

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone.

### Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient environ 80 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code « 415 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Ryeqo est indiqué dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser une absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) avant d'instaurer un traitement par Ryeqo (voir rubrique 4.4).

Lors de l'instauration du traitement, le premier comprimé doit être pris dans les cinq jours suivant le début des menstruations. Si le traitement est débuté un autre jour du cycle menstruel, les saignements pourront être irréguliers et/ou abondants en début de traitement.

Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo.

Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les fibromes utérins régressent lorsque la ménopause débute. Il est recommandé de réaliser un examen DXA après un an de traitement (voir rubrique 4.4).

### Propriétés contraceptives de Ryeqo

Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant l'instauration du traitement, car l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant au moins un mois après le début du traitement.

Après au moins un mois d'utilisation de Ryeqo, Ryeqo inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, avant d'arrêter le traitement, il convient de discuter avec la patiente des méthodes de contraception appropriées et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

### Oubli de comprimés

En cas d'oubli d'un comprimé, le traitement doit être pris dès que possible et être poursuivi le jour suivant à l'heure habituelle.

En cas d'oubli de comprimés pendant au moins deux jours consécutifs, une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant les sept jours de traitement suivants (voir rubrique 4.6).

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les sujets âgés dans cette indication.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant une hépatopathie sévère en l'absence de normalisation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique (voir rubrique 4.3).

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

### Mode d'administration

Voie orale.

Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.).
- Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.).
- Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPCa], y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex. (voir rubrique 4.4)).
- Ostéoporose connue.
- Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura (voir rubrique 4.4).
- Cancers hormonodépendants connus ou suspectés (des organes génitaux ou du sein, par exemple).
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) (voir rubrique 4.4).
- Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux.
- Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Saignements génitaux d'étiologie inconnue.
- Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ryeqo ne doit être prescrit qu'après un diagnostic minutieux.

#### Examen médical/consultation

Avant d'instaurer ou de reprendre un traitement par Ryeqo, il convient de recueillir tous les antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux). La pression artérielle doit être mesurée et un examen clinique doit être réalisé en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde d'utilisation (voir rubrique 4.4). Pendant le traitement, des bilans doivent être réalisés périodiquement conformément à la pratique clinique habituelle.

Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant le début du traitement par Ryeqo (voir rubrique 4.3). Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant au moins un mois après le début du traitement. Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo.

#### Risque de maladies thromboemboliques

L'utilisation de médicaments contenant un œstrogène et un progestatif augmente le risque de thromboembolie veineuse ou artérielle (TEV ou TEA) par rapport à l'absence d'utilisation.

Le risque de TEV ou de TEA avec Ryeqo n'a pas été établi. Ryeqo contient un œstrogène et un progestatif à des doses inférieures à celles utilisées dans les contraceptifs hormonaux combinés, en association avec le rélugolix, un antagoniste des récepteurs de la GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) qui inhibe la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone par les ovaires. Les taux d'estradiol avec Ryeqo se situent à un niveau observé en début de la phase folliculaire du cycle menstruel (voir rubrique 5.1).

En cas de survenue d'une TEV ou d'une TEA, le traitement doit être arrêté immédiatement. Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes ayant des antécédents ou présentant une thrombo-embolie veineuse ou artérielle (voir rubrique 4.3).

### *Facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)*

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les femmes utilisant un médicament à base d'œstrogène et de progestatif peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau 1 ci-dessous).

**Tableau 1. Facteurs de risque de TEV**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Commentaire</b>
Obésité (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre le traitement (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le traitement que deux semaines au moins après la complète remobilisation.
Antécédents familiaux (TEV) dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation du médicament.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

### *Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)*

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent Ryeqo.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

### *Facteurs de risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)*

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de médicaments œstroprogestatifs et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles chez les femmes utilisant un médicament à base d'œstrogène et de progestatif peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau 2 ci-dessous).

**Tableau 2. Facteurs de risque de TEA**

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser le médicament.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque.
Antécédents familiaux (TEA) dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation du médicament.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation du médicament (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du médicament.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

#### *Symptômes de TEA*

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent Ryeqo.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

#### Risque de perte osseuse

Une perte osseuse comprise entre > 3 % et 8 % a été observée chez certaines femmes traitées par Ryeqo, dont la densité minérale osseuse (DMO) était normale au début du traitement.

Par conséquent, il est recommandé de réaliser un examen DXA après les 52 premières semaines de traitement afin de vérifier que la patiente ne présente pas une perte de DMO qui est supérieure au bénéfice du traitement par Ryeqo.

Avant l'instauration du traitement, il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque de Ryeqo chez les patientes ayant des antécédents de fracture liée à un faible traumatisme ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, y compris chez les patientes recevant un traitement susceptible d'affecter la DMO. Il est recommandé de réaliser un examen DXA avant de débiter le traitement par Ryeqo chez ces patientes. Ryeqo ne doit pas être débuté si le risque associé à la perte de DMO est supérieur au bénéfice potentiel du traitement.

#### Tumeurs hépatiques ou hépatopathie

Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant des tumeurs hépatiques, qu'elles soient bénignes ou malignes, ou une hépatopathie tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux (voir rubrique 4.3). Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un ictère.

Lors des essais cliniques, des augmentations transitoires asymptomatiques de l'alanine aminotransférase (ALAT) sérique au moins 3 fois la limite supérieure de la plage de référence ont été observées chez < 1 % des participantes traitées par Ryeqo. Des tests d'exploration de la fonction hépatique dont les résultats sont très anormaux peuvent rendre nécessaire l'arrêt de l'utilisation de Ryeqo tant que ces résultats ne sont pas redevenus normaux.

#### Insuffisance rénale

L'exposition au rélugolix est augmentée chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 5.2), pour autant, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose (voir rubrique 4.2). La quantité de rélugolix éliminée par hémodialyse n'est pas connue.

#### Modifications du flux menstruel

Les patientes doivent être informées que le traitement par Ryeqo entraîne généralement une diminution des pertes menstruelles ou une aménorrhée dans les deux premiers mois de traitement.

Lors de l'évaluation à la semaine 24, les femmes traitées par Ryeqo pouvaient présenter une aménorrhée (51,6 %), des saignements menstruels (15,4 %) ou des saignements irréguliers (31,9 %). Par ailleurs, lors de l'évaluation à la semaine 52, une aménorrhée pouvait être observée chez 70,6 % des femmes recevant Ryeqo.

En cas de ménorragies persistantes, la patiente doit en informer son médecin.

#### Propriétés contraceptives de Ryeqo

Ryeqo confère une contraception adéquate lorsqu'il est utilisé pendant au moins un mois (voir rubrique 4.2). Cependant, les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, une contraception alternative doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement.

#### Diminution de l'aptitude à reconnaître une grossesse

Les femmes sous Ryeqo présentent fréquemment une aménorrhée ou une diminution de l'abondance, de l'intensité ou de la durée des menstruations.

Cette modification du flux menstruel peut altérer l'aptitude à reconnaître la survenue d'une grossesse en temps utile. Réaliser un test de grossesse en cas de suspicion de grossesse et arrêter le traitement si la grossesse est confirmée.

### Prolapsus ou expulsion des fibromes utérins

Les fibromes utérins sous-muqueux sont fréquents (15 % à 20 % des femmes présentant des fibromes utérins) et certains de ces fibromes peuvent descendre via le col de l'utérus ou être expulsés, parfois avec une aggravation transitoire des saignements utérins. Les femmes chez lesquelles la présence de fibromes utérins sous-muqueux est connue ou suspectée doivent être informées du risque de prolapsus ou d'expulsion des fibromes utérins lorsqu'elles sont traitées par Ryeqo. Elles doivent contacter leur médecin en cas de réapparition des ménorragies après une amélioration des saignements survenue sous traitement par Ryeqo.

