1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält ca. 80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur:
- Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen
- Symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose (siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ryeqo muss nach sorgfältiger diagnostischer Abklärung von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Diagnose und Behandlung von Uterusmyomen und/oder Endometriose erfahren ist.

Vor dem Beginn der Behandlung muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette täglich.

Bei Behandlungsbeginn muss die erste Tablette innerhalb von 5 Tagen nach Einsetzen der Menstruationsblutung eingenommen werden. Wird die Behandlung an einem anderen Tag des Menstruationszyklus begonnen, können zunächst unregelmäßige und/oder starke Blutungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Ryeqo kann ohne Unterbrechung eingenommen werden. Das Absetzen der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei der Patientin die Menopause beginnt, da die Symptome sowohl der Uterusmyome als auch der Endometriose mit Beginn der Menopause bekanntlich zurückgehen.

Knochendichteverlust und Osteoporose

Nach 1 Jahr Behandlung wird ein Dual-Röntgen-Absorptiometrie-(DXA-)Scan empfohlen. Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochendichteverlust wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo ein DXA-Scan empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nach Beginn der Behandlung sollten für mindestens 1 Monat nichthormonelle Methoden zur Empfängnisverhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach mindestens einmonatiger Behandlung wird der Eisprung bei Frauen, die die empfohlene Dosis einnehmen, gehemmt und eine ausreichende Empfängnisverhütung gewährleistet.

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

Ausgelassene Dosen
Wird eine Dosis ausgelassen, muss die ausgelassene Tablette schnellstmöglich eingenommen werden und die Behandlung am folgenden Tag zum üblichen Zeitpunkt mit der nächsten Tablette fortgesetzt werden.

Wenn zwei oder mehr Tabletten an aufeinanderfolgenden Tagen ausgelassen werden, kann der Empfängnisschutz verringert sein. Für die nächsten 7 Tage der Behandlung ist eine nichthormonelle Verhütungsmethode zu verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Ältere Patientinnen
Es gibt keinen relevanten Nutzen für dieses Arzneimittel bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patientinnen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

Kinder und Jugendliche
Es gibt bei der Behandlung der Symptome von Uterusmyomen keinen relevanten Nutzen von Ryeqo bei Kindern unter 18 Jahren.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ryeqo zur Behandlung der Endometriose ist bei Kindern unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ryeqo kann unabhängig von den Mahlzeiten, aber immer ungefähr zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten bei Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ärztliche Untersuchung/Beratung

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

Vor der Behandlung bzw. Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Risiko für thromboembolische Erkrankungen

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

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

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

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

Tabelle 1. Risikofaktoren für VTE

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

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

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)
Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und den Arzt darüber zu informieren, dass sie dieses Arzneimittel anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur bei Stehen oder Gehen bemerkt wird
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- stechender Brustschmerz
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

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

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

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

Tabelle 2. Risikofaktoren für ATE

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

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

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

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke hin.

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

<u>Risiko von Knochendichteverlust</u>

Nach einer anfänglichen, klinisch nicht relevanten Abnahme der Knochendichte (BMD) stabilisierte sich diese nach 12 - 24 Wochen der Behandlung und blieb danach stabil (gemessen bis zu 2 Jahren). Die durchschnittliche Abnahme der BMD während des ersten Behandlungsjahres betrug 0,69 %. Allerdings wurden bei 21 % der Patienten Abnahmen von > 3 % beobachtet. Daher wird nach den ersten 52 Behandlungswochen sowie danach je nach Bedarf ein DXA-Scan empfohlen. Je nach Grad

der Veränderung der BMD müssen Nutzen und Risiken dieses Arzneimittels möglicherweise neu abgewogen werden.

Der Nutzen und die Risiken dieses Arzneimittels bei Patientinnen mit einer niedrig-traumatischen Fraktur in der Anamnese oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochendichteverlust, einschließlich der Einnahme von Arzneimitteln, die die BMD beeinflussen können, sollten vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Bei diesen Patientinnen wird vor dem Beginn der Behandlung die Durchführung eines DXA-Scans empfohlen. Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte nicht begonnen werden, wenn das mit dem BMD-Verlust verbundene Risiko den möglichen Nutzen der Behandlung übersteigt (siehe Abschnitt 4.2).

