1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg relugolix, 1 mg estradiol (als hemihydraat) en 0,5 mg norethisteronacetaat.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtgele tot gele, filmomhulde, ronde tablet van 8 mm met “415” aan de ene kant en effen aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ryeqo is geïndiceerd bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd voor:

- de behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen,
- de symptomatische behandeling van endometriose bij vrouwen met een voorgeschiedenis van eerdere medische of chirurgische behandelingen voor hun endometriose (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Ryeqo-behandeling moet worden opgestart en opgevolgd door een arts die ervaren is in de diagnose en behandeling van baarmoederfibromen en/of endometriose, na een zorgvuldige diagnose.

Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat de behandeling met Ryeqo wordt gestart.

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet eenmaal daags in te nemen.

Bij aanvang van de behandeling moet de eerste tablet binnen 5 dagen na het begin van de menstruele bloeding worden ingenomen. Als de behandeling op een andere dag van de menstruatiecyclus wordt gestart, kunnen aanvankelijk onregelmatige en/of hevige bloedingen optreden (zie rubriek 4.8).

Ryeqo kan zonder onderbreking worden ingenomen. Stopzetting moet worden overwogen wanneer de patiënt in de menopauze komt, want het is bekend dat de symptomen van zowel baarmoederfibromen als endometriose in regressie gaan wanneer de menopauze begint.

Verlies van botmineraaldichtheid (BMD) en osteoporose
Een *dual-energy X-ray*-absorptiometrie (DXA) scan wordt aanbevolen na 1 jaar behandeling. Bij patiënten met risicofactoren voor osteoporose of botverlies wordt een DXA scan aanbevolen voordat de behandeling met Ryeqo wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Anticonceptieve eigenschappen
Eventuele hormonale anticonceptie moet worden gestopt voordat de behandeling start, want gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet-hormonale anticonceptiemethodes moeten **gedurende ten minste één maand na aanvang van de behandeling** worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Na ten minste 1 maand behandeling wordt de ovulatie bij vrouwen die de aanbevolen dosering innemen geremd en biedt het afdoende anticonceptie.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden verteld dat de ovulatie snel na het staken van de behandeling zal terugkeren. Daarom moet er een gesprek met de patiënte over passende anticonceptiemethodes plaatsvinden voordat de behandeling wordt gestaakt en moet er onmiddellijk na stopzetting van de behandeling met alternatieve anticonceptie worden gestart (zie rubriek 4.4).

Overgeslagen doses
Als er een dosis is overgeslagen, moet de overgeslagen tablet zo snel mogelijk worden ingenomen en moet de behandeling worden voortgezet met de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip op de volgende dag.

Als er 2 of meer tabletten gedurende opeenvolgende dagen worden overgeslagen, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. Er moet gedurende de volgende 7 dagen van de behandeling een niet-hormonale anticonceptiemethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).

Ouderen
Er is geen relevante toepassing van dit geneesmiddel bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).

Nierfunctiestoornis
Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2). Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte als de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Ryeqo bij kinderen jonger dan 18 jaar voor de behandeling van symptomen van baarmoederfibromen.
De veiligheid en werkzaamheid van Ryeqo bij kinderen jonger dan 18 jaar voor de behandeling van endometriose zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Ryeqo kan met of zonder voedsel worden ingenomen, op ongeveer hetzelfde tijdstip. De tabletten moeten naar behoefte met wat vocht worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Veneuze trombo-embolische stoornis, in het verleden of heden (bijv. diepe veneuze trombose, longembolie) (zie rubriek 4.4).
- Arteriële trombo-embolische cardiovasculaire aandoening, in het verleden of heden (bijv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident, ischemische hartziekte) (zie rubriek 4.4).
- Bekende trombofiele stoornissen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, of geactiveerde-proteïne-C-resistentie (APC-resistentie), waaronder Factor V-Leiden (zie rubriek 4.4)).
- Bekende osteoporose (zie rubriek 4.4).
- Hoofdpijn met focale neurologische symptomen of migrainehoofdpijn met aura (zie rubriek 4.4).
- Bekende of vermoedelijke door geslachtssteroïden beïnvloede maligniteiten (bijv. van de geslachtsorganen of borsten).
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (benigne of maligne) (zie rubriek 4.4).
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte, zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap of een vermoedelijke zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Genitale bloeding van onbekende etiologie (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medisch onderzoek/consult

Voorafgaand aan de start of hervatting met dit geneesmiddel moet een volledige medische voorgeschiedenis (waaronder familieanamnese) worden vastgesteld. De bloeddruk moet worden opgenomen en een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen bij gebruik (zie rubriek 4.4). Tijdens de behandeling moeten periodiek controles worden uitgevoerd overeenkomstig de standaard klinische praktijk.

Zwangerschap moet worden uitgesloten voorafgaand aan toediening of hervatting van Ryeqo.

Risico van trombo-embolische stoornissen

Het gebruik van geneesmiddelen die een oestrogeen en een progestageen bevatten, verhoogt het risico op arteriële of veneuze trombo-embolie (ATE of VTE) vergeleken met geen gebruik.

Het risico van ATE/VTE met dit geneesmiddel is niet vastgesteld. Het bevat doses oestrogeen en progestageen die lager zijn dan de doses die worden gebruikt in combinatie met hormonale anticonceptiva en worden verstrekt in combinatie met relugolix, een gonadotropine-'releasing' hormoon (GnRH)-receptorantagonist die de aanmaak van oestrogeen en progesteron door de eierstokken onderdrukt. De estradiolgehaltes van Ryeqo vallen binnen het bereik dat wordt waargenomen in de vroege folliculaire fase van de menstruatiecyclus (zie rubriek 5.1).

Als een ATE/VTE optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij vrouwen met veneuze of arteriële trombo-embolische ziekte in het verleden of heden (zie rubriek 4.3).

Risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE)
Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij vrouwen die een product met oestrogeen en progestageen gebruiken, kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel 1 hieronder).

Tabel 1. Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	**Opmerking**
Obesitas (body-mass index [BMI] hoger dan 30 kg/m^2)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI.
Langdurige immobilisatie, zware operatie of groot trauma	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van het geneesmiddel te staken (in geval van een electieve ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten.
Bij een positieve familieanamnese (VTE), ooit opgetreden, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders.	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij het geneesmiddel gebruikt.

Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral met de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de arts te informeren dat zij dit geneesmiddel gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):
- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen;
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):
- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. “kortademigheid”, “hoesten”) zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Risicofactoren voor arteriële trombo-embolie (ATE)
In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van oestrogeen-/progestageenproducten geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties bij vrouwen die een product met oestrogeen en progestageen gebruiken, kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel 2 hieronder).

Tabel 2. Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	**Opmerking**
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar.
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij het geneesmiddel willen gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (body-mass index [BMI] hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI.
Bij een positieve familieanamnese (ATE), ooit opgetreden, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders.	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij het geneesmiddel gebruikt.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van het geneesmiddel (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met vasculaire bijwerkingen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de arts te informeren dat zij dit geneesmiddel gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):
- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;

- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in een of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijns, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen een myocardinfarct (MI):
- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Risico van botverlies

Na een aanvankelijke niet-klinisch relevante afname van de botmineraaldichtheid (BMD) stabiliseerde deze na 12-24 weken behandeling en bleef daarna stabiel (zoals gemeten tot 2 jaar). De gemiddelde afname van BMD gedurende het eerste jaar behandeling was 0,69%.
Er werden echter afnames > 3% gezien bij 21% van de patiënten. Daarom wordt een DXA-scan na de eerste 52 behandelweken aanbevolen en daarna zoals nodig geacht. Afhankelijk van de mate van wijziging van BMD moeten het voordeel en de risico's van behandeling met dit geneesmiddel mogelijk worden heroverwogen.