### Dépression

Une surveillance attentive des femmes ayant des antécédents de dépression s'impose et le traitement par Ryeqo doit être interrompu en cas de réapparition d'une dépression à un stade sévère. Les données sont limitées concernant le lien entre Ryeqo ou d'autres médicaments contenant de l'estradiol et des progestatifs et la survenue d'une dépression ou l'exacerbation d'une dépression existante. Il est conseillé aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur ou de symptômes de dépression, y compris peu de temps après l'instauration du traitement.

### Hypertension

Bien que de faibles augmentations de la pression artérielle aient été rapportées chez les femmes prenant Ryeqo, les augmentations cliniquement pertinentes sont rares. Cependant, en cas d'hypertension cliniquement significative persistante survenant au cours du traitement par Ryeqo, celle-ci doit être traitée et le bénéfice de la poursuite du traitement doit être évalué. Si le traitement par Ryeqo est interrompu, il peut être repris lorsque les valeurs tensionnelles se normalisent avec un traitement antihypertenseur.

### Maladies de la vésicule biliaire

Des cas de survenue ou d'aggravation d'une maladie de la vésicule biliaire, d'une cholélithiase ou d'une cholécystite ont été rapportés avec l'utilisation d'œstrogènes et de progestatifs, y compris avec Ryeqo, mais les preuves d'un lien avec Ryeqo ne sont pas concluantes.

### Analyses biologiques

L'utilisation d'œstrogènes et de progestatifs peut avoir une incidence sur les résultats de certaines analyses biologiques, notamment les paramètres biochimiques des fonctions hépatiques, thyroïdiennes, surrénaliennes et rénales, les concentrations plasmatiques des protéines (le transport), telles que la transcortine et les fractions de lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de la coagulation et fibrinolyse. Les variations observées restent généralement dans les limites des valeurs normales du laboratoire.

### Lactose

Les patientes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit congénital en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les recommandations concernant les interactions avec Ryeqo reposent sur les évaluations des interactions de chacun des composants.



### **Rélugolix**

#### *Inhibiteurs oraux de la glycoprotéine P (P-gp) :*

L'utilisation concomitante de Ryeqo avec des inhibiteurs oraux de la P-gp n'est pas recommandée. Le rélugolix est un substrat de la P-gp (voir rubrique 5.2) et, lors d'une étude d'interaction avec l'érythromycine, un inhibiteur de la P-gp et un inhibiteur modéré du cytochrome P450 (CYP) 3A4, l'aire sous la courbe (ASC) ainsi que la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de rélugolix avaient toutes deux augmenté de 6,2 fois. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp peut accroître l'exposition du rélugolix, notamment certains médicaments anti-infectieux (p. ex. érythromycine, clarithromycine, gentamicine, tétracycline), médicaments antifongiques (kétoconazole, itraconazole), médicaments antihypertenseurs (p. ex. carvedilol, vérapamil), médicaments antiarythmiques (p. ex. amiodarone, dronédarone, propafénone, quinidine), médicaments antiangoreux (p. ex. ranolazine), ciclosporine, inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou du virus de l'hépatite C (VHC) (p. ex. ritonavir, télaprévir). Si l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs oraux de la P-gp en une ou deux prises par jour (p. ex. azithromycine) ne peut être évitée, Ryeqo doit être pris en premier et un intervalle d'au moins 6 heures doit être observé avant la prise de l'inhibiteur de la P-gp ; une surveillance plus fréquente des patientes visant à déceler les effets indésirables sera nécessaire.

#### *Inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et/ou de la P-gp :*

L'administration concomitante de Ryeqo avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp n'est pas recommandée. Lors d'une étude clinique d'interaction avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, la  $C_{max}$  et l'ASC du rélugolix avaient diminué respectivement de 23 % et de 55 %. Les médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp, tels que les anticonvulsivants (p. ex. carbamazépine, topiramate, phénytoïne, phénobarbital, primidone, oxcarbazépine, felbamate), les médicaments anti-infectieux (p. ex. rifampicine, rifabutine, griséofulvine) ; le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ; le bosentan et les inhibiteurs de la protéase du VIH ou du VHC (p. ex. ritonavir, bocéprévir, télaprévir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. éfavirenz), peuvent réduire les concentrations plasmatiques du rélugolix et il peut en résulter une diminution des effets thérapeutiques.

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

L'utilisation concomitante du rélugolix avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 sans inhibition de la P-gp (voriconazole) n'a pas augmenté l'exposition du rélugolix de façon cliniquement significative. Par ailleurs, lors d'une étude clinique d'interaction, l'administration concomitante avec de l'atorvastatine, un inhibiteur faible de l'enzyme CYP3A4, n'a pas modifié l'exposition du rélugolix de façon cliniquement significative.

### **Estradiol et acétate de noréthistérone**

#### *Inhibiteurs du CYP3A4 :*

Les médicaments qui inhibent l'activité des enzymes intervenant dans le métabolisme hépatique des médicaments, comme le kétoconazole par exemple, peuvent augmenter les concentrations circulantes des composants œstrogène et noréthistérone de Ryeqo.

#### *Inducteurs des enzymes du CYP :*

Le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues comme étant des inducteurs des enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments, en particulier les enzymes du cytochrome P450, telles que les anticonvulsivants (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir, le télaprévir et le nelfinavir, bien que connus comme étant des inhibiteurs puissants, sont également des inducteurs et ils peuvent diminuer l'exposition aux œstrogènes et progestatifs.

Des médicaments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs. Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes peut conduire à une diminution de l'efficacité en termes de protection contre la perte osseuse. Par conséquent, l'utilisation concomitante à long terme d'inducteurs des enzymes hépatiques avec Ryeqo n'est pas recommandée.

#### Effets possibles des composants de Ryeqo sur les autres médicaments

##### *Rélugolix :*

Le rélugolix est un inducteur faible du CYP3A4. Après administration concomitante avec des doses de rélugolix de 40 mg par jour, l'ASC et la C<sub>max</sub> du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, avaient diminué respectivement de 18 % et de 26 %. Cependant, d'après l'étude clinique menée avec le midazolam, le rélugolix ne devrait pas avoir d'effets cliniquement significatifs sur les autres substrats du CYP3A4.

Le rélugolix est un inhibiteur de la BCRP (*breast cancer resistance protein*) *in vitro* ; par conséquent, une étude d'interaction a été menée avec la rosuvastatine, un substrat de la BCRP et du polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1). Après administration concomitante avec des doses de rélugolix de 40 mg par jour, l'ASC et la C<sub>max</sub> de la rosuvastatine avaient diminué respectivement de 13 % et de 23 %. Ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs ; par conséquent, aucun ajustement de la dose de rosuvastatine administrée de façon concomitante n'est recommandé. Les effets cliniques de Ryeqo sur les autres substrats de la BCRP n'ont pas été évalués et la pertinence des autres substrats de la BCRP n'est pas connue.

Il est possible que le rélugolix entraîne la saturation de la P-gp intestinale à la dose de 40 mg, car le rélugolix présente des pharmacocinétiques plus que proportionnelles à la dose sur la plage de doses comprise entre 10 et 120 mg, ce qui pourrait se traduire par une augmentation de l'absorption des médicaments associés qui sont des substrats de la P-gp sensibles. Aucune étude d'interaction clinique n'a été réalisée avec les substrats de la P-gp, comme le dabigatran éxétilate ou la fexofénadine. Par conséquent, l'administration concomitante avec des substrats de la P-gp sensibles n'est pas recommandée.

##### *Estradiol et acétate de noréthistérone :*

Les médicaments œstroprogestatifs peuvent avoir un impact sur le métabolisme de certaines autres substances actives. Ainsi, les concentrations plasmatiques peuvent soit augmenter (p. ex. ciclosporine) soit diminuer (p. ex. lamotrigine) avec l'utilisation de Ryeqo. Un ajustement de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Ryeqo inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate. Il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant un mois après l'instauration du traitement et pendant sept jours suite à un oubli d'au moins deux comprimés consécutifs. L'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement par Ryeqo. Avant d'arrêter le traitement, il convient donc de discuter avec la patiente des méthodes de contraception appropriées et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

## Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du rélugolix chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré que l'exposition au rélugolix en début de grossesse peut accroître le risque de fausse couche (voir rubrique 5.3). Sur la base des effets pharmacologiques, on ne peut exclure un effet délétère sur la grossesse.