Lebertumoren oder Lebererkrankung

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Veränderungen im Menstruationsmuster

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

Frauen, die dieses Arzneimittel zur Behandlung von Uterusmyomen erhielten, hatten in der Regel eine Amenorrhö (51,6 %) oder zyklische Blutungen (15,4 %), der Rest (31,9 %) zeigte bei der Bewertung in Woche 24 ein unregelmäßiges Blutungsmuster. 70,6 % bzw. 58,3 % der Frauen hatten in Woche 52 bzw. in der Woche 104 eine Amenorrhö.

Bei Patientinnen mit Endometriose hatte die Mehrheit der Patientinnen (65,2 %) in Woche 24 eine Amenorrhö, in Woche 52 hatten 76,6 % und in Woche 104 82,3 % eine Amenorrhö.

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

Empfängnisverhütende Eigenschaften

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

Herabgesetzte Erkennbarkeit einer Schwangerschaft

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

Aufgrund dieser Veränderung im Menstruationsmuster kann es sein, dass eine Schwangerschaft nicht rechtzeitig erkannt wird. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und bei einer bestätigten Schwangerschaft muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Prolaps oder Ausstoßung eines Uterusmyoms

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

Depression

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

Hypertonie

Obwohl ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks berichtet wurde, sind klinisch relevante Anstiege selten (siehe Abschnitt 4.8). Sollte jedoch während der Anwendung eine langanhaltende klinisch relevante Hypertonie auftreten, sollten die Hypertonie behandelt und der Nutzen einer Fortführung der Therapie geprüft werden. Wird die Behandlung abgesetzt, kann die Anwendung wieder aufgenommen werden, wenn unter antihypertensiver Therapie normotensive Werte erreicht wurden.

Erkrankung der Gallenblase

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

Labortests

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Bestandteile von Ryeqo

Relugolix

Orale P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren:
Die begleitende Anwendung mit oralen P-gp-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Relugolix ist ein Substrat von P-gp (siehe Abschnitt 5.2), und in einer Interaktionsstudie mit Erythromycin, einem P-gp- und moderaten Cytochrom-P450-(CYP-)3A4-Inhibitor, waren die Fläche unter der Kurve (AUC) und die maximale Konzentration (C_{max}) von Relugolix um das 4,1-Fache bzw. um das 3,8-Fache erhöht. Die begleitende Anwendung von P-gp-Inhibitoren kann die Exposition von Relugolix erhöhen. Dazu gehören u. a. bestimmte Antiinfektiva (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Gentamicin, Tetracyclin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Antihypertensiva (z. B. Carvedilol, Verapamil), Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin), Arzneimittel gegen Angina pectoris (z. B. Ranolazin), Ciclosporin, HIV- und HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Telaprevir). Wenn eine begleitende Anwendung mit ein- oder zweimal täglich oral einzunehmenden P-gp-Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidlich ist, ist Ryeqo zuerst einzunehmen und der P-gp-Inhibitor mindestens 6 Stunden danach einzunehmen, außerdem sollten die Patientinnen häufiger auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Starke Cytochrom-P450-3A4-(CYP3A4-) und/oder P-gp-Induktoren:
Die begleitende Anwendung mit starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, waren C_{max} und AUC von Relugolix um 23 % bzw. 55 % reduziert. Arzneimittel, die eine starke CYP3A4- und/oder P-gp-Induktion bewirken, wie Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Topiramat, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin, Felbamat), Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin); Johanniskraut (*Hypericum perforatum*); Bosentan und HIV- oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Boceprevir, Telaprevir) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz), können die Plasmakonzentrationen von Relugolix verringern und zu einer Abnahme der therapeutischen Wirkung führen.

CYP3A4-Inhibitoren:
Die begleitende Anwendung von Relugolix mit starken CYP3A4-Inhibitoren ohne P-gp-Inhibition (Voriconazol) erhöhte die Exposition von Relugolix nicht in klinisch relevanter Weise. Darüber hinaus zeigte sich in einer klinischen Interaktionsstudie, dass die begleitende Verabreichung mit Atorvastatin, einem schwachen CYP3A4-Enzyminhibitor, die Exposition von Relugolix nicht in klinisch relevanter Weise verändert.