De voordelen en risico's van dit geneesmiddel bij patiënten met een voorgeschiedenis van een lage traumafractuur of andere risicofactoren voor osteoporose of botverlies, onder wie patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de BMD kunnen aantasten, moeten worden overwogen voordat behandeling wordt ingesteld. Aanbevolen wordt om een DXA-scan uit te voeren voordat de behandeling met Ryeqo bij deze patiënten wordt gestart. Met dit geneesmiddel mag niet worden gestart als het risico dat gepaard gaat met BMD-verlies groter is dan het mogelijke voordeel van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Levertumoren of leverziekte

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij vrouwen met benigne of maligne levertumoren of een leverziekte, zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd (zie rubriek 4.3). De behandeling moet worden gestaakt als er geelzucht ontstaat.

In klinische studies traden bij < 1% van de met dit geneesmiddel behandelde deelnemers asymptomatische tijdelijke verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) in serum op van ten minste 3 keer de bovengrens van het referentiebereik. Acute afwijkingen in de levertests kunnen stopzetting van het gebruik van dit geneesmiddel noodzakelijk maken totdat de levertests weer normaliseren.

Nierfunctiestoornis

De blootstelling aan relugolix is hoger bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2), hoewel er geen dosisaanpassing nodig is (zie rubriek 4.2). De hoeveelheid relugolix die door hemodialyse wordt verwijderd, is onbekend.

Verandering in het menstruele bloedingspatroon

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat behandeling met Ryeqo binnen de eerste 2 maanden van behandeling meestal leidt tot een vermindering van het menstruele bloedverlies of amenorroe.

Vrouwen die dit geneesmiddel kregen, voor de behandeling van baarmoederfibromen, hadden kans op amenorroe (51,6%) of cyclisch bloeden (15,4%), terwijl de rest (31,9%) een onregelmatig bloedingspatroon had bij de beoordeling in week 24. Bovendien hadden respectievelijk 70,6% en 58,3% van de vrouwen bij de beoordeling in respectievelijk week 52 en week 104 kans op amenorroe.
Van de patiënten met endometriose had de meerderheid van de patiënten (65,2%) kans op amenorroe bij de beoordeling in week 24, met een daaropvolgende 76,6% bij de beoordeling in week 52 en 82,3% bij de beoordeling in week 104.

In geval van aanhoudende hevige bloedingen moeten de patiënten hun arts op de hoogte brengen.

Anticonceptieve eigenschappen

Dit geneesmiddel biedt afdoende anticonceptie wanneer het gedurende ten minste 1 maand wordt gebruikt (zie rubriek 4.2). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet echter worden verteld dat de ovulatie snel na het staken van de behandeling zal terugkeren. Daarom moet onmiddellijk na stopzetting van de behandeling met alternatieve anticonceptie worden gestart.

Verminderd vermogen om zwangerschap te herkennen

Vrouwen die dit geneesmiddel innemen, hebben vaak last vast amenorroe of van een afname van de hoeveelheid, intensiteit of duur van de menstruele bloeding.

Deze verandering in het menstruele bloedingspatroon kan het vermogen verminderen om het optreden van een zwangerschap tijdig te herkennen. Voer een zwangerschapstest uit als er een zwangerschap wordt vermoed en staak de behandeling als de zwangerschap is bevestigd (zie rubriek 4.3).

Prolaps of expulsie van baarmoederfibroom

Submucosale baarmoederfibromen komen vaak voor (15% tot 20% van de vrouwen met baarmoederfibromen) en sommige hebben een prolaps via de baarmoederhals of worden uitgedreven, soms met een tijdelijke verergering van de uteriene bloeding. Vrouwen van wie bekend is of vermoed wordt dat ze submucosale baarmoederfibromen hebben, moeten worden ingelicht over de mogelijkheid van prolaps of expulsie van baarmoederfibromen tijdens behandeling, en moeten contact opnemen met hun arts als zich opnieuw ernstige bloedingen voordoen nadat de bloedingssymptomen tijdens de behandeling zijn verbeterd.

Depressie

Vrouwen met een voorgeschiedenis van depressie moeten zorgvuldig worden opgevolgd en de behandeling moet worden stopgezet als de depressie in ernstige mate terugkeert.
Er zijn beperkte gegevens over het verband tussen dit product of andere producten die estradiol en progestagenen bevatten en het ontstaan van depressie of exacerbatie van een bestaande depressie. Vrouwen moet worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts in geval van stemmingswisselingen en depressieve klachten, ook kort na aanvang van de behandeling.

Hypertensie

Hoewel er kleine verhogingen in bloeddruk zijn gemeld, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam (zie rubriek 4.8). Als zich tijdens het gebruik echter aanhoudende klinisch significante hypertensie ontwikkelt, moet de hypertensie worden behandeld en het voordeel van voortzetting van de therapie worden beoordeeld. Als de behandeling wordt stopgezet, kan het gebruik worden hervat als er met antihypertensieve behandeling normotensieve waarden zijn bereikt.

Galblaasaandoening

Bij gebruik van oestrogeen en progestageen, waaronder dit geneesmiddel, is het optreden of verergeren van aandoeningen zoals galblaasaandoening, cholelithiasis en cholecystitis gemeld, maar het bewijs voor een verband met dit geneesmiddel is niet overtuigend.

Laboratoriumtests

Het gebruik van oestrogenen en progestagenen kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaconcentraties van (drager)eiwitten, bijv. corticosteroïden-bindend globuline en lipide/ lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van stolling en fibrinolyse. Veranderingen blijven in het algemeen binnen het normale laboratoriumbereik.

Hulpstoffen met bekend effect

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aanbevelingen omtrent interacties met dit geneesmiddel zijn gebaseerd op evaluaties of interacties voor de afzonderlijke bestanddelen.

Mogelijkheid dat andere geneesmiddelen de bestanddelen van Ryeqo beïnvloeden

Relugolix

Orale remmers van P-glycoproteïne (P-gp):
Gelijktijdig gebruik met orale P-gp-remmers wordt niet geadviseerd. Relugolix is een substraat van P-gp (zie rubriek 5.2) en in een interactie-onderzoek met erytromycine, een P-gp- en matige cytochroom-P450-(CYP) 3A4-remmer, waren het oppervlak onder de curve (AUC) en de maximale concentratie (C_{max}) van relugolix respectievelijk 4,1-voudig en 3,8-voudig hoger. Gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers kan de blootstelling aan relugolix vergroten, waaronder bepaalde anti-infectieuze geneesmiddelen (bijv. erytromycine, claritromycine, gentamicine, tetracycline), antischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol), antihypertensiva (bijv. carvedilol, verapamil), antiaritmica (bijv. amiodaron, dronedarone, propafenon, kinidine), antiangineuze geneesmiddelen (bijv. ranolazine), ciclosporine, proteaseremmers tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of het hepatitis C-virus (HCV) (bijv. ritonavir, telaprevir). Neem Ryeqo als eerste in als gelijktijdig gebruik van eenmaal of tweemaal daagse orale P-gp-remmers onvermijdbaar is (bijv. azitromycine), neem de dosis van de P-gp-remmer apart in met een tussenpoos van ten minste 6 uur en controleer patiënten vaker op bijwerkingen.