Ryeqo est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'une grossesse.

Il semble que le risque d'effets délétères ne soit pas augmenté ou soit faible chez les enfants nés de mères ayant pris par inadvertance des œstroprogestatifs comme contraceptif oral en début de grossesse. Le risque accru de TEV pendant la période du post-partum doit être pris en considération lors de la reprise du traitement par Ryeqo (voir rubrique 4.4).

## Allaitement

Les données non cliniques ont mis en évidence l'excrétion du rélugolix dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données disponibles concernant l'excrétion du rélugolix ou de ses métabolites dans le lait maternel chez la femme, ni sur leurs effets chez les nourrissons allaités. Des quantités détectables d'œstrogènes et de progestatifs ont été identifiées dans le lait maternel de femmes recevant un traitement par œstroprogestatif. Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement est contre-indiqué pendant l'utilisation de Ryeqo (voir rubrique 4.3) et pendant deux semaines après l'arrêt du traitement par Ryeqo.

## Fertilité

Ryeqo inhibe l'ovulation et entraîne souvent une aménorrhée. L'ovulation et les menstruations réapparaîtront rapidement après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.1).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Ryeqo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur (8,3 %) et les saignements utérins (4,7 %).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 3 sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 3. Effets indésirables**

<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	Irritabilité
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Bouffées de chaleur
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Dyspepsie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	Alopécie Hyperhidrose Sueurs nocturnes
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent	Saignements utérins* Kyste mammaire Diminution de la libido
Peu fréquent	Expulsion des fibromes utérins

\* Inclut les ménorragies et métrorragies.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Des doses uniques de rélugolix allant jusqu'à 360 mg (neuf fois la dose de 40 mg recommandée en clinique) ont été administrées à des hommes et des femmes en bonne santé et ont été généralement bien tolérées.

Des surdosages allant jusqu'à deux fois la dose recommandée ont été rapportés au cours du développement clinique du rélugolix en association avec l'estradiol et l'acétate de noréthistérone, sans notification d'événements indésirables.

Des soins de soutien sont recommandés en cas de surdosage. Les quantités de rélugolix, d'estradiol ou de noréthistérone éliminées par hémodialyse ne sont pas connues.

Aucun effet délétère grave n'a été rapporté après l'ingestion aiguë par de jeunes enfants de fortes doses de médicaments à base d'oestrogènes. Un surdosage d'estradiol et d'acétate de noréthistérone peut provoquer des nausées et des vomissements et une hémorragie de privation peut survenir chez les femmes.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, antagonistes de la GnRH, Code ATC : H01CC54

#### Mécanisme d'action

Le rélugolix est un antagoniste non peptidique des récepteurs de la GnRH qui se lie aux récepteurs de la GnRH dans l'antéhypophyse et les inhibe. Chez l'homme, l'inhibition du récepteur de la GnRH entraîne une diminution dose-dépendante de la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de

l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'antéhypophyse. Il en résulte une diminution des concentrations circulantes de LH et de FSH. La diminution des concentrations de FSH empêche la croissance et le développement des follicules ovariens, ce qui conduit à une diminution de la sécrétion d'œstrogènes. La suppression du pic de LH inhibe l'ovulation et le développement du corps jaune, ce qui empêche la sécrétion de progestérone. Par conséquent, Ryeqo confère une contraception adéquate lorsqu'il est pris pendant au moins un mois (voir rubrique 4.2).

L'estradiol est identique à l'hormone endogène et est un agoniste puissant des sous-types de récepteurs nucléaires aux œstrogènes (ER). L'administration d'estradiol exogène permet d'atténuer les symptômes associés à un état hypoœstrogénique, tels que les symptômes vasomoteurs et la diminution de la densité minérale osseuse.

L'acétate de noréthistérone est un progestatif de synthèse. Dans la mesure où les œstrogènes favorisent la croissance de l'endomètre, leur administration non compensée augmente le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'ajout d'un progestatif réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les œstrogènes chez les femmes non hystérectomisées.

### Effets pharmacodynamiques

#### *Effets sur les hormones hypophysaires et ovariennes*

Après l'administration de rélugolix, une diminution rapide, dose-dépendante des concentrations circulantes de LH, de FSH et d'estradiol est observée. Une diminution quasi-totale des concentrations d'estradiol, à des niveaux proches de ceux observés dans la post-ménopause, est observée avec la dose de 40 mg. Sur l'ensemble des études cliniques, les concentrations moyennes d'estradiol étaient toujours maintenues à un taux d'au moins 10 pg/mL plus élevé avec Ryeqo comparativement au rélugolix seul. Lors des études cliniques de phase III menées avec Ryeqo, les concentrations médianes d'estradiol avant la prise d'une dose après 24 semaines étaient d'environ 33 pg/mL, ce qui correspond aux concentrations d'estradiol associées au début de la phase folliculaire du cycle menstruel. La progestérone a été maintenue à des taux < 3,0 ng/mL avec Ryeqo.

#### *Effets sur l'ovulation*

Lors d'une étude à une seule cohorte, menée chez des femmes non ménopausées en bonne santé, l'administration de Ryeqo en une prise par jour pendant 84 jours a fortement inhibé la croissance folliculaire tout au long de la période de traitement de 84 jours (taille moyenne du follicule dominant d'environ 6 mm) et a entraîné une inhibition de l'ovulation, évaluée à l'aide du score Hoogland et Skouby, chez 100 % des femmes. Après l'arrêt du traitement, la reprise de l'ovulation chez toutes les femmes pour lesquelles une évaluation était disponible (66 sur 67) est survenue dans les 43 jours (moyenne : 23,5 jours).

#### *Efficacité et sécurité sur une période de 24 semaines*

L'efficacité et la sécurité de Ryeqo en une prise par jour ont été évaluées lors de deux études de prolongation ouvertes internationales, randomisées, en double aveugle, placebo contrôlées, d'une durée de 24 semaines, menées chez des patientes âgées de 18 à 50 ans présentant des saignements menstruels abondants associés à des fibromes utérins. Les fibromes utérins devaient avoir été confirmés par échographie et le volume des pertes sanguines menstruelles devait être  $\geq 80$  mL, objectivé par la méthode de l'hématine alcaline.

Les deux études comportaient trois bras de traitement : les femmes étaient randomisées de façon à recevoir du rélugolix 40 mg + de l'estradiol 1 mg et de l'acétate de noréthistérone 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) pendant 24 semaines ou un placebo pendant 24 semaines ou du rélugolix 40 mg pendant 12 semaines suivi du rélugolix 40 mg associé à E2/NETA pendant 12 semaines. L'âge médian des femmes était de 42 ans et l'indice de masse corporelle moyen de 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Environ 49,4 % des femmes étaient noires, 44,7 % caucasiennes et 5,9 % appartenaient à un autre groupe ethnique.

#### *Réduction des saignements menstruels abondants*

Dans les deux études, le pourcentage de femmes répondeuses au traitement, définies par un volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL et une réduction d'au moins 50 % du volume des pertes

sanguines menstruelles par rapport à l'inclusion, était plus élevé chez les femmes traitées par Ryeqo que chez celles recevant le placebo et la différence était statistiquement significative. Les réductions du volume des pertes sanguines menstruelles ont été observées dès la première évaluation (semaine 4). Les résultats des autres critères secondaires associés aux saignements sont présentés dans le tableau 4. Tous les critères secondaires principaux étaient contrôlés par un risque alpha.