Die Auswirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf die Relugolix-Exposition aus klinischen Studien sowie Empfehlungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Auswirkungen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf die Relugolix-Exposition ($AUC_{0-\infty}$, C_{max}, in abnehmender Reihenfolge) aus klinischen Studien und Empfehlungen

Dosierschema des wechselwirkenden Arzneimittels	Dosierschema von Relugolix	Änderung der $AUC_{0-\infty}$ von Relugolix	Änderung der C_{max} von Relugolix	Empfehlung
Erythromycin 500 mg QID, Mehrfachdosen	40 mg Einzeldosis	↑ 4,1-fach	↑ 3,8-fach	Die gleichzeitige Anwendung mit Erythromycin und anderen oralen P-gp-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung mit ein- oder zweimal täglich verabreichten oralen P-gp-Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidbar ist, sollte Ryeqo zuerst eingenommen werden und der P-gp-Inhibitor frühestens 6 Stunden später; die Patientinnen sind engmaschiger auf Nebenwirkungen zu überwachen
Azithromycin 500 mg Einzeldosis	120 mg Einzeldosis**	↑ 1,5-fach	↑ 1,6-fach	
Azithromycin 500 mg Einzeldosis 6 Stunden nach der Einnahme von Relugolix		↑ 1,4-fach	↑ 1,3-fach	
Voriconazol 200 mg BID, multiple Dosen	40 mg Einzeldosis	51 % ↑	21 % ↑	Für die gleichzeitige Anwendung von Relugolix und CYP3A4-Inhibitoren ohne P-gp-Inhibition werden keine Dosisanpassungen empfohlen.
Fluconazol 200 mg QD, multiple Dosen	40 mg Einzeldosis	19 % ↑	44 % ↑	
Atorvastatin 80 mg QD, multiple Dosen	40 mg Einzeldosis	5 % ↓	22 % ↓	
Rifampicin 600 mg QD, multiple Dosen	40 mg Einzeldosis	55 % ↓	23 % ↓	Die gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin und anderen kombinierten P-gp- und starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit der Relugolix-Komponente dieses Arzneimittels reduziert sein kann.

* Daten, die als x-fache Veränderung angegeben sind, stellen ein Verhältnis zwischen der begleitenden Anwendung und Relugolix alleine dar. Daten, die als prozentuale Veränderung angegeben sind, stellen den prozentualen Unterschied im Vergleich zu Relugolix alleine dar.

** Für weitere Einzelheiten siehe Fachinformation von Orgovyx; die Auswirkung auf die 40 mg-Dosis wurde nicht untersucht, ist aber vermutlich höher

Eine Zunahme wird mit „↑“ dargestellt, eine Abnahme mit „↓“.

AUC = area under curve (Fläche unter der Kurve); C_{max} = maximale Konzentration; QD = einmal täglich; BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich; QID = viermal täglich

Estradiol und Norethisteronacetat

CYP3A4-Inhibitoren
Arzneimittel, die die Aktivität hepatischer arzneimittelmetabolisierender Enzyme hemmen, z. B. Ketoconazol, können die zirkulierenden Konzentrationen der Estrogen- und Norethisteron-Komponenten in Ryeqo erhöhen.

CYP-Enzyminduktoren
Der Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann durch die begleitende Anwendung von Substanzen erhöht werden, von denen bekannt ist, dass sie arzneimittelmetabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren, wie z. B. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir sind zwar als starke Inhibitoren bekannt, aber sie sind auch Induktoren und können die Exposition von Estrogenen und Gestagenen verringern.
Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen beeinflussen. Klinisch kann eine Erhöhung des Estrogenstoffwechsels zu einer verminderten Wirksamkeit im Hinblick auf den Schutz vor Knochendichteverlust führen. Daher wird eine langfristige begleitende Anwendung von Leberenzyminduktoren mit diesem Arzneimittel nicht empfohlen.