Krachtige cytochroom-P450-3A4-(CYP3A4) en/of P-gp-inductoren:
Gelijktijdige gebruik met krachtige CYP3A4- en/of P-gp-inductoren wordt niet geadviseerd. In een klinisch interactie-onderzoek met rifampicine, een krachtige CYP3A4- en P-gp-inductor, namen de C_{max} en AUC van relugolix af met respectievelijk 23% en 55%. Geneesmiddelen die een krachtige CYP3A4- en/of P-gp-inductie veroorzaken, zoals anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, topiramaat, fenytoïne, fenobarbital, primidon, oxcarbazepine, felbamaat), anti-infectieuze geneesmiddelen (bijv. rifampicine, rifabutine, griseofulvine), sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), bosentan en hiv- of HCV-proteaseremmers (bijv. ritonavir, boceprevir, telaprevir) en niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (bijv. efavirenz), kunnen de plasmaconcentraties van relugolix verlagen en resulteren in een verminderde therapeutische werking.

CYP3A4-remmers
Gelijktijdig gebruik van relugolix met krachtige CYP3A4-remmers zonder P-gp-remming (voriconazol) verhoogde de blootstelling aan relugolix niet op een klinisch betekenisvolle manier. Bovendien leidde in een klinisch interactie-onderzoek gelijktijdige toediening met atorvastatine, een zwakke CYP3A4-enzymremmer, niet op een klinisch betekenisvolle manier tot verandering in de blootstelling aan relugolix.

Het effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de relugolix-blootstelling uit klinische studies en aanbevelingen zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 3. Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de relugolix-blootstelling ($AUC_{0-\infty}$, C_{max}; in volgorde van afnemende omvang) uit klinische studies en aanbevelingen

Dosering interagerende geneesmiddelen	Dosering relugolix	Wijziging in relugolix $AUC_{0-\infty}$	Wijziging in relugolix C_{max}	Aanbeveling
erytromycine 500 mg QID, meerdere doses	40 mg enkele dosis	4,1-voudige ↑	3,8-voudige ↑	Gelijktijdig gebruik met erytromycine en andere orale P-gp-remmers wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik met een- of tweemaal daagse orale P-gp-remmer onvermijdbaar is (bijv. azitromycine), dan moet Ryeqo eerst ingenomen worden, gevolgd door toediening van de P-gp-remmer minstens 6 uur later en controleer de patiënten vaker op bijwerkingen.
azitromycine 500 mg enkele dosis	120 mg enkele dosis**	1,5-voudige ↑	1,6-voudige ↑	
azitromycine 500 mg enkele dosis 6 uur na inname van relugolix		1,4-voudige ↑	1,3-voudige ↑	
voriconazol 200 mg BID, meerdere doses	40 mg enkele dosis	51% ↑	21%↑	Geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor de gelijktijdige toediening van relugolix en CYP3A4-remmers zonder P-gp-remming.
fluconazol 200 mg QD, meerdere doses	40 mg enkele dosis	19%↑	44% ↑	
atorvastatine 80 mg QD, meerdere doses	40 mg enkele dosis	5%↓	22%↓	
rifampicine 600 mg QD, meerdere doses	40 mg enkele dosis	55%↓	23%↓	Gelijktijdige toediening van Ryeqo met rifampicine en andere gecombineerde P-gp- en krachtige CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen, aangezien de werkzaamheid van de relugolix-component van dit geneesmiddel daardoor verminderd kan worden.

*Gegevens weergegeven als een x-voudige verandering vertegenwoordigen een verhouding tussen gelijktijdig gebruik en relugolix alleen. Gegevens vermeld als % wijziging vertegenwoordigen % verschil ten opzichte van relugolix alleen.
**Raadpleeg voor meer details de SKP van Orgovyx, effect voor de dosis van 40 mg niet onderzocht, maar zal naar verwachting groter zijn.
Toename wordt weergegeven als "↑", afname als "↓".
AUC = area under curve; C_{max}= maximumconcentratie; QD = eenmaal daags; BID = tweemaal daags; TID = driemaal daags; QID = viermaal daags

Estradiol en norethisteronacetaat

CYP3A4-remmers:
Geneesmiddelen die de activiteit van geneesmiddelmetaboliserende leverenzymen remmen, zoals ketoconazol, kunnen de circulerende concentraties van de oestrogeen- en norethisteronbestanddelen in Ryeqo verhogen.

CYP-enzyminductoren:
Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan toenemen door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat ze geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceren, in het bijzonder cytochroom-P450-enzymen, zoals anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze geneesmiddelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).
Ritonavir, telaprevir en nelfinavir zijn, hoewel bekend als krachtige remmers, ook inductoren en kunnen de blootstelling aan oestrogenen en progestagenen verlagen.
Kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen induceren. Klinisch gezien kan een toename van oestrogeenmetabolisme leiden tot een verminderde werkzaamheid ten aanzien van bescherming tegen botverlies.
Daarom wordt langdurig gelijktijdig gebruik van leverenzyminductoren met dit geneesmiddel niet geadviseerd.

Mogelijkheid dat bestanddelen van Ryeqo andere geneesmiddelen beïnvloeden

Relugolix
Relugolix is een zwakke inductor van CYP3A4. Na gelijktijdig gebruik van dagelijkse doses van 40 mg relugolix waren de AUC en C_{max} van midazolam, een gevoelig CYP3A4-substraat, met respectievelijk 18% en 26% afgenomen. Op basis van het klinisch onderzoek met midazolam worden klinisch betekenisvolle effecten van relugolix op andere CYP3A4-substraten echter niet verwacht.

Relugolix is een remmer van borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) *in vitro*, daarom werd een interactie- onderzoek uitgevoerd met rosuvastatine, een BCRP en organisch aniontransportpolypeptide 1B1-substraat (OATP1B1). Na gelijktijdig gebruik van dagelijkse doses van 40 mg relugolix waren de AUC en C_{max} van rosuvastatine afgenomen met respectievelijk 13% en 23%. De effecten worden niet als klinisch betekenisvol gezien en daarom worden bij gelijktijdig gebruik geen dosisaanpassingen van rosuvastatine geadviseerd. De klinische effecten van dit geneesmiddel op andere BCRP-substraten zijn niet geëvalueerd en hun relevantie voor andere BCRP-substraten is onbekend.

Relugolix kan verzadiging van intestinale P-gp veroorzaken bij de dosis van 40 mg, aangezien relugolix een meer dan dosisproportionele farmacokinetiek vertoont over het dosisbereik van 10-120 mg, wat kan resulteren in verhoogde absorptie van gelijktijdig toegediende

geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn. Er zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van dabigatranetexilaat (P-gp-substraat) vastgesteld bij gelijktijdig gebruik met relugolix. Klinisch betekenisvolle effecten van relugolix op andere P-gp-substraten worden niet verwacht.