**Tableau 4. Résultats obtenus sur les critères principaux et sur une partie des critères secondaires d'efficacité dans les études 1 et 2**

	Étude 1		Étude 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Nombre (%) de femmes répondeuses au traitement <sup>a,b</sup>	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Nombre (%) de patientes avec un volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Nombre (%) de patientes présentant une diminution ≥ 50 % du volume des pertes sanguines menstruelles	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Nombre (%) de patientes présentant une aménorrhée <sup>b,c</sup>	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Nombre (%) de patientes ayant obtenu une amélioration > 2 g/dL des taux d'hémoglobine <sup>d</sup>	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Nombre (%) de patientes ayant atteint un score ≤ 1 sur l'échelle numérique <sup>b,e</sup>	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Variation en pourcentage du volume du principal fibrome utérin	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Variation en pourcentage du volume de l'utérus	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

<sup>a</sup> Une femme répondeuse au traitement est définie comme une femme ayant obtenu un volume de pertes sanguines menstruelles < 80 mL avec une réduction d'au moins 50 % du volume des pertes sanguines menstruelles par rapport à l'inclusion sur les 35 derniers jours de traitement.

<sup>b</sup> La valeur  $p < 0,0001$  correspond à la comparaison de Ryeqo *versus* placebo stratifiée en fonction du volume de pertes sanguines menstruelles à l'inclusion (< 225 mL, ≥ 225 mL) et de la région géographique (Amérique du Nord, reste du monde).

<sup>c</sup> L'aménorrhée est définie comme une aménorrhée, de petits saignements (« spotting ») ou des saignements négligeables (pertes sanguines menstruelles < 5 mL) rapportés dans le carnet d'observance électronique lors de deux visites consécutives.

<sup>d</sup> Chez les patientes présentant un taux d'hémoglobine ≤ 10,5 g/dL à l'inclusion.

<sup>e</sup> Chez les patientes présentant une douleur modérée ou sévère à l'inclusion.

Abréviations : E2 = estradiol ; NETA = acétate de noréthistérone ; UFS-QoL : *Uterine Fibroid Symptoms and Quality of Life* (questionnaire sur la qualité de vie liée aux symptômes des fibromes utérins).

#### *Mesures de la densité minérale osseuse (DMO) sur une période de 104 semaines*

L'effet de Ryeqo sur la DMO a été évalué par examen DXA toutes les 12 semaines. Au total, 477 femmes ayant terminé les études pivotales de 24 semaines (études 1 et 2) ont été incluses dans une étude d'extension de 28 semaines, en ouvert, avec un seul bras de traitement (étude 3), au cours de laquelle toutes les femmes recevaient Ryeqo. Au total, 228 femmes ayant terminé l'étude d'extension

ont été incluses dans une étude supplémentaire de 52 semaines (étude de retrait du traitement randomisée) au cours de laquelle elles ont été à nouveau randomisées pour recevoir soit Ryeqo soit un placebo (voir tableau 5).

**Tableau 5. Mesures de la densité minérale osseuse (DMO) sur une période de 104 semaines**

	<u><i>Ryeqo</i></u> ( <i>N</i> = 163)	<u><i>Placebo</i></u> ( <i>N</i> = 164)
<b>Rachis lombaire (L1 à L4)</b>		
<i>Études 1 et 2</i>		
<i>Inclusion</i>		
<b>N</b>	163	164
<b>MMC</b>	1,2	1,3
<b>(IC à 95 %)</b>	(1,1663 ; 1,2219)	(1,2223 ; 1,2796)
<i>Semaine 12</i>		
<b>N</b>	145	146
<b>Variation en % de la MMC<sup>a</sup></b>	-0,368	0,403
<b>(IC à 95 %)</b>	(-0,8117 ; 0,0757)	(-0,0811 ; 0,8866)
<i>Semaine 24</i>		
<b>N</b>	153	156
<b>Variation en % de la MMC<sup>a</sup></b>	-0,229	0,241
<b>(IC à 95 %)</b>	(-0,6930 ; 0,2358)	(-0,2432 ; 0,7164)
<b>Étude 3</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>Semaine 36</i>		
<b>N</b>	154	138
<b>Variation en % de la MMC<sup>a</sup></b>	-0,726	-0,246
<b>(IC à 95 %)</b>	(-1,2329 ; -0,2185)	(-0,7906 ; 0,2983)
<i>Semaine 52</i>		
<b>N</b>	132	120
<b>Variation en % de la MMC<sup>a</sup></b>	-0,804	-0,775
<b>(IC à 95 %)</b>	(-1,3578 ; -0,2503)	(-1,3246 ; -0,2261)
<b>Étude de retrait du traitement randomisée</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u>
<i>Semaine 104</i>		
<b>N</b>	82	78
<b>Variation en % de la MMC<sup>b</sup></b>	0,81	0,10
<b>(IC à 95 %)</b>	(0,20 ; 1,42)	(-0,52 ; 0,72)

Abréviations : MMC = moyenne estimée par la méthode des moindres carrés ; E2 = estradiol ; NETA = acétate de noréthistérone.

<sup>a</sup> Variation en % par rapport à l'inclusion.

<sup>b</sup> Variation en % par rapport à l'évaluation à la semaine 52.

Dans le groupe Ryeqo, les variations en pourcentage de la MMC de la DMO au niveau du rachis lombaire entre l'inclusion et la semaine 36 et la semaine 52 étaient respectivement de -0,73 % et -0,80 %. Bien que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour la semaine 52 était inférieure à 0, la variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion n'a pas été considérée comme cliniquement significative, car la limite inférieure est restée supérieure à -2,2 %, le seuil considéré comme cliniquement significatif. Dans le groupe placebo ayant reçu Ryeqo après une période initiale de 24 semaines de placebo, la variation en pourcentage de la DMO au niveau du rachis lombaire par rapport à l'inclusion était similaire. Au cours de l'étude de retrait du traitement randomisée, la variation en pourcentage de la MMC par rapport à l'évaluation à la semaine 52 dans le groupe

Ryeqo était de 0,81 %, alors que pour les patientes ayant terminé les 104 semaines de traitement par Ryeqo la variation en pourcentage de la MMC par rapport à la valeur à l'inclusion était de 0,04 % (n = 32).

#### *Mesures de la DMO sur une période de 12 semaines chez des femmes recevant le rélugolix en monothérapie*

Chez les femmes traitées par le rélugolix en monothérapie pendant 12 semaines, dans les études 1 et 2, la DMO au niveau du rachis lombaire a diminué respectivement de -2,0 % et de -1,92 % par rapport à l'inclusion. La différence à la semaine 12 de la variation en pourcentage de la DMO entre les femmes traitées par Ryeqo et celles traitées par le rélugolix en monothérapie était statistiquement significative, ce qui montre l'efficacité de l'utilisation du rélugolix en association avec E2/NETA (Ryeqo) pour limiter la perte osseuse.

Pour comparer les effets de Ryeqo sur la variation en pourcentage de la DMO au cours d'un traitement de 52 semaines, une étude observationnelle chez des femmes présentant des fibromes utérins non traitées, appariées en fonction de l'âge, a été menée afin de caractériser longitudinalement la DMO des femmes non ménopausées âgées de 18 à 50 ans (étude de l'histoire naturelle de la maladie). Les variations en pourcentage de la DMO avec un traitement par Ryeqo allant jusqu'à 52 semaines sont compatibles avec celles observées dans cette cohorte de femmes non ménopausées présentant des fibromes utérins, appariées en fonction de l'âge. Les variations en pourcentage de la DMO au cours des 52 semaines mettaient en évidence une légère diminution de la DMO dans la tranche d'âge de 35 ans et plus qui n'était que légèrement plus faible chez les femmes ayant reçu Ryeqo comparativement aux femmes de cette tranche d'âge dans l'étude de l'histoire naturelle de la maladie.

#### *Effets sur l'endomètre*

Une biopsie de l'endomètre a été réalisée à l'inclusion, à la semaine 24 et à la semaine 52 dans un sous-groupe de femmes. Aucun cas d'hyperplasie de l'endomètre n'a été identifié.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ryeqo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement des fibromes utérins (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les paramètres pharmacocinétiques du rélugolix, de l'estradiol (E2), de l'estrone totale (E1) et de la noréthistérone (NET) après administration orale d'un seul comprimé de Ryeqo chez des femmes ménopausées en bonne santé dans des conditions de jeûne sont résumés dans le tableau 6.