Mögliche Auswirkungen der Bestandteile von Ryeqo auf andere Arzneimittel

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

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

Relugolix kann in der 40-mg-Dosis eine Sättigung des intestinalen P-gp hervorrufen, da Relugolix in der Dosisspanne von 10 – 120 mg eine über-dosisproportionale Pharmakokinetik aufweist, wodurch es zu einer verringerten Resorption begleitend angewendeter Arzneimittel, die P-gp-sensitive Substrate sind, kommen könnte. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) bei begleitender Anwendung von Relugolix beobachtet; klinisch bedeutsame Auswirkungen von Relugolix auf andere P-gp-Substrate werden nicht erwartet.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ryeqo hemmt bei Frauen, die die empfohlene Dosis einnehmen, den Eisprung und sorgt für eine ausreichende Empfängnisverhütung. Die Anwendung einer nichthormonellen Verhütungsmethode wird für 1 Monat nach Beginn der Behandlung und für 7 Tage nach 2 oder mehr ausgelassenen

aufeinanderfolgenden Dosen empfohlen. Die begleitende Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Relugolix bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Relugolix zu Beginn der Schwangerschaft das Risiko einer frühen Fehlgeburt erhöhen kann (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage der pharmakologischen Effekte können unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

Dieses Arzneimittel hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen muss berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patientinnen, die wegen Uterusmyomen oder Endometriose behandelt wurden, waren Kopfschmerzen (13,2 %), Hitzewallungen (10,3 %) und Uterusblutungen (5,8 %).

Die in Tabelle 4 aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Nebenwirkungen sind innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen nach absteigendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patientinnen mit Uterusmyomen und Endometriose

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Reizbarkeit Libido vermindert*
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallung
Selten	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit
Gelegentlich	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Alopezie Hyperhidrosis Nächtliche Schweißausbrüche
Gelegentlich	Angioödem Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Uterusblutung** Vulvovaginale Trockenheit
Gelegentlich	Mamma-Zyste Uterine Ausstoßung eines Myoms

* Einschließlich Libido vermindert, Libidoverlust und Libidostörung

** Einschließlich Menorrhagie (starke Menstruationsblutung), Metrorrhagie (Zwischenblutung), vaginale Blutung, Uterusblutung, Polymenorrhö und Menstruation unregelmäßig

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Relugolix ist ein nicht-peptidischer GnRH-Rezeptorantagonist, der an GnRH-Rezeptoren in der anterioren Hypophyse bindet und diese Rezeptoren hemmt. Beim Menschen führt die Hemmung der GnRH-Rezeptoren zu einer dosisabhängigen Abnahme der Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der anterioren Hypophyse. Infolgedessen ist die zirkulierende Konzentration von LH und FSH verringert. Die Verringerung der FSH-Konzentration verhindert das Follikelwachstum und die Follikelentwicklung und setzt dadurch die Bildung von Estrogen herab. Durch die Verhinderung eines LH-Anstiegs werden die Ovulation und die Entwicklung des Corpus luteum gehemmt, wodurch die Bildung von Progesteron verhindert wird. Daher bietet dieses Arzneimittel eine ausreichende Empfängnisverhütung, wenn es mindestens 1 Monat lang eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf die Hormone der Hypophyse und der Ovarien
Nach Verabreichung von Relugolix werden schnelle, dosisabhängige Abnahmen der zirkulierenden Konzentrationen von LH, FSH und Estradiol beobachtet. Nahezu maximale Abnahmen der Estradiolkonzentrationen werden mit einer 40-mg-Dosis bis in den postmenopausalen Bereich beobachtet. Über alle klinischen Studien hinweg war die durchschnittliche Estradiolkonzentration unter Ryeqo durchgängig mindestens 10 pg/ml höher als unter Relugolix alleine. In den klinischen Phase-3-Studien mit Ryeqo lagen die medianen Estradiol-Vordosiskonzentrationen nach 24 Wochen bei Patientinnen mit Uterusmyomen bei ca. 33 pg/ml und bei Patientinnen mit Endometriose bei ca. 38 pg/ml, entsprechend den Estradiolkonzentrationen, die mit der frühen Follikelphase des Menstruationszyklus assoziiert werden. Die Progesteronspiegel in beiden Gruppen wurden mit Ryeqo auf einem Niveau von < 3,0 ng/ml gehalten.