Estradiol en norethisteronacetaat
Geneesmiddelen met oestrogeen en progestageen kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Als gevolg daarvan kunnen plasmaconcentraties tijdens gebruik van Ryeqo stijgen (bijv. ciclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine). Dosisaanpassing van deze geneesmiddelen kan nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Ryeqo remt de ovulatie bij vrouwen die de aanbevolen dosering innemen en biedt afdoende anticonceptie. Een niet-hormonale anticonceptiemethode wordt aanbevolen voor gebruik gedurende 1 maand na het starten van de behandeling en gedurende 7 dagen na 2 of meer overgeslagen opeenvolgende doses. Gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden verteld dat de ovulatie snel na het staken met Ryeqo zal terugkeren. Een gesprek met de patiënte over passende anticonceptiemethodes moet daarom plaatsvinden voordat de behandeling wordt gestaakt en er moet onmiddellijk na stopzetting van de behandeling met alternatieve anticonceptie worden gestart (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van relugolix bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is gebleken dat blootstelling aan relugolix vroeg tijdens de zwangerschap het risico op vroegtijdig zwangerschapsverlies kan vergroten (zie rubriek 5.3). Afgaande op de farmacologische effecten kan een ongewenst effect op de zwangerschap niet worden uitgesloten.

Ryeqo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De behandeling moet worden stopgezet als er een zwangerschap optreedt.

Er lijkt weinig of geen verhoogd risico te zijn op schadelijke effecten bij kinderen die worden geboren bij vrouwen die tijdens de vroege zwangerschap per ongeluk oestrogenen en progestagenen als oraal anticonceptivum hebben gebruikt. Met het verhoogde risico van VTE tijdens de postpartumperiode moet rekening worden gehouden wanneer opnieuw met Ryeqo wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Resultaten uit niet-klinische onderzoeken duiden erop dat relugolix wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van relugolix of zijn metabolieten in moedermelk of zijn effect op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Detecteerbare hoeveelheden oestrogeen en progestagenen zijn aangetroffen in de moedermelk van vrouwen die therapie met oestrogeen plus progestageen krijgen. Een effect op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens het gebruik van Ryeqo (zie rubriek 4.3) en gedurende 2 weken na het stopzetten ervan.

Vruchtbaarheid

Ryeqo remt de ovulatie en veroorzaakt vaak amenorroe. De ovulatie en menstruele bloeding zullen snel na stopzetting van de behandeling terugkeren (zie rubriek 5.1).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit geneesmiddel heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat soms duizeligheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende bijwerkingen, bij patiënten behandeld voor baarmoederfibromen of endometriose, waren hoofdpijn (13,2%), opvliegers (10,3%) en uteriene bloedingen (5,8%).

De bijwerkingen die vermeld staan in tabel 4 zijn onderverdeeld op basis van frequentie en systeem/ orgaanklasse. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen van geneesmiddelen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100,

< 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten met baarmoederfibromen en endometriose

Psychische stoornissen	
Vaak	Prikkelbaarheid Verminderd libido*
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Opvliegers
Zelden	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid
Soms	Dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Alopecia Hyperhidrose Nachtelijk zweten
Soms	Angio-oedeem Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Uteriene bloeding** Vulvovaginale droogheid
Soms	Borstcyste Expulsie van baarmoedermyoom

* omvat verminderd libido, libidoverlies en libidostoornis.
** omvat menorragie (hevig menstrueel bloedverlies), metrorragie (intermenstrueel bloedverlies), vaginale bloeding, uteriene bloeding, polymenorree en onregelmatige menstruatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses relugolix tot 360 mg (9 keer de aanbevolen klinische dosering van 40 mg) zijn toegediend aan gezonde mannen en vrouwen en werden in het algemeen goed verdragen.

Overdoseringen van tot 2 keer de aanbevolen dosering zijn gemeld tijdens de klinische ontwikkeling van relugolix in combinatie met estradiol en norethisteronacetaat zonder meldingen van bijwerkingen.
Ondersteunende zorg wordt aanbevolen wanneer een overdosering plaatsvindt. De hoeveelheid relugolix, estradiol of norethisteron die door hemodialyse wordt verwijderd, is onbekend.

Er zijn geen ernstige nadelige effecten gemeld na acute inname van grote doses oestrogeen-bevattende geneesmiddelen door jonge kinderen. Een overdosering van estradiol en norethisteronacetaat kan misselijkheid en braken veroorzaken en bij vrouwen kunnen onttrekkingsbloedingen optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en analogen, antigonadotrofine- 'releasing' hormonen, ATC-code: H01CC54

Werkingsmechanisme

Relugolix is een non-peptide GnRH-receptorantagonist die bindt aan GnRH-receptoren en deze remt in de voorste hypofyse. Remming van de GnRH-receptor leidt bij mensen tot een dosisafhankelijke vermindering van afgifte van het luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) door de voorste hypofyse. Als gevolg daarvan zijn de circulerende concentraties van LH en FSH verlaagd. De afname van FSH-concentraties voorkomt folliculaire groei en ontwikkeling, waardoor de aanmaak van oestrogeen vermindert. Het voorkomen van een LH-piek remt de ovulatie en ontwikkeling van het corpus luteum, wat de aanmaak van progesteron belet. Dit geneesmiddel biedt daarom afdoende anticonceptie in geval van inname gedurende ten minste 1 maand (zie rubriek 4.2).

Estradiol is identiek aan het endogeen aangemaakte hormoon en is een krachtige agonist van de subtypes van de nucleaire oestrogeenreceptor. Exogeen toegediende estradiol verlicht de symptomen die gepaard gaan met een hypo-oestrogene toestand, zoals vasomotorische symptomen en verlies van botmineraaldichtheid.

Norethisteronacetaat is een synthetisch progestageen. Aangezien oestrogenen de groei van het endometrium bevorderen, verhogen ongehinderde oestrogenen het risico van endometriumhyperplasie en kanker. De toevoeging van een progestageen verlaagt het oestrogeen-geïnduceerde risico van endometriumhyperplasie bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan.

Farmacodynamische effecten

Effecten op hypofyse- en ovariumhormonen
Na toediening van relugolix worden snelle, dosisafhankelijke afnames van de circulerende concentraties van LH, FSH en estradiol waargenomen. Een nagenoeg maximale daling van de estradiolconcentraties wordt opgemerkt bij een dosis van 40 mg tot binnen het postmenopauzale bereik. In alle klinische onderzoeken bleven de gemiddelde estradiolconcentraties met Ryeqo consequent ten minste 10 pg/ml hoger vergeleken met relugolix alleen. In de klinische fase 3-onderzoeken met Ryeqo waren de mediane estradiolconcentraties vóór de dosis na 24 weken ongeveer 33 pg/ml, bij patiënten met baarmoederfibromen, en ongeveer 38 pg/ml, bij patiënten met endometriose, wat overeenkomt met estradiolconcentraties die voorkomen tijdens de vroege folliculaire fase van de menstruatiecyclus. Progesterongehaltes in beide populaties bleven gehandhaafd op < 3,0 ng/ml met Ryeqo.

Effecten op ovulatiefunctie
In een enkel cohortonderzoek met gezonde premenopauzale vrouwen onderdrukte de eenmaaldaagse toediening van Ryeqo gedurende 84 dagen aanzienlijk de groei van follikels tijdens de hele behandelperiode van 84 dagen (gemiddelde grootte van dominant follikel ongeveer 6 mm) en was de ovulatie bij 100% van de vrouwen geremd, zoals beoordeeld door de Hoogland-Skouby-score. Na stopzetting van de behandeling trad bij alle beoordeelde vrouwen (66 van de 67) de ovulatie weer op binnen 43 dagen (gemiddeld 23,5 dagen).