**Tableau 6. Paramètres pharmacocinétiques du rélugolix, de l'estradiol, de l'estrone totale et de la noréthistérone après administration d'une dose unique chez des femmes ménopausées**

	<b>Rélugolix</b>	<b>Estradiol (E2)</b>	<b>Estrone (E1) non conjuguée</b>	<b>Noréthistérone (NET)</b>
ASC <sub>0-∞</sub> (ng*h/mL ou 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 ou 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)
Demi-vie t <sub>1/2</sub> terminale (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Abréviations : ASC<sub>0-∞</sub> = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps entre le temps zéro extrapolé et l'infini ; C<sub>max</sub> = concentration maximale observée ; E1 = estrone ; E2 = estradiol ; NET = noréthistérone ; T<sub>max</sub> = temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale observée ; T<sub>1/2</sub> = demi-vie.



Remarque : dans ce tableau, les paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol et de l'estrone non conjuguée présentés sont ajustés par rapport à la valeur initiale. Les moyennes arithmétiques et les écarts-type sont indiqués sauf pour  $t_{max}$ , pour lequel sont indiqués la médiane et les intervalles (minimum, maximum). L' $ASC_{0-\infty}$  est indiquée en  $ng \cdot h/mL$  pour le rélugolix et la noréthistérone et en  $pg \cdot h/mL$  pour l'estradiol non conjugué et l'estrone non conjuguée. La  $C_{max}$  est indiquée en  $ng/mL$  pour le rélugolix et la noréthistérone et en  $pg/mL$  pour l'estradiol non conjugué et l'estrone non conjuguée.

Les paramètres pharmacocinétiques du rélugolix, de l'estradiol (E2), de l'estrone totale (E1) et de la noréthistérone (NET) à l'état d'équilibre, après administration de Ryeqo en une prise par jour pendant six semaines chez des femmes non ménopausées en bonne santé sont résumés dans le tableau 7.

**Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques du rélugolix, de l'estradiol, de l'estrone totale et de la noréthistérone après administration de doses répétées chez des femmes non ménopausées**

	Rélugolix	Estradiol (E2)	Estrone (E1) non conjuguée	Noréthistérone (NET)
$ASC_{0-24}$ ( $ng \cdot h/mL$ ou $pg \cdot h/mL$ )	157 (94,7)	784 (262)	4 450 (1 980)	25,5 (11,4)
$C_{max}$ ( $ng/mL$ ou $pg/mL$ )	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
$T_{max}$ (h)	3 (0,5 ; 6)	3 (0,50 ; 12,00)	4 (1 ; 8,08)	1 (1 ; 2)
Demi-vie $t_{1/2}$ efficace (h)	env. 25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Abréviations :  $ASC_{0-24}$  = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps pendant un intervalle d'administration (24) ;  $C_{max}$  = concentration maximale observée ; E1 = estrone ; E2 = estradiol ; NET = noréthistérone ;  $t_{max}$  = temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale observée.

Remarque : les moyennes arithmétiques et les écarts-type sont indiqués sauf pour  $t_{max}$ , pour lequel sont indiqués la médiane et les intervalles (minimum, maximum). L' $ASC_{0-24}$  est indiquée en  $ng \cdot h/mL$  pour le rélugolix et la noréthistérone et en  $pg \cdot h/mL$  pour l'estradiol non conjugué et l'estrone non conjuguée. La  $C_{max}$  est indiquée en  $ng/mL$  pour le rélugolix et la noréthistérone et en  $pg/mL$  pour l'estradiol non conjugué et l'estrone non conjuguée. La demi-vie efficace du rélugolix est estimée à partir des ratios d'accumulation sur la base des valeurs d'ASC après administration de doses répétées de rélugolix de 40 mg.

### Absorption

L'absorption du rélugolix après administration orale est principalement médiée par le transporteur d'efflux P-gp, dont le rélugolix est un substrat. Après administration orale, le rélugolix est rapidement absorbé, atteignant un premier pic en 0,25 heure après la prise suivi par un ou plusieurs pics d'absorption jusqu'à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du rélugolix est de 11,6 %. Après administration de Ryeqo avec un repas hypercalorique riche en graisses, l' $ASC_{0-\infty}$  et la  $C_{max}$  du rélugolix avaient diminué respectivement de 38 % et de 55 % par rapport à l'état de jeûne.

Après administration orale d'une dose unique de Ryeqo à l'état de jeûne, les concentrations de l'estradiol non conjugué ont augmenté lentement, les concentrations moyennes atteignant un pic 8 heures après la prise. Après administration de Ryeqo à la suite d'un repas hypercalorique riche en graisses, aucun effet cliniquement significatif des aliments sur l'exposition à l'estradiol ou aux métabolites des œstrogènes n'a été observé.

Après administration orale, l'acétate de noréthistérone est métabolisé rapidement en noréthistérone (NET) dans l'intestin et le foie. Après administration orale d'une dose unique de Ryeqo à l'état de jeûne, les concentrations de la noréthistérone étaient quantifiables initialement 0,5 heure après la prise et ont augmenté rapidement ensuite, les concentrations moyennes atteignant un pic en une heure.

### *Effets des aliments*

La prise au cours d'un repas a diminué l'ASC et la  $C_{max}$  du rélugolix respectivement de 38 % et de 55 % par rapport aux conditions de jeûne ; cependant, la diminution de l'exposition au rélugolix est considérée comme non cliniquement significative. Aucun effet cliniquement significatif des aliments sur l'exposition à l'estradiol, aux métabolites des œstrogènes ou à la noréthistérone n'a été observé.

## Distribution

Le taux de liaison du rélugolix aux protéines plasmatiques humaines est compris entre 68 % et 71 %, avec un ratio sang total/plasma moyen de 0,78. L'estradiol et la noréthistérone circulant dans le sang se lient dans les mêmes proportions à la SHBG (*sex hormone-binding globulin* ; entre 36 % et 37 %) et à l'albumine (61 %), tandis que seulement 1 à 2 % restent sous forme libre. La valeur du volume apparent de distribution ( $V_z$ ) de  $19 \times 10^3$  L dérivée de l'étude sur la biodisponibilité absolue après administration intraveineuse indique que le rélugolix est distribué abondamment dans les tissus. La distribution de l'estradiol exogène et de l'estradiol endogène est similaire. Les œstrogènes sont abondamment distribués dans le corps et sont généralement retrouvés à des concentrations plus élevées dans les organes cibles des hormones sexuelles.

## Biotransformation

Les études *in vitro* ont montré que les principales enzymes du CYP impliquées dans le métabolisme oxydatif hépatique du rélugolix étaient le CYP3A4/5 (45 %) > le CYP2C8 (37 %) > le CYP2C19 (< 1 %), les métabolites oxydatifs produits étant le métabolite A et le métabolite B, respectivement par les enzymes CYP3A4/5 et CYP2C8.

Le métabolisme de l'estradiol exogène est similaire à celui de l'estradiol endogène. L'estradiol est métabolisé principalement dans le foie et l'intestin, mais également dans les organes cibles, avec la formation de métabolites moins actifs ou inactifs, dont l'estrone, les catéchol-œstrogènes et plusieurs dérivés sulfoconjugués et glucuroconjugués des œstrogènes. Les œstrogènes sont excrétés avec la bile, hydrolysés et réabsorbés (circulation entéro-hépatique), puis éliminés principalement dans les urines sous forme biologiquement inactive. Les enzymes du cytochrome P450, principalement le CYP1A2, le CYP1A2 (extra-hépatique), le CYP3A4, le CYP3A5, le CYP1B1 et le CYP2C9, sont impliquées dans l'oxydation de l'estrone et de l'estradiol.