Wirkungen auf die ovulatorische Funktion
In einer Einzel-Kohortenstudie bei gesunden prämenopausalen Frauen hemmte die einmal tägliche Verabreichung von Ryeqo über 84 Tage das Follikelwachstum während des gesamten 84-tägigen Behandlungszeitraums erheblich (mittlere dominante Follikelgröße ca. 6 mm) und der Eisprung wurde

bei 100 % der Frauen gemäß dem Hoogland-Skouby-Score gehemmt. Nach Absetzen der Behandlung trat bei allen untersuchten Frauen (66 von 67) innerhalb von 43 Tagen (Mittelwert 23,5 Tage) die Ovulation wieder ein.

Uterusmyome

Wirksamkeit und Sicherheit über 24 Wochen
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ryeqo einmal täglich bei Patientinnen mit Uterusmyomen wurde in zwei wiederholten, 24-wöchigen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patientinnen im Alter von 18 bis 50 Jahren mit starken Menstruationsblutungen in Verbindung mit Uterusmyomen untersucht (Studien L1 und L2). Die Patientinnen mussten durch Ultraschall bestätigte Uterusmyome und einen menstruellen Blutverlust (MBL) von ≥ 80 ml haben, der durch die alkalische Hämatinmethode bestimmt wurde.

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

Reduktion starker Menstruationsblutungen
In beiden Studien wurde ein statistisch signifikanter höherer Prozentsatz an Respondern, definiert als MBL-Volumen < 80 ml und mindestens eine 50%ige Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert, zugunsten der aktiv behandelten Frauen im Vergleich zu Placebo beobachtet (Tabelle 5). Die Verringerung des MBL-Volumens wurde bereits bei der ersten Beurteilung (Woche 4) festgestellt. Die Ergebnisse für andere sekundäre Endpunkte in Bezug auf Blutungen sind in Tabelle 5 dargestellt. Alle wichtigen sekundären Endpunkte waren alpha-kontrolliert.

Tabelle 5. Ergebnisse der primären und ausgewählten sekundären Wirksamkeitsuntersuchungen in Studie L1 und Studie L2 (Uterusmyome)

	Studie L1		**Studie L2**	
	Ryeqo (N = 128)	**Placebo (N = 127)**	**Ryeqo (N = 125)**	**Placebo (N = 129)**
Anzahl (%) Responder[a,b]	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Anzahl (%) Patientinnen mit MBL < 80 ml	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Anzahl (%) Patientinnen mit ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Anzahl (%) Patientinnen mit Amenorrhö[b,c]	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Anzahl (%) Patientinnen mit > 1,24 mmol/l (2 g/dl) Verbesserung der Hämoglobinwerte[d]	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Anzahl (%) Patientinnen, die NRS ≤ 1[b,e] erreichten	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Prozentuale Veränderung des primären Uterusmyom-Volumens	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Prozentuale Veränderung des Uterus-Volumens	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

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

[b] p-Wert < 0,0001 steht für Vergleich der aktiven Behandlung vs. Placebo, stratifiziert nach Baseline-MBL-Volumen (< 225 ml, ≥ 225 ml) und geographischer Region (Nordamerika, restliche Welt).
[c] Amenorrhö ist definiert als berichtete Amenorrhö, Schmierblutungen oder vernachlässigbare Blutungen (MBL < 5 ml) mit unterstützender eDiary Compliance bei 2 aufeinanderfolgenden Besuchsterminen.
[d] Bei Patientinnen mit einem Ausgangs-Hämoglobinwert (Baseline) ≤ 6,52 mmol/l (10,5 g/dl)
[e] Bei Patientinnen mit mäßigen oder starken Schmerzen zu Beginn der Behandlung (Baseline)
Abkürzungen: MBL = menstrueller Blutverlust; NRS = numerische Bewertungsskala; UFSQoL = Fragebogen zu Uterusmyom-Symptomen und Lebensqualität

Endometriose

Wirksamkeit und Sicherheit über 24 Wochen
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ryeqo einmal täglich bei Patientinnen mit Endometriose wurde in zwei wiederholten, 24-wöchigen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patientinnen im Alter von 18 bis 50 Jahren mit mäßigen bis starken Schmerzen in Verbindung mit Endometriose untersucht (Studien S1 und S2). Die Patientinnen mussten eine durch direkte Visualisierung während der Operation und/oder durch histologischen Nachweis bestätigte Endometriose und mäßige bis starke Schmerzen haben, die anhand einer 11-stufigen numerischen Bewertungsskala (NRS) beurteilt wurden.