Baarmoederfibromen

Werkzaamheid en veiligheid gedurende 24 weken
De werkzaamheid en veiligheid van Ryeqo eenmaal daags bij patiënten met baarmoederfibromen werd beoordeeld in twee herhaalde, 24 weken durende, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met patiënten van 18-50 jaar met hevige menstruele bloedingen als gevolg van baarmoederfibromen (onderzoeken L1 en L2). De patiënten moesten baarmoederfibromen hebben die echografisch bevestigd waren en een menstrueel bloedverliesvolume van ≥ 80 ml, zoals bepaald met de alkaline-hematinemethode.

Beide onderzoeken hadden 3 behandelingsgroepen: vrouwen werden gerandomiseerd en kregen 40 mg relugolix + 1 mg estradiol en 0,5 mg norethisteronacetaat (E2/NETA) (Ryeqo) gedurende 24 weken, of placebo gedurende 24 weken, of 40 mg relugolix gedurende 12 weken, gevolgd door 40 mg relugolix dat gedurende 12 weken gelijktijdig met E2/NETA werd toegediend. De mediane leeftijd van de vrouwen was 42 jaar en de gemiddelde body-mass index was 31,7 kg/m^2. Ongeveer 49,4% van de vrouwen was zwart, 44,7% was blank en 5,9% was van andere rassen.

Afname van hevige menstruele bloedingen
In beide onderzoeken werd een statistisch significant hoger percentage respondenten waargenomen, gedefinieerd als een menstrueel bloedverliesvolume < 80 ml en een vermindering van ten minste 50% in menstrueel bloedverliesvolume ten opzichte van baseline, bij vrouwen die actief werden behandeld vergeleken met placebo (tabel 5). Verminderingen in menstrueel bloedverliesvolume werden al bij de eerste beoordeling gezien (week 4). De resultaten voor andere secundaire eindpunten met betrekking tot bloedingen zijn zoals weergegeven in tabel 5. Alle belangrijke secundaire eindpunten waren alfagecontroleerd.

Tabel 5. Resultaten van primaire en specifieke secundaire werkzaamheidsbeoordelingen in onderzoek L1 en onderzoek L2 (baarmoederfibromen)

	Onderzoek L1		Onderzoek L2	
	Ryeqo (N = 128)	**Placebo (N = 127)**	**Ryeqo (N = 125)**	**Placebo (N = 129)**
Aantal (%) respondenten[a,b]	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Aantal (%) patiënten met menstrueel bloedverliesvolume < 80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Aantal (%) patiënten met ≥ 50% afname van menstrueel bloedverliesvolume	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Aantal (%) patiënten met amenorroe[b,c]	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Aantal (%) patiënten met > 1,24 mmol/l (2 g/dl) verbetering in hemoglobinegehaltes[d]	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Aantal (%) patiënten die NRS ≤ 1 bereikten[b,e]	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Procentuele verandering in volume primair baarmoederfibroom	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Procentuele verandering in baarmoedervolume	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

[a] Een respondent is gedefinieerd als een vrouw die gedurende de laatste 35 dagen van de behandeling zowel een menstrueel bloedverliesvolume van < 80 ml als ten minste een afname van 50% in menstrueel bloedverliesvolume ten opzichte van de baseline heeft bereikt.
[b] P-waarde < 0,0001 is de vergelijking van actieve behandeling vs. placebo, gestratificeerd op basis van menstrueel bloedverliesvolume bij baseline (< 225 ml, ≥ 225 ml) en geografische regio (Noord-Amerika, rest van de wereld).
[c] Amenorroe is gedefinieerd als gemelde amenorroe, spotting of verwaarloosbare bloeding (menstrueel bloedverlies < 5 ml) met ondersteunend eDiary-gebruik bij 2 opeenvolgende bezoeken.
[d] Bij patiënten met een hemoglobinegehalte bij baseline van ≤ 6,52 mmol/l (10,5 g/dl).
[e] Bij patiënten met matige of ernstige pijn bij baseline
Afkortingen: NRS = numerieke beoordelingsschaal; UFSQoL = *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*

Endometriose

Werkzaamheid en veiligheid gedurende 24 weken
De werkzaamheid en veiligheid van Ryeqo eenmaal daags bij patiënten met endometriose werd beoordeeld in twee herhaalde, 24 weken durende, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met patiënten van 18-50 jaar met matige tot ernstige pijn geassocieerd met endometriose (onderzoeken S1 en S2). De patiënten moesten endometriose hebben die was bevestigd door directe visualisatie tijdens chirurgie en/of histologische bevestiging en moesten matige tot ernstige pijn hebben, zoals beoordeeld op basis van een 11-punts numerieke beoordelingsschaal (NRS; *numerical rating scale*).

Beide onderzoeken hadden 3 behandelingsgroepen: vrouwen werden gerandomiseerd en kregen 40 mg relugolix + 1 mg estradiol en 0,5 mg norethisteronacetaat (E2/NETA) (Ryeqo) gedurende 24 weken, of placebo gedurende 24 weken, of 40 mg relugolix gedurende 12 weken, gevolgd door 40 mg relugolix dat gedurende 12 weken gelijktijdig met E2/NETA werd toegediend. Patiënten kwamen in aanmerking voor inclusie wanneer ze matige tot ernstige pijn hadden voor de screeningsperiode en tot na de inloopperiode (d.w.z. ten minste twee cycli). Een hoog percentage (83,2%) van de studiepopulatie van de onderzoeken S1 en S2 meldde eerder chirurgie/procedures voor endometriosebehandeling te hebben ondergaan. Een laag percentage (8%) van de studiepopulatie meldde geen eerdere chirurgische of medische behandeling voor inclusie in de studies. Bij aanvang gebruikten de meeste patiënten (92,6%) pijnstillers voor bekkenpijn, waaronder 29,1% van de patiënten in onderzoek S1 en 48,4% van de patiënten in onderzoek S2 die opioïden gebruikten. De meest gerapporteerde andere farmacotherapieën voor endometriose omvatten dienogest (19,4%), orale anticonceptiva op basis van oestrogeen/progestageen (15,2%) en GnRH-agonisten (7,6%). De mediane leeftijd van de vrouwen was 34 jaar en de gemiddelde body-mass index was 26 kg/m^2. Ongeveer 91% van de vrouwen was blank, 6% was zwart en 3% was van andere rassen.

Afname van dysmenorroe en niet-menstruele bekkenpijn
Onderzoeken S1 en S2 hadden twee co-primaire eindpunten, bestaande uit 2 respondentenanalyses. In beide onderzoeken werd een statistisch significant hoger percentage respondenten waargenomen, gedefinieerd als een vermindering van dysmenorroe van ten minste 2,8 punten ten opzichte van baseline gedurende de laatste 35 dagen van de behandeling, zonder toename van het gebruik van pijnstillers (ibuprofen of opioïden), gedefinieerd als een vermindering van niet-menstruele bekkenpijn van ten minste 2,1 punten ten opzichte van baseline gedurende de laatste 35 dagen van de behandeling, zonder toename van het gebruik van pijnstillers (ibuprofen of opioïden) (tabel 6).