Les métabolites les plus importants de la noréthistérone sont les isomères de la 5-alpha-dihydro-noréthistérone et de la tétrahydro-noréthistérone, qui sont excrétés principalement dans les urines sous forme de sulfoconjugués ou de glucuroconjugués.

## Élimination

Après absorption, environ 20 % du rélugolix sont éliminés dans les urines sous forme de substance active inchangée et 80 % sont éliminés par métabolisme via différentes voies métaboliques mineures et/ou par sécrétion biliaire de la substance active sous forme inchangée. Environ 38 % de la dose administrée sont excrétés sous forme de métabolites (autres que le métabolite C) dans les fèces et dans les urines. Le métabolite C, qui est formé par la flore intestinale, est le principal métabolite présent dans les fèces (51 %) et reflète également la substance active non absorbée.

Les demi-vies d'élimination terminales ( $t_{1/2}$ ) moyennes du rélugolix, de l'estradiol et de la noréthistérone après administration d'une dose unique d'un comprimé de Ryeqo sont respectivement de 61,5 heures, 16,6 heures et 10,9 heures. L'état d'équilibre du rélugolix est atteint après 12 à 13 jours d'administration en une prise par jour. Le degré d'accumulation de rélugolix après administration en une prise par jour est de deux fois environ, ce qui reflète une demi-vie efficace d'environ 25 heures et justifie l'administration du rélugolix en une prise par jour.

L'accumulation de l'estradiol et de la noréthistérone rapportée après administration en une prise par jour est comprise entre 33 % et 47 % ; toutefois, lors de leur administration concomitante avec le rélugolix, un inducteur faible du métabolisme intestinal (pré-systémique) médié par le CYP3A, l'accumulation de l'estradiol devrait être similaire ou légèrement plus faible.

## Linéarité/non-linéarité

Le rélugolix est associé à des augmentations de l'exposition plus que proportionnelles à la dose, sur un niveau de doses comprises entre 1 et 80 mg, et ce de façon plus prononcée aux doses supérieures à 20 mg ; cela pourrait être lié à la saturation de la P-gp intestinale, avec pour effet une augmentation de la biodisponibilité orale.

La pharmacocinétique du rélugolix en une prise de 40 mg par jour est indépendante du temps.

## Populations particulières

Les paramètres pharmacocinétiques pour une dose unique n'étaient pas différents entre les volontaires en bonne santé japonaises et caucasiennes, ce qui indique l'absence de sensibilité ethnique sur la pharmacocinétique du rélugolix. L'analyse pharmacocinétique de population laisse supposer qu'il n'existe pas de différences cliniques significatives de l'exposition au rélugolix en fonction de l'âge, de l'appartenance ethnique, du poids ou de l'IMC. L'estradiol et l'acétate de noréthistérone étant tous deux des composants bien connus de médicaments hormonaux combinés, aucune étude n'a été réalisée dans des populations particulières.

### *Insuffisance rénale*

Après administration d'une dose unique de 40 mg de rélugolix à des patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère, l' $ASC_{0-\infty}$  et la  $C_{max}$  du rélugolix ont été augmentées respectivement de 1,5 fois et de 1,1 fois, par rapport aux valeurs observées dans le groupe témoin constitué de volontaires en bonne santé ayant une fonction rénale normale. Après administration d'une dose unique de 40 mg de rélugolix à des patientes atteintes d'insuffisance rénale modérée, l' $ASC_{0-\infty}$  et la  $C_{max}$  du rélugolix ont toutes deux été augmentées de 1,5 fois par rapport aux valeurs observées dans le groupe témoin constitué de volontaires en bonne santé ayant une fonction rénale normale. L'insuffisance rénale légère n'a pas été une covariable significative pour aucun des paramètres pharmacocinétiques du rélugolix dans un modèle de pharmacocinétique de population. Bien qu'il soit nécessaire d'observer des précautions pour traiter des patientes atteintes d'insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.4), aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

L'effet d'une maladie rénale au stade terminal avec ou sans recours à l'hémodialyse sur la pharmacocinétique de l'estradiol, de la noréthistérone et du rélugolix, les composants de Ryeqo, n'a pas été évalué chez les femmes non ménopausées. Les quantités de rélugolix, d'estradiol ou de noréthistérone éliminées par hémodialyse ne sont pas connues.

### *Insuffisance hépatique*

Ryeqo ne doit pas être utilisé chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). Après administration d'une dose unique de 40 mg de rélugolix à des patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère, l' $ASC_{0-\infty}$  et la  $C_{max}$  du rélugolix avaient diminué respectivement de 31 % et de 24 % par rapport aux valeurs observées dans le groupe témoin constitué de volontaires en bonne santé ayant une fonction hépatique normale. Après administration d'une dose unique de 40 mg de rélugolix à des patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée, l' $ASC_{0-\infty}$  et la  $C_{max}$  du rélugolix avaient respectivement diminué de 5 % et augmenté de 1,2 fois par rapport aux valeurs observées dans le groupe témoin constitué de volontaires en bonne santé ayant une fonction hépatique normale.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude non clinique n'a été réalisée avec le rélugolix en association avec l'estradiol et l'acétate de noréthistérone. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## Toxicité sur la reproduction et le développement

Chez les lapines gestantes ayant reçu des doses orales de rélugolix pendant la période d'organogenèse, des avortements spontanés et une perte de toute la portée ont été observés à des niveaux d'exposition (ASC) comparables à ceux obtenus en clinique à la dose humaine recommandée de 40 mg/jour. Aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été observé chez les rats ; cependant, le rélugolix n'interagit pas de façon significative avec les récepteurs de la GnRH dans cette espèce.

Chez les animaux de laboratoire, une létalité embryonnaire a été observée avec l'estradiol ou le valérate d'estradiol, y compris à des doses relativement faibles ; des malformations de l'appareil génito-urinaire et une féminisation des fœtus mâles ont été observées.

La noréthistérone, comme les autres progestatifs, a provoqué une virilisation des fœtus femelles chez les rats et les singes. Après administration de doses élevées de noréthistérone, des effets létaux ont été observés sur les embryons.

## Allaitement

Chez les rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 30 mg/kg de rélugolix radiomarqué au jour 14 post-partum, le rélugolix et/ou ses métabolites étaient présents dans le lait à des concentrations pouvant atteindre 10 fois la concentration plasmatique deux heures après l'administration, avec une diminution à des taux faibles dans les 48 heures suivant la prise. La majorité de la radioactivité retrouvée dans le lait provenait du rélugolix sous forme inchangée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Mannitol (E421)  
Glycolate d'amidon sodique  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Stéarate de magnésium (E572)  
Hypromellose type 2910 (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Triacétine (E1518)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés de Ryeqo sont conditionnés dans des flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) contenant un agent déshydratant, fermés par un bouchon en polypropylène doté d'une sécurité enfant et scellé par induction. Chaque flacon contient 28 comprimés.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les comprimés de Ryeqo non utilisés ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Les substances hormonales actives contenues dans le comprimé peuvent avoir des effets néfastes si elles atteignent l'environnement aquatique. Les comprimés doivent être rapportés à la pharmacie ou éliminés par une autre méthode sûre, conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1565/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés  
rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**Ne pas avaler l'agent déshydratant.**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1565/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ryeqo

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés  
rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

28 comprimés

**6. AUTRE**

Contient également du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

**Ne pas avaler l'agent déshydratant.**

Gedeon Richter Plc.

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés rélugolix/estradiol/acétate de noréthistérone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Ryeqo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ryeqo
3. Comment prendre Ryeqo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ryeqo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Ryeqo et dans quels cas est-il utilisé

Ryeqo contient les substances actives rélugolix, estradiol et acétate de noréthistérone. Il est utilisé pour traiter les symptômes modérés à sévères des fibromes utérins (communément appelés myomes) qui sont des tumeurs non cancéreuses de l'utérus. Ryeqo est utilisé chez les femmes adultes (âgées de plus de 18 ans) avant la ménopause.