In beiden Studien gab es 3 Behandlungsgruppen: Die Frauen wurden randomisiert und erhielten entweder Relugolix 40 mg + Estradiol 1 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) über 24 Wochen oder Placebo über 24 Wochen oder Relugolix 40 mg über 12 Wochen gefolgt von Relugolix 40 mg in Kombination mit E2/NETA über 12 Wochen. In die Studie wurden Patientinnen aufgenommen, die vor der Screening-Phase bis nach der Vorlaufphase (d. h. über mindestens zwei Zyklen) unter mäßigen bis starken Schmerzen litten. Ein hoher Prozentsatz (83,2 %) der Studienpopulation der Studien S1 und S2 gab an, sich früheren Operationen/Eingriffen zur Behandlung der Endometriose unterzogen zu haben. Ein geringer Prozentsatz (8 %) der Studienpopulation gab keine vorherige chirurgische oder medikamentöse Behandlung vor Einschluss in die Studien an. Bei Studienbeginn nahmen die meisten Patientinnen (92,6 %) Analgetika gegen Beckenschmerzen ein, darunter 29,1 % der Patientinnen in Studie S1 und 48,4 % der Patientinnen in Studie S2, die Opioide verwendeten. Zu den am häufigsten genannten anderen Pharmakotherapien bei Endometriose gehörten Dienogest (19,4 %), orale Estrogen-Gestagen-Kontrazeptiva (15,2 %) und GnRH-Agonisten (7,6 %). Das mediane Alter der Frauen lag bei 34 Jahren, der durchschnittliche Body-Mass-Index bei 26 kg/m^2. Ungefähr 91 % der Frauen waren Weiß, 6 % waren Schwarz und 3 % gehörten einer anderen ethnischen Gruppe an.

Reduktion der Dysmenorrhö und der nicht-menstruellen Beckenschmerzen
Die Studien S1 und S2 hatten zwei ko-primäre Endpunkte, bestehend aus 2 Responderanalysen. In beiden Studien wurde ein statistisch signifikant höherer Prozentsatz von Respondern beobachtet, definiert als eine Verringerung der Dysmenorrhö um mindestens 2,8 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in den letzten 35 Behandlungstagen ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs (Ibuprofen oder Opioid), und definiert als eine Verringerung des Scores für nichtmenstruelle Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in den letzten 35 Behandlungstagen ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs (Ibuprofen oder Opioid) (Tabelle 6).

Tabelle 6. Ergebnisse der koprimären Wirksamkeitsuntersuchungen in Studie S1 und Studie S2 (Endometriose)

Endpunkt-Definition	**Studie S1**		**Studie S2**	
	Ryeqo (N = 212)	**Placebo (N = 212)**	**Ryeqo (N = 206)**	**Placebo (N = 204)**
Anzahl (%) Responder für Dysmenorrhö[a,c]	158 (74,5 %)	57 (26,9 %)	155 (75,2 %)	62 (30,4 %)
Anzahl (%) Responder für nicht-menstruelle	124 (58,5 %)	84 (39,6 %)	136 (66,0 %)	87 (42,6 %)

Endpunkt-Definition	Studie S1		Studie S2	
	Ryeqo (N = 212)	**Placebo (N = 212)**	**Ryeqo (N = 206)**	**Placebo (N = 204)**
Beckenschmerzen (NMPP)[b,c]				

[a] Responder waren Patientinnen, deren NRS-Score für Dysmenorrhö vom Ausgangswert bis zur Woche 24/Behandlungsende um ≥ 2,8 Punkte abnahm und die in der Woche 24/Behandlungsende im Vergleich zum Ausgangswert keinen erhöhten Verbrauch von studienspezifischen Analgetika gegen Beckenschmerzen aufwiesen.