Tabel 6. Resultaten van co-primaire werkzaamheidsbeoordelingen in onderzoek S1 en onderzoek S2 (endometriose)

Definitie eindpunt	**Onderzoek S1**		**Onderzoek S2**	
	Ryeqo (N = 212)	**Placebo (N = 212)**	**Ryeqo (N = 206)**	**Placebo (N = 204)**
Aantal (%) respondenten voor dysmenorroe[a,c]	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)
Aantal (%) respondenten voor niet-menstruele bekkenpijn (NMBP)[b,c]	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)

[a] Respondenten waren patiënten bij wie de NRS-score voor dysmenorroe verminderde van baseline tot week 24/EOT met ≥ 2,8 punten, en de patiënten hadden geen toename in gebruik van onderzoek-gespecifieerde pijnstillers voor bekkenpijn in week 24/EOT vergeleken met baseline.
[b] Respondenten waren patiënten bij wie de NRS-score voor NMBP verminderde van baseline tot week 24/EOT met ≥ 2,1 punten, en de patiënten hadden geen toename in gebruik van onderzoek-gespecifieerde pijnstillers voor bekkenpijn in week 24/EOT vergeleken met baseline.
[c] p-waarde < 0,0001 is de vergelijking van Ryeqo vs. placebo gecorrigeerd voor baseline-pijnscore, tijd sinds de initiële chirurgische diagnose van endometriose en geografische regio.
Afkortingen: N = aantal patiënten; NMBP = Niet-menstruele bekkenpijn; NRS = Numerieke beoordelingsschaal (0=geen pijn, 10=ergste pijn die men zich kan voorstellen).

De resultaten voor de voornaamste secundaire eindpunten worden weergegeven in tabel 7. Alle belangrijke secundaire eindpunten waren alfagecontroleerd.

Tabel 7. Resultaten van geselecteerde secundaire werkzaamheidsbeoordelingen in onderzoek S1 en onderzoek S2 (endometriose)

Definitie eindpunt	**Onderzoek S1**		**Onderzoek S2**	
	Ryeqo (N = 212)	**Placebo (N = 212)**	**Ryeqo (N = 206)**	**Placebo (N = 204)**
Verandering in de EHP-30 Pijn Domein score, LS-gemiddelde (SE)[a,b]	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Verandering in de gemiddelde dysmenorroe NRS-score, LS-gemiddelde (SE)[a,b]	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Verandering in de gemiddelde NMBP NRS-score, LS-gemiddelde (SE)[a,b]	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Verandering in de gemiddelde dyspareunie NRS-score, LS-gemiddelde (SE)[a,b]	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Proportie van patiënten die geen protocol-gespecifieerde opioïden voor endometriose-geassocieerde pijn gebruiken, n (%)[c]	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)

[a] LS-gemiddelden waren gebaseerd op het gemengde-effectenmodel, waarbij behandeling, baselinewaarde, bezoek, geografische regio (Noord-Amerika, rest van de wereld), tijd sinds initiële chirurgische diagnose van endometriose (< 5 jaar, ≥ 5 jaar) en de interactie behandeling-per-bezoek waren opgenomen als vaste effecten; bezoek werd ook opgenomen in het model als willekeurig effect binnen elke patiënt, en er werd een

ongestructureerde covariantiematrix aangenomen.
[b] Verandering van baseline tot Week 24/EOT
[c] Op Week 24/EOT
Afkortingen: EOT = *end-of-treatment*; LS = *least square* – kleinste kwadraat; N = aantal patiënten; NETA = norethisteronacetaat; NMBP = Niet-Menstruele Bekkenpijn; NRS = numerieke beoordelingsschaal, SE = *standard error* - standaardafwijking.

Metingen van botmineraaldichtheid (BMD) gedurende 104 weken
Het effect op de BMD werd geëvalueerd met behulp van DXA in week 12, 24, 36, 52 en 104. In totaal werden 477 vrouwen met baarmoederfibromen die de 24 weken durende hoofdstudie (onderzoek L1 en L2) hadden voltooid, ingeschreven voor een 28 weken durend, open-label, enkelarmig vervolgonderzoek (onderzoek L3) waarin alle vrouwen Ryeqo kregen. Een totaal van 228 vrouwen die het vervolgonderzoek voltooiden, werden ingeschreven in een aanvullend 52 weken durend onderzoek (gerandomiseerde onttrekkingsstudie) waar ze opnieuw werden gerandomiseerd en Ryeqo of placebo kregen. In totaal werden 802 vrouwen met endometriose die de 24 weken durende hoofdstudie (onderzoek S1 en S2) hadden voltooid, ingeschreven voor het vervolgonderzoek (onderzoek S3), waarin alle vrouwen Ryeqo kregen.
BMD-metingen gedurende 104 weken bij patiënten met baarmoederfibromen en endometriose zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8. Metingen van botmineraaldichtheid (BMD) over 104 weken bij patiënten met baarmoederfibromen en endometriose

	Ryeqo ***(N = 672)***	***Placebo*** ***(N = 672)***
Lumbale wervelkolom (L1 – L4)		
Onderzoek L1 & L2, S1 & S2		
Week 12		
N	553	545
% Verandering in LS-gemiddelden[a]	-0,56	0,15
(95%-BI)	(-0,77; 0,36)	(-0,05; 0,36)
Week 24		
N	528	516
% Verandering in LS-gemiddelden[a]	-0,59	0,13
(95%-BI)	(-0,82; 0,37)	(-0,09; 0,36)
Onderzoek L3 en S3	***Ryeqo***	***Placebo → Ryeqo***
Week 36		
N	387	379
% Verandering in LS-gemiddelden[a]	-0,66	-0,00
(95%-BI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
Week 52		
N	365	351
% Verandering in LS-gemiddelden[a]	- 0,69	-0,30
(95%-BI)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)
Gerandomiseerde onttrekkingsstudie en onderzoek S3	***Ryeqo***	***Placebo[b]***
Week 104		
N	221	229
% Verandering in LS-gemiddelden[a]	-0,40	-0,18
(95%-BI)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Afkortingen: LS gemiddelde = *least-squares* gemiddelde; BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal patiënten
[a] % verandering t.o.v. baseline; [b] De meerderheid van de patiënten die in de gerandomiseerde onttrekkingsstudie naar de placebogroep waren gerandomiseerd, werd binnen ongeveer 2 cycli na terugkeer van HMB actief behandeld.

In de Ryeqo-groep waren de procentuele veranderingen in LS gemiddelde t.o.v. baseline in BMD tot week 52 en week 104 bij de lumbale

wervelkolom respectievelijk -0,69% en -0,40%.

Bij de endometriosepatiënten die voldeden aan de criteria voor BMD-verlies werd, over een periode van 12 maanden na het stoppen met Ryeqo, bij 100% van de vrouwen herstel of een trend naar herstel waargenomen in de lumbale wervelkolom.

Metingen van de BMD gedurende 12 weken bij vrouwen met baarmoederfibromen en endometriose die werden behandeld met relugolix als monotherapie
Bij vrouwen die in onderzoek L1 en L2, S1 en S2, gedurende 12 weken werden behandeld met relugolix als monotherapie nam de BMD bij de lumbale wervelkolom ten opzichte van baseline af met
-1,86%. In week 12 was het verschil in procentuele verandering in BMD tussen vrouwen die werden behandeld met Ryeqo en relugolix als monotherapie statistisch significant, wat de werkzaamheid aantoont van het gebruik van relugolix in combinatie met E2/NETA (Ryeqo) om botverlies tegen te gaan.