Chez certaines femmes, les fibromes utérins peuvent provoquer des saignements menstruels (« règles ») abondants et une douleur pelvienne (douleur sous le nombril). Il est utilisé dans le traitement des fibromes pour arrêter ou réduire les saignements et soulager la douleur et la gêne pelvienne associées aux fibromes utérins.

Ce médicament contient du rélugolix qui bloque certains récepteurs du cerveau, ce qui réduit la production d'hormones, lesquelles stimulent la production d'estradiol et de progestérone par les ovaires. Le blocage de ces récepteurs entraîne une diminution des taux d'œstrogènes et de progestérone circulant dans l'organisme. Ce médicament contient également deux types d'hormones féminines, l'estradiol qui appartient à un groupe de médicaments appelés œstrogènes et la noréthistérone, qui appartient à un groupe de médicaments appelés progestatifs. L'inclusion de ces hormones dans Ryeqo permet de maintenir un état hormonal similaire à celui du début de votre cycle menstruel et ainsi de soulager vos symptômes tout en aidant à protéger la santé de vos os.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ryeqo

### Ne prenez jamais Ryeqo

Ne prenez jamais Ryeqo si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-après.

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-après, vous devez en informer votre médecin :

- vous êtes **allergique** au rélugolix, à l'estradiol, à l'acétate de noréthistérone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- vous avez ou avez eu par le passé un **caillot de sang dans un vaisseau sanguin** des jambes (thrombose veineuse profonde), des poumons (embolie pulmonaire), du cœur (crise cardiaque), du cerveau (accident vasculaire cérébral) ou dans toute autre partie du corps ;
- vous avez ou avez eu par le passé une maladie provoquée par des caillots de sang dans les artères, telle qu'une **crise cardiaque**, un **accident vasculaire cérébral** ou une **angine de poitrine** ;
- vous avez un **trouble de la coagulation sanguine** (tel qu'un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III ou facteur V Leiden) ;
- vous souffrez d'**ostéoporose** ;
- vous souffrez de **maux de tête** accompagnés de symptômes neurologiques focaux, tels que paralysie ou perte du contrôle des muscles, ou de **migraines** avec troubles de la vision ;
- vous avez un type de **cancer** qui pourrait être aggravé par l'exposition à des hormones sexuelles féminines, tel qu'un **cancer du sein ou des organes génitaux** ;
- vous avez ou avez eu par le passé des **tumeurs du foie** ;
- vous avez ou avez eu par le passé une **maladie du foie** et vos **tests de la fonction hépatique** ne sont pas redevenus normaux ;
- vous êtes **enceinte** ou vous pensez que vous **pourriez être enceinte** ou vous **allaitez** ;
- vous présentez des **saignements génitaux** d'origine inconnue ;
- vous prenez une **contraception hormonale** (la pilule, par exemple) et n'avez pas l'intention de l'arrêter.

Si l'une des situations ci-dessus se produit pour la première fois pendant votre traitement par Ryeqo, arrêtez aussitôt de prendre le médicament et consultez immédiatement votre médecin.

En cas de doute, parlez-en à votre médecin avant de prendre Ryeqo.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Ryeqo.

Vous devez savoir que la plupart des femmes présentent des règles peu abondantes ou n'ont plus leurs règles pendant le traitement et pendant quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Votre médecin discutera de vos antécédents médicaux personnels et familiaux avec vous. Votre médecin devra également contrôler votre tension artérielle et vérifier que vous n'êtes pas enceinte. Un examen clinique et des contrôles supplémentaires, tels qu'un examen des seins et un examen d'imagerie visant à mesurer la santé de vos os, seront peut-être nécessaires en fonction de vos besoins médicaux spécifiques et/ou de vos préoccupations.

### Arrêtez de prendre Ryeqo et consultez un médecin en urgence si vous constatez :

- l'une des situations mentionnées dans la rubrique « Ne prenez jamais Ryeqo » ;
- des signes de **maladie du foie** :
  - coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse),
  - nausées ou vomissements, fièvre, fatigue intense,
  - urines foncées, démangeaisons ou douleurs en haut du ventre ;
- une augmentation importante de votre **tension artérielle** (les symptômes peuvent être : maux de tête, fatigue, étourdissements) ;
- une **migraine** pour la première fois ou si vous présentez des **maux de têtes** inhabituellement importants survenant plus souvent qu'auparavant ;

- des signes possibles d'un **caillot de sang**, pouvant signifier qu'un caillot est présent dans une jambe (thrombose veineuse profonde) ou dans un poumon (embolie pulmonaire), ou que vous présentez une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Pour une description des symptômes de ces maladies graves, voir « Risque de caillots de sang sous Ryeqo » ;
- que vous êtes **enceinte**.

**Informez votre médecin si vous êtes dans l'une des situations suivantes :**

- vous présentez un ou plusieurs **facteurs de risque de survenue d'un caillot de sang** indiqués ci-après ;
- vous avez une **tension artérielle élevée** ;
- vous souffrez d'**ostéoporose** ;
- vous souffrez de **migraines** ;
- vous pensez que vous pourriez être **enceinte**. Le traitement par Ryeqo entraîne généralement une diminution importante de vos règles, voire une disparition, rendant difficile la reconnaissance d'une grossesse ;
- vous souffrez ou avez souffert de **dépression** ;
- vous avez une **maladie rénale**.

**Risque de caillots de sang sous Ryeqo**

L'utilisation d'autres médicaments contenant un œstrogène et un progestatif augmente le risque de caillots de sang. Le risque de formation de caillots de sang avec Ryeqo n'a pas été établi. Ryeqo diminue les taux d'œstrogènes à des niveaux similaires à ceux observés au début d'un cycle menstruel normal.

Facteurs pouvant augmenter le risque de formation d'un caillot de sang dans une veine et/ou une artère :

- à mesure que vous avancez dans l'**âge** (en particulier à partir de 35 ans) ;
- si vous êtes en surpoids (indice de masse corporelle > **30 kg/m<sup>2</sup>**) ;
- si vous avez subi une **chirurgie lourde** ou avez été **immobilisée pendant une période prolongée** (jambe plâtrée, par exemple) ;
- si vous avez **accouché récemment** ;
- si un membre de votre famille proche a eu un **caillot de sang dans une jambe, un poumon ou un autre organe** ou a eu une **crise cardiaque** ou un **accident vasculaire cérébral à un jeune âge** (avant 50 ans, par exemple) ;
- si vous **fumez** ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (**maladie au niveau d'une des valves cardiaques**, trouble du rythme cardiaque appelé **fibrillation auriculaire**) ;
- si vous souffrez de **diabète** ;
- si vous êtes atteinte de certaines pathologies, telles que le **lupus érythémateux disséminé** (LED – une maladie touchant vos défenses naturelles), la **drépanocytose** (une maladie génétique héréditaire qui touche les globules rouges), la **maladie de Crohn** ou la **rectocolite hémorragique** (des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), ou un **cancer**.

Le risque de formation d'un caillot de sang augmente avec le nombre de facteurs de risque que vous présentez.

Les symptômes de la présence d'un caillot de sang dépendent de la localisation de ce caillot.

*Symptômes d'un caillot de sang dans la jambe (thrombose veineuse profonde, TVP)*

Les symptômes de la présence d'un caillot de sang dans la jambe, dénommée thrombose veineuse profonde (TVP), peuvent inclure :

- gonflement d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans la jambe, aggravée par la position debout ou lors de la marche ;
- chaleur dans la jambe affectée avec une rougeur ou un changement de couleur de la peau.



### *Symptômes d'un caillot de sang dans les poumons (embolie pulmonaire, EP)*

Les symptômes de la présence d'un caillot de sang dans les poumons, dénommée embolie pulmonaire (EP), peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexplicée d'un essoufflement ou d'une respiration rapide ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une douleur aiguë dans la poitrine ;
- crachats de sang ;
- sensations vertigineuses sévères ou étourdissements ;
- battements de cœur rapides ou irréguliers.

