) oder **Krebs**

Das Risiko für das Auftreten eines Blutgerinnsels ist umso höher, je mehr Risikofaktoren vorliegen.

Welche Symptome bei einem Blutgerinnsel auftreten, hängt davon ab, wo das Blutgerinnsel auftritt.

*Symptome eines Blutgerinnsels im Bein (tiefe Beinvenenthrombose, TVT)*

Zu den Symptomen eines Blutgerinnsels im Bein, das als tiefe Beinvenenthrombose (TVT) bezeichnet wird, gehören u. a.:

- Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Vene im Bein
- Schmerzen oder Empfindlichkeit im Bein, die sich beim Aufstehen oder Gehen schlimmer anfühlen
- Erwärmung im betroffenen Bein mit Rötung oder Verfärbung der Haut

### *Symptome eines Blutgerinnsels in der Lunge (Lungenembolie, LE)*

Zu den Symptomen eines Blutgerinnsels in der Lunge, das als Lungenembolie (LE) bezeichnet wird, gehören u. a.:

- plötzlich auftretende unerklärliche Kurzatmigkeit oder beschleunigte Atmung
- plötzlich auftretender Husten, der mit einem stechenden Schmerz in der Brust einhergehen kann
- blutiger Auswurf
- starker Schwindel oder starke Benommenheit
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

### *Symptome eines Herzinfarkts*

Die Symptome eines Herzinfarkts, auch bekannt als Myokardinfarkt, können vorübergehend sein und können umfassen:

- Schmerzen, Unwohlsein, Druck-, Schwere-, Enge- oder Völlegefühl in Brustkorb, Arm oder unterhalb des Brustbeins
- Beschwerden, die in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm oder Bauch ausstrahlen
- Völlegefühl, Gefühl von Verdauungsbeschwerden oder Erstickung
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel
- extreme Schwäche, Angst oder Atemnot
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

### *Symptome eines Schlaganfalls*

Die Symptome eines Schlaganfalls können sein:

- plötzliches Taubheits- oder Schwächegefühl im Gesicht, im Arm oder Bein, insbesondere auf einer Seite des Körpers
- plötzliche Schwierigkeiten beim Gehen, Schwindel, Verlust von Gleichgewicht oder Koordination
- plötzliche Verwirrtheit, Schwierigkeiten beim Sprechen oder Verstehen
- plötzliche Sehstörungen auf einem oder beiden Augen
- plötzliche starke oder langanhaltende Kopfschmerzen ohne bekannte Ursache
- Bewusstlosigkeit oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

### **Operationen**

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen, informieren Sie den Chirurgen darüber, dass Sie Ryeqo einnehmen.

### **Lebertumoren oder Lebererkrankung**

In seltenen Fällen wurden bei Frauen, die Estrogene oder Gestagene einnehmen, Lebertumoren oder eine Lebererkrankung beschrieben. Wenn Sie Symptome einer Gelbsucht bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, um weiteren medizinischen Rat einzuholen.

### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Wenn Sie eine Abnahme der Urinausscheidung feststellen oder eine Flüssigkeitsansammlung bemerken, die zu Schwellungen in den Beinen, Knöcheln oder Füßen führt, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, um weiteren medizinischen Rat einzuholen.

### **Veränderungen im Menstruationsmuster („Periode“)**

Die Behandlung mit Ryeqo führt in der Regel innerhalb der ersten 30 Tage der Behandlung zu einer deutlichen Verringerung oder sogar zum Ausbleiben Ihrer Regelblutung (Ihrer „Periode“). Wenn es bei Ihnen jedoch weiterhin zu übermäßig starken Blutungen kommt, informieren Sie Ihren Arzt.

### **Depression**

Wenn Sie Stimmungsschwankungen oder eine depressive Verstimmung feststellen, wenden Sie sich an Ihren Arzt, um weiteren medizinischen Rat einzuholen.

### **Erhöhter Blutdruck**

In seltenen Fällen kann es durch die Behandlung mit Ryeqo zu einem leichten Anstieg des Blutdrucks kommen. Wenn bei Ihnen Symptome eines erhöhten Blutdrucks auftreten, wenden Sie an Ihren Arzt, um weiteren medizinischen Rat einzuholen.

### **Heraustreten und Ausstoßung eines Gebärmuttermyoms**

Gebärmuttermyome können sich an jeder Stelle in der Muskelwand der Gebärmutter bilden, einschließlich der Submukosa, einer dünnen Gewebeschicht innerhalb der Gebärmutter. Bei manchen Frauen kommt es zu einem Heraustreten oder Herausrutschen eines Myoms durch den Gebärmutterhals in die Vagina und infolgedessen zu erheblich stärkeren Gebärmutterblutungen oder Schmerzen. Wenn bei Ihnen erneut starke Gebärmutterblutungen auftreten, nachdem sich Ihre Beschwerden unter der Behandlung mit Ryeqo verbessert haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, um medizinischen Rat einzuholen.

### **Erkrankungen der Gallenblase**

Bei manchen Frauen, die mit Estrogenen und Gestagenen, einschließlich Ryeqo, behandelt wurden, wurden Erkrankungen der Gallenblase gemeldet (Gallensteine oder Entzündung der Gallenblase). Wenn es bei Ihnen zu ungewöhnlich starken Schmerzen unterhalb des Brustkorbs oder im Oberbauch kommt, wenden Sie sich an Ihren Arzt, um medizinischen Rat einzuholen.

### **Kinder und Jugendliche**

Ryeqo sollte nicht von Kindern unter 18 Jahren eingenommen werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Ryeqo in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen wurde.