Om de effecten van Ryeqo op de procentuele verandering in BMD gedurende 52 weken behandeling in de juiste context te plaatsen, werd een observationeel onderzoek uitgevoerd bij onbehandelde, qua leeftijd bijpassende vrouwen met baarmoederfibromen en endometriose om de longitudinale BMD van premenopauzale vrouwen in de leeftijd van 18-50 jaar te karakteriseren (onderzoek naar natuurlijk verloop). Gedurende 52 weken observatie was er een minimale verandering in BMD met Ryeqo in vergelijking met een qua leeftijd bijpassende cohort van premenopauzale vrouwen met baarmoederfibromen en endometriose.

Effecten op endometrium
In het klinisch onderzoek werden geen gevallen van endometriumhyperplasie of endometriumcarcinoom, beoordeeld aan de hand van een biopsie, waargenomen bij vrouwen behandeld met Ryeqo gedurende maximaal 52 weken.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ryeqo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met leiomyomen van de uterus of endometriose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van relugolix, estradiol (E2), totaal oestron (E1) en norethisteron (NET) na orale toediening van één Ryeqo-tablet aan gezonde postmenopauzale vrouwen in nuchtere toestand worden samengevat in tabel 9.

Tabel 9. Farmacokinetische parameters van een enkelvoudige dosis relugolix, estradiol, totaal oestron en norethisteron bij postmenopauzale vrouwen

	Relugolix	Estradiol (E2)	Ongeconjugeerd oestron (E1)	Norethisteron (NET)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*uur/ml of pg*uur/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4.126 (1.650)	17,5 (8,46)
C_{max} (ng/ml of pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T_{max} (uur)	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 $t_{1/2}$ (uur)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Afkortingen: $AUC_{0-\infty}$ = gebied onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 geëxtrapoleerd naar oneindig; C_{max} = maximaal waargenomen concentratie; E1 = oestron; E2 = estradiol; NET = norethisteron; T_{max} = tijd tot de maximaal waargenomen concentratie; $t_{1/2}$ = halfwaardetijd
Opmerking: de voor baseline gecorrigeerde farmacokinetische parameters voor estradiol en ongeconjugeerd E1 zijn weergegeven in deze tabel. Aritmische gemiddelden en standaarddeviaties worden getoond behalve voor t_{max}, waar mediaan en bereik (minimum, maximum) worden getoond. $AUC_{0-\infty}$ is weergegeven in ng*uur/ml voor relugolix en NET en in pg*uur/ml voor ongeconjugeerd E2 en ongeconjugeerd E1. C_{max} wordt weergegeven in ng/ml voor relugolix en NET en in pg/ml voor ongeconjugeerd E2 en ongeconjugeerd E1.

De farmacokinetische parameters van relugolix, estradiol (E2), totaal oestron (E1) en norethisteron (NET) bij steady state na orale eenmaaldaagse toediening van Ryeqo gedurende 6 weken aan gezonde premenopauzale vrouwen worden samengevat in tabel 10.

Tabel 10. Farmacokinetische parameters voor meerdere doses relugolix, estradiol, totaal oestron en norethisteron bij premenopauzale vrouwen

	Relugolix	Estradiol (E2)	Ongeconjugeerd oestron (E1)	Norethisteron (NET)
AUC_{0-24} (ng*uur/ml of pg*uur/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4.450 (1.980)	25,5 (11,4)
C_{max} (ng/ml of pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T_{max} (uur)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Effectieve $t_{1/2}$ (uur)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Afkortingen: AUC_{0-24} = gebied onder de concentratie-tijdcurve tijdens een doseringsinterval (24); C_{max} = maximaal waargenomen concentratie; E1 = oestron; E2 = estradiol; NET = norethisteron; t_{max} = tijd tot de maximaal waargenomen concentratie.
Opmerking: de aritmische gemiddelden en standaarddeviaties worden getoond behalve voor t_{max}, waar mediaan en bereik (minimum, maximum) worden getoond. AUC_{0-24} wordt weergegeven in ng*uur/ml voor relugolix en NET en in pg*uur/ml voor ongeconjugeerd E2 en ongeconjugeerd E1. C_{max} wordt weergegeven in ng/ml voor relugolix en NET en in pg/ml voor ongeconjugeerd E2 en ongeconjugeerd E1. De effectieve halfwaardetijd voor relugolix wordt bepaald met behulp van accumulatieratio's op basis van AUC-waarden na toediening van meervoudige doses relugolix van 40 mg.

Absorptie

De absorptie van relugolix na orale toediening wordt hoofdzakelijk gemedieerd door het effluxtransporteiwit P-gp, waarvoor relugolix een substraat is. Relugolix wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en bereikt 0,25 uur na de dosis een eerste piek, gevolgd door een of meer opeenvolgende absorptiepieken tot 12 uur na de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid van relugolix is 11,6%. Na toediening van Ryeqo bij een vetrijke, calorierijke maaltijd waren de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van relugolix, vergeleken met de nuchtere toestand, afgenomen met respectievelijk 38% en 55%.

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis Ryeqo in nuchtere toestand, stegen de concentraties ongeconjugeerd estradiol langzaam met gemiddelde concentraties die 8 uur na de dosis piekconcentraties bereikten. Na toediening van Ryeqo na consumptie van een vetrijke, calorierijke maaltijd werden geen klinisch betekenisvolle effecten van voedsel op de blootstelling aan estradiol of oestrogene metabolieten waargenomen.

Na orale toediening ondergaat norethisteronacetaat in de ingewanden en lever een snelle biotransformatie tot norethisteron (NET). Na orale toediening van een enkelvoudige dosis Ryeqo in nuchtere toestand waren de NET-concentraties in eerste instantie kwantificeerbaar bij 0,5 uur na de dosis en stegen ze snel daarna met gemiddelde concentraties die binnen 1 uur piekconcentraties bereikten.

Voedseleffecten
Toediening met voedsel verlaagde de AUC en C_{max} van relugolix met respectievelijk 38% en 55% ten opzichte van de nuchtere toestand; de afname van blootstelling aan relugolix wordt echter niet als klinisch betekenisvol gezien. Er werden geen klinisch betekenisvolle effecten van voedsel op de blootstelling aan estradiol, oestrogene metabolieten of norethisteron waargenomen.

Distributie

Relugolix wordt voor 68% tot 71% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten met een gemiddelde volbloed-plasmaverhouding van 0,78. Estradiol en norethisteron die in het bloed circuleren, binden in vergelijkbare mate aan sexhormoonbindend globuline (SHBG; 36% tot 37%) en aan albumine (61%), terwijl slechts ongeveer 1-2% ongebonden is. De waarde voor het schijnbare distributievolume (Vz) van 19 x 10^3 l, afgeleid van het onderzoek naar absolute biologische beschikbaarheid na intraveneuze toediening, duidt erop dat relugolix uitgebreid in de weefsels wordt gedistribueerd. De distributie van exogeen en endogeen estradiol is vergelijkbaar. Oestrogenen worden uitgebreid gedistribueerd in het lichaam en over het algemeen in hogere concentraties aangetroffen in de doelorganen van de geslachtshormonen.

Biotransformatie

Uit *in-vitro*-onderzoeken blijkt dat de primaire CYP-enzymen die bijdragen aan het algehele hepatische oxidatieve metabolisme van relugolix bestonden uit CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) bij de oxidatieve metabolieten, metaboliet-A en metaboliet-B, gevormd door respectievelijk CYP3A4/5 en CYP2C8.