### *Symptômes d'une crise cardiaque*

Les symptômes d'une crise cardiaque, également connue sous le nom d'infarctus du myocarde, peuvent être temporaires et peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur dans la poitrine, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements de cœur rapides ou irréguliers.

### *Symptômes d'un accident vasculaire cérébral (AVC)*

Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure :

- apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- maux de tête soudains, sévères ou prolongés, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

## **Chirurgie**

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, indiquez au chirurgien que vous prenez Ryeqo.

## **Tumeurs du foie ou maladie du foie**

Dans de rares cas, des tumeurs du foie ou une maladie du foie ont été rapportées chez des femmes recevant des œstrogènes et des progestatifs. Si vous présentez des symptômes de jaunisse, consultez votre médecin.

## **Insuffisance rénale**

Si vous constatez une diminution de l'émission d'urine ou une rétention d'eau provoquant un gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds, consultez votre médecin.

## **Modification du flux menstruel (règles)**

Le traitement par Ryeqo entraîne généralement une diminution importante voire un arrêt des menstruations (règles) au cours des 30 premiers jours de traitement. Cependant, si vous continuez à présenter des saignements excessifs, parlez-en à votre médecin.

## **Dépression**

Si vous présentez des changements d'humeur ou des symptômes de dépression, consultez votre médecin.

## **Augmentation de la tension artérielle**

Dans de rares cas, le traitement par Ryeqo peut entraîner des augmentations légères de la tension artérielle. Si vous présentez des symptômes d'hypertension artérielle, consultez votre médecin.

### **Descente et expulsion des fibromes utérins**

Les fibromes utérins peuvent se développer n'importe où au sein de la paroi musculaire de l'utérus, y compris au niveau de la sous-muqueuse, une fine couche de tissu à l'intérieur de l'utérus.

Chez certaines femmes, les fibromes utérins peuvent faire saillie ou descendre dans le vagin via le col de l'utérus, ce qui peut considérablement aggraver les saignements utérins ou la douleur. Si vous présentez à nouveau des saignements utérins importants après une amélioration des symptômes sous Ryeqo, consultez votre médecin.

### **Troubles de la vésicule biliaire**

Certaines femmes prenant des hormones de type œstrogènes et progestatifs, dont Ryeqo, ont signalé des troubles de la vésicule biliaire (calculs biliaires ou inflammation de la vésicule biliaire). Si vous ressentez une douleur intense inhabituelle sous la cage thoracique ou dans le haut du ventre, consultez votre médecin.

### **Enfants et adolescents**

Ryeqo ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans, car l'efficacité et la sécurité de Ryeqo n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et Ryeqo**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez l'un des médicaments mentionnés dans la liste qui suit, parlez-en à votre médecin, car ces médicaments peuvent avoir un effet sur Ryeqo ou Ryeqo peut avoir un effet sur eux :

- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'**épilepsie** (p. ex. carbamazépine, topiramate, phénytoïne, phénobarbital, primidone, oxcarbazépine, felbamate) ;
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine/du syndrome d'immunodéficience acquise (**VIH/sida**) (par ex. ritonavir, éfavirenz) ;
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le **virus de l'hépatite C (VHC)** (par ex. bocéprévir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprévir, télaprévir, glécaprévir) ;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des **infections fongiques** (par ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole, griséofulvine) ;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des **infections bactériennes** (par ex. rifampicine, rifabutine, clarithromycine, érythromycine, gentamicine, tétracycline, griséofulvine) ;
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'**hypertension artérielle pulmonaire** (par ex. bosentan) ;
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'**hypertension artérielle** (par ex. diltiazem, carvédilol, vérapamil) ;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des **batttements de cœur irréguliers** (par ex. amiodarone, dronédarone, propafénone, quinidine, vérapamil) ;
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'**angine de poitrine** (par ex. ranolazine, carvédilol, vérapamil) ;
- certains médicaments utilisés dans la prévention du rejet de greffe **après une transplantation** (par ex. ciclosporine) ;
- certains médicaments à base de plantes contenant du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*).

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas Ryeqo si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. En cas de survenue d'une grossesse, arrêtez de prendre Ryeqo et contactez votre médecin.

Ryeqo empêche l'ovulation ; par conséquent, il est peu probable qu'une grossesse survienne pendant votre traitement par Ryeqo si vous l'utilisez en suivant les recommandations. L'ovulation et les règles reprendront rapidement après l'arrêt du traitement par Ryeqo et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement par Ryeqo.

Selon le moment de votre cycle auquel vous commencez à prendre Ryeqo, l'inhibition complète de l'ovulation par Ryeqo peut demander un peu de temps ; par conséquent, une méthode de contraception non hormonale (préservatifs par exemple) doit être utilisée pendant le premier mois de traitement par Ryeqo.

En cas d'oubli de doses pendant au moins deux jours consécutifs, une contraception non hormonale (préservatifs par exemple) doit être utilisée pendant les sept jours de traitement suivants.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ryeqo n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Analyses biologiques**

Si vous devez faire une analyse de sang ou d'urine, indiquez à votre médecin ou au personnel du laboratoire que vous prenez Ryeqo, car ce médicament peut avoir un effet sur les résultats de certaines analyses.

### **Ryeqo contient du lactose**

Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Ryeqo**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé par jour.

Le comprimé doit être pris par voie orale tous les jours, à peu près à la même heure, avec un peu de liquide, au cours ou en dehors des repas.

Il est recommandé de commencer le traitement par Ryeqo dans les cinq premiers jours suivant le début des règles. Si vous commencez à un autre moment de votre cycle menstruel, il est possible que vous ayez des saignements irréguliers ou abondants en début de traitement.

### **Si vous avez pris plus de Ryeqo que vous n'auriez dû**

Aucun cas d'effet néfaste grave n'a été rapporté après la prise de plusieurs doses de ce médicament en une fois. Des doses élevées d'œstrogène peuvent provoquer des nausées et des vomissements ainsi que des saignements vaginaux. Si vous avez pris trop de comprimés de Ryeqo, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Ryeqo**

Si vous oubliez un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez, puis reprenez votre traitement le lendemain à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Ryeqo**

Si vous souhaitez arrêter votre traitement par Ryeqo, parlez-en d'abord avec votre médecin. Votre médecin vous expliquera les effets résultant de l'arrêt du traitement et discutera avec vous des alternatives.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Ryeqo et sont listés en fonction de la fréquence à laquelle ils sont survenus.

Effets indésirables **fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 patiente sur 10) :

- bouffées de chaleur ;
- saignements utérins (de l'utérus) excessifs, irréguliers ou prolongés ;
- perte de cheveux ;
- diminution de la libido ;
- irritabilité ;
- augmentation de la transpiration ;
- boule dans le tissu mammaire (kyste au sein) ;
- indigestion ;
- sueurs nocturnes.

Effets indésirables **peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 patiente sur 100) :

- expulsion du fibrome utérin (le fibrome sort complètement ou partiellement à travers le vagin ; accompagné généralement de saignements vaginaux plus abondants).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Ryeqo**

### **Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.**

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Les substances hormonales actives contenues dans le comprimé peuvent avoir des effets néfastes si elles atteignent l'environnement aquatique. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Ryeqo**

- Les substances actives sont le rélugolix, l'estradiol et l'acétate de noréthistérone. Un comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, le mannitol (E421), le glycolate d'amidon sodique, l'hydroxypropylcellulose (E463), le stéarate de magnésium (E572), l'hypromellose type 2910 (E464), le dioxyde de titane (E171), la triacétine (E1518) et l'oxyde de fer jaune (E172).

### **Comment se présente Ryeqo et contenu de l'emballage extérieur**

Ryeqo se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code « 415 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face. Il est disponible en flacons de 28 comprimés pelliculés. Chaque flacon contient également un agent déshydratant dans un bouchon de sécurité enfant scellé par induction.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant (sites de libération des lots)**

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

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.