### **Einnahme von Ryeqo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der unten aufgeführten Arzneimittel einnehmen, da diese Arzneimittel Ryeqo beeinflussen können oder von Ryeqo beeinflusst werden können:

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Epilepsie** (z. B. Carbamazepin, Topiramamat, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin, Felbamat)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus/des erworbenen Immundefizienzsyndroms (**HIV/AIDS**) (z. B. Ritonavir, Efavirenz)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung des **Hepatitis-C-Virus (HCV)** (z. B. Boceprevir, Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, Telaprevir, Glecaprevir)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Pilzinfektionen** (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Griseofulvin)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung **bakterieller Infektionen** (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Clarithromycin, Erythromycin, Gentamicin, Tetracyclin, Griseofulvin)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Bluthochdruck in den Lungenarterien** (z. B. Bosentan)
- bestimmte Arzneimittel zur **Behandlung von Bluthochdruck** (z. B. Diltiazem, Carvedilol, Verapamil)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Herzrhythmusstörungen** (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin, Verapamil)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von **Angina pectoris** (z. B. Ranolazin, Carvedilol, Verapamil)
- bestimmte Arzneimittel zur Verhinderung einer Organabstoßung **nach einer Transplantation** (z. B. Ciclosporin)
- pflanzliche Heilmittel, die **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) enthalten

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Nehmen Sie Ryeqo nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels

Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger geworden sind, setzen Sie Ryeqo ab und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Ryeqo hemmt den Eisprung, infolgedessen ist es unwahrscheinlich, dass Sie schwanger werden, wenn Sie Ryeqo wie empfohlen anwenden. Nach dem Absetzen von Ryeqo kommt es rasch wieder zum Eisprung und zu einer Menstruationsblutung; unmittelbar nach dem Absetzen von Ryeqo muss mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden.

Je nachdem, wann Sie in Ihrem Zyklus mit der Einnahme von Ryeqo beginnen, kann es einige Zeit dauern, bis die vollständige Hemmung des Eisprungs durch Ryeqo erreicht ist; daher sollte im ersten Monat nach Beginn der Einnahme von Ryeqo eine nicht hormonelle Verhütungsmethode (z. B. Kondome) angewendet werden.

Wenn Sie die Einnahme an 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen versäumen, sollten Sie für die nächsten 7 Tage der Behandlung eine nicht hormonelle Verhütungsmethode (z. B. Kondome) anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ryeqo hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Labortests**

Wenn bei Ihnen eine Blut- oder Urinuntersuchung durchgeführt wird, informieren Sie Ihren Arzt oder das Laborpersonal darüber, dass Sie Ryeqo einnehmen, da dieses Arzneimittel die Ergebnisse einiger Tests beeinflussen kann.

### **Ryeqo enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie Ryeqo erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist Ryeqo einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette täglich.

Die Tablette muss täglich in etwa zur selben Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Es wird empfohlen, dass Sie mit der Einnahme von Ryeqo innerhalb der ersten 5 Tage nach dem Einsetzen Ihrer Menstruationsblutung beginnen. Wenn Sie zu einem anderen Zeitpunkt Ihres Menstruationszyklus beginnen, kann es zunächst zu unregelmäßigen oder stärkeren Blutungen kommen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Ryeqo eingenommen haben, als Sie sollten**

Es wurden keine schwerwiegenden schädlichen Auswirkungen nach der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Dosen dieses Arzneimittels berichtet. Große Mengen Estrogen können zu Übelkeit und Erbrechen sowie zu vaginalen Blutungen führen. Wenn Sie zu viele Ryeqo-Tabletten eingenommen haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Wenn Sie die Einnahme von Ryeqo vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie daran denken und nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag zum üblichen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Ryeqo abbrechen**

Wenn Sie die Einnahme von Ryeqo abbrechen möchten, sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, welche Auswirkungen das Absetzen der Behandlung hat, und die weiteren Möglichkeiten mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Ryeqo gemeldet und sind untenstehend nach der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt.

**Häufige** Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hitzewallung
- übermäßig starke, unregelmäßige oder längere Blutung der Gebärmutter (Uterusblutung)
- Haarausfall
- geringeres Interesse an Geschlechtsverkehr
- Gereiztheit
- vermehrtes Schwitzen
- Knoten im Brustgewebe (Brustzyste)
- Verdauungsstörungen
- nächtliche Schweißausbrüche

**Gelegentliche** Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Ausstoßung eines Myoms aus der Gebärmutter (das Gebärmuttermyom tritt entweder ganz oder teilweise durch die Vagina aus, dies geht normalerweise mit stärkeren vaginalen Blutungen einher)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Ryeqo aufzubewahren?**

**Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Flasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Die hormonell aktiven Bestandteile in der Tablette können schädliche Auswirkungen haben, wenn sie in Gewässer gelangen. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Ryeqo enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Relugolix, Estradiol und Norethisteronacetat. Eine Filmtablette enthält 40 mg Relugolix, 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Mannitol (E 421), Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Hydroxypropylcellulose (E 463), Magnesiumstearat (E 572), Hypromellose Typ 2910 (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172).

### **Wie Ryeqo aussieht und Inhalt der Packung**

Ryeqo ist eine hellgelbe bis gelbe runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 8 mm, mit „415“ auf einer Seite und unbeschriftet auf der anderen Seite. Ryeqo ist in Flaschen mit 28 Filmtabletten erhältlich. Jede Flasche enthält außerdem ein Trockenmittel und ist mit einem induktionsversiegelten, kindergesicherten Verschluss versehen.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus, Stamullen  
Co. Meath, K32 YD60  
Irland

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.