Het metabolisme van exogeen en endogeen estradiol is vergelijkbaar. Metabolisme van estradiol treedt vooral op in de lever en de darm, maar ook in doelorganen, en bestaat uit de vorming van minder actieve of inactieve metabolieten, waaronder oestron, catecholoestrogenen en diverse oestrogeensulfaten en glucuroniden. Oestrogenen worden uitgescheiden door de gal, gehydrolyseerd en gereabsorbeerd (enterohepatische circulatie) en in biologisch inactieve vorm vooral via de urine geëlimineerd. Bij de oxidatie van oestron en estradiol zijn cytochroom-P450-enzymen betrokken, voornamelijk CYP1A2, CYP1A2 (extra-hepatisch), CYP3A4, CYP3A5, en CYP1B1 en CYP2C9.

De meest belangrijke metabolieten van norethisteron zijn isomeren van 5-alfa-dihydronorethisteron en tetrahydronorethisteron die vooral via de urine als sulfaat of glucuronideconjugaten worden uitgescheiden.

Eliminatie

Na absorptie wordt ongeveer 20% van relugolix geëlimineerd als ongewijzigde werkzame stof in de urine en 80% wordt middels metabolisme geëlimineerd door meerdere kleine metabole routes en/of afscheiding door de gal van ongewijzigde werkzame stof. Ongeveer 38% van de toegediende dosis wordt als metabolieten (naast metaboliet-C) uitgescheiden in de feces en urine. Metaboliet-C, wat wordt gevormd door darmmicroflora, is de primaire metaboliet in feces (51%) en geeft verder de niet-geabsorbeerde werkzame stof aan.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) in de terminale fase van relugolix, estradiol en norethisteron na toediening van een enkelvoudige dosis van het Ryeqo-tablet is respectievelijk 61,5 uur, 16,6 uur en 10,9 uur. De steady state van relugolix wordt 12 tot 13 dagen na eenmaaldaagse toediening bereikt. De mate van accumulatie van relugolix bij eenmaaldaagse toediening is ongeveer tweevoudig, hetgeen duidt op een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 25 uur en eenmaaldaagse toediening van relugolix ondersteunt.

De gemelde accumulatie voor E2 en NET bij eenmaaldaagse toediening bedraagt 33% tot 47%, hoewel bij gelijktijdige toediening met relugolix, een zwakke inductor van intestinaal (presystemisch) CYP3A-gemedieerd metabolisme, de accumulatie voor E2 naar verwachting vergelijkbaar of iets lager zal zijn.

Lineariteit/non-lineariteit

Relugolix wordt, als het gaat om de dosis, binnen het dosisbereik van 1 tot 80 mg in verband gebracht met meer dan proportionele toenames in blootstelling die het meest uitgesproken zijn bij doses die groter zijn dan 20 mg, en wordt geacht verband te houden met de verzadiging van intestinale P-gp, wat resulteert in een toename van de orale biologische beschikbaarheid.
De farmacokinetiek van relugolix bij eenmaaldaagse toediening van 40 mg relugolix is tijdsafhankelijk.

Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetische parameters voor een enkelvoudige dosis verschilden niet voor Japanse en Kaukasische gezonde proefpersonen, wat wijst op de afwezigheid van etnische gevoeligheid voor de farmacokinetiek van relugolix. Farmacokinetische populatieanalyse duidt erop dat er op basis van leeftijd, ras of etniciteit, gewicht of BMI geen klinisch betekenisvolle verschillen in blootstelling aan relugolix zijn. Omdat zowel estradiol als norethisteronacetaat algemeen bekende bestanddelen van hormonale combinatieproducten zijn, zijn er geen onderzoeken bij speciale patiëntengroepen uitgevoerd.

Nierfunctiestoornis
Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg relugolix aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis namen de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} bij blootstelling aan relugolix respectievelijk 1,5-voudig en 1,1-voudig toe vergeleken met gezonde controlepersonen met een normale nierfunctie. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg relugolix aan patiënten met een matige nierfunctiestoornis namen de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} bij blootstelling aan relugolix 1,5-voudig toe vergeleken met gezonde controlepersonen met een normale nierfunctie. In een farmacokinetisch populatiemodel was een lichte nierfunctiestoornis geen significante covariaat voor een van de farmacokinetische parameters van relugolix. Hoewel voorzichtigheid geboden is bij de behandeling van patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4), is dosisaanpassing bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis niet nodig (zie rubriek 4.2).
Het effect van een terminale nieraandoening met of zonder hemodialyse op de farmacokinetiek van estradiol, norethisteron en relugolix, de bestanddelen van Ryeqo, is bij premenopauzale vrouwen niet geëvalueerd. De hoeveelheid relugolix, estradiol of norethisteron die door hemodialyse wordt verwijderd, is onbekend.

Leverfunctiestoornis
Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 4.2). Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg relugolix aan patiënten met een lichte leverfunctiestoornis daalden de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van relugolix met respectievelijk 31% en 24% vergeleken met gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg relugolix aan patiënten met een matige leverfunctiestoornis waren de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van relugolix respectievelijk 5% lager en 1,2-voudig hoger dan bij gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd met relugolix in combinatie met estradiol en norethisteronacetaat. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel.

Reproductietoxiciteit en ontwikkeling

Bij zwangere konijnen die gedurende de periode van organogenese relugolix kregen toegediend, trad spontane abortus op en werd verlies van het volledige nest waargenomen bij blootstellingsniveaus (AUC) die vergelijkbaar waren met de niveaus die werden bereikt bij de aanbevolen dosering voor mensen van 40 mg/dag. Er werden geen effecten waargenomen op de embryofoetale ontwikkeling bij ratten; relugolix heeft echter geen significante interactie met GnRH-receptoren bij die diersoort.

Bij proefdieren lieten estradiol of estradiolvaleraat reeds bij betrekkelijk lage doses een dodelijk effect op het embryo zien; misvormingen van het urogenitaal stelsel en vervrouwelijking van mannelijke foetussen werden waargenomen.
Net als andere progestagenen veroorzaakte norethisteron virilisatie van vrouwelijke foetussen bij ratten en apen. Na hoge doses norethisteron werden dodelijke effecten op embryo's waargenomen.

Borstvoeding

Bij zogende ratten die op postpartumdag 14 een enkelvoudige orale dosis van 30 mg/kg radioactief gelabelde relugolix kregen toegediend, waren relugolix en/of zijn metabolieten in melk aanwezig in concentraties die 2 uur na de dosis tot tienmaal hoger waren dan in plasma en die 48 uur na de dosis afnamen tot lage niveaus. Het grootste deel van de van relugolix afgeleide radioactiviteit in melk bestond uit ongewijzigde relugolix.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Uit Environmental Risk Assessment-onderzoeken is gebleken dat dit geneesmiddel een risico kan vormen voor het aquatisch compartiment (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Mannitol (E 421)
Natriumzetmeelglycolaat
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Magnesiumstearaat (E 572)
Hypromellose type 2910 (E 464)
Titaandioxide (E 171)
Triacetine (E 1518)
Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles
Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) flessen met droogmiddel, afgesloten met een inductieverzegelde kindveilige polypropyleen dop, bevattende 28 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 28 of 84 filmomhulde tabletten.

Blisterverpakking
PVC/Alu blisterverpakking met droogmiddel, verpakt in een PET/Alu/PE triplex folie zakje, bevattende 14 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 28 of 84 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Boedapest
Hongarije

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1565/001
EU/1/21/1565/002
EU/1/21/1565/003
EU/1/21/1565/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2021
Datum van verlenging van de vergunning: 26 maart 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.