[b] Responder waren Patientinnen, deren NRS-Score für NMPP vom Ausgangswert bis Woche 24/Behandlungsende um ≥ 2,1 Punkte abnahm und die in der Woche 24/Behandlungsende im Vergleich zum Ausgangswert keinen erhöhten Verbrauch von studienspezifischen Analgetika gegen Beckenschmerzen aufwiesen

[c] p-Wert < 0,0001 ist der Vergleich von Ryeqo mit Placebo, bereinigt um den Ausgangsschmerzwert, die Zeit seit der ersten chirurgischen Endometriose-Diagnose und die geografische Region.

Abkürzungen: N = Anzahl der Patientinnen, NMPP = nichtmenstruelle Beckenschmerzen, NRS = numerische Bewertungsskala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen)

Die Ergebnisse für die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind in Tabelle 7 aufgeführt. Alle wichtigen sekundären Endpunkte waren alpha-kontrolliert.

Tabelle 7. Ergebnisse ausgewählter sekundärer Wirksamkeitsbeurteilungen in Studie S1 und Studie S2 (Endometriose)

Endpunkt-Definition	Studie S1		Studie S2	
	Ryeqo (N = 212)	**Placebo (N = 212)**	**Ryeqo (N = 206)**	**Placebo (N = 204)**
Veränderung der Domäne Schmerz des EHP-30, LS-Mittelwert (SE)[a.b]	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Veränderung des Dysmenorrhö-NRS, LS-Mittelwert (SE)[a.b]	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Veränderung des NMPP-NRS, LS-Mittelwert (SE)[a.b]	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Veränderung des Dyspareunie-NRS, LS-Mittelwert (SE)[a.b]	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Anteil an Patientinnen ohne Anwendung von studienspezifischen Opioiden gegen endometriosebedingte Schmerzen, n (%)[c]	182 (85,8 %)	162 (76,4 %)	169 (82,0 %)	135 (66,2 %)

[a] LS-Mittelwerte basieren auf einem Modell mit gemischten Effekten, bei dem die Behandlung, der Ausgangswert, die Visite, die geografische Region (Nordamerika, Rest der Welt), die Zeit seit der ersten chirurgischen Endometriose-Diagnose (< 5 Jahre, ≥ 5 Jahre) und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte („fixed effects“) enthalten sind; die Visite wurde im Modell auch als zufälliger Effekt („random effect“) bei jeder Patientin mit aufgenommen, es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen.

[b] Änderung gegenüber Baseline bis Woche 24/EOT

[c] in Woche 24/EOT

Abkürzungen: EOT = Behandlungsende; LS = Least Squares; N = Anzahl der Patientinnen; NETA = Norethisteronacetat; NMPP = nicht-menstruelle Beckenschmerzen; NRS = numerische Bewertungsskala; SE = Standardfehler

Messungen der Knochendichte (BMD) über 104 Wochen

Die Wirkung auf die BMD wurde in Woche 12, 24, 36, 52 und 104 mittels DXA untersucht. Insgesamt 477 Frauen mit Uterusmyomen, die die 24-wöchigen Zulassungsstudien (Studien L1 und L2) abgeschlossen hatten, wurden in eine 28-wöchige, offene, einarmige Erweiterungsstudie (Studie L3) aufgenommen, in der alle Frauen Ryeqo erhielten. Insgesamt wurden 228 Frauen, die die Verlängerungsstudie abgeschlossen hatten, in eine zusätzliche 52-wöchige Studie (randomisierte Absetzstudie) eingeschlossen, in der sie erneut in randomisierter Weise der Anwendung von Ryeqo oder Placebo zugewiesen wurden. Insgesamt 802 Frauen mit Endometriose, die die 24-wöchigen Zulassungsstudien (Studie S1 und S2) abgeschlossen hatten, wurden in die Erweiterungsstudie (Studie S3) aufgenommen, in der alle Patientinnen Ryeqo erhielten. Die Messungen der Knochendichte über 104 Wochen bei Patientinnen mit Uterusmyomen und Endometriose sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8. Messungen der Knochendichte über 104 Wochen in Patientinnen mit Uterusmyomen und Endometriose

	Ryeqo (N = 672)	***Placebo (N = 672)***
Lendenwirbelsäule (L1 - L4)		
Studie L1 & L2, S1 & S2		
Woche 12		
N	553	545
LS-Mittelwert prozentuale Veränderung[a]	-0,56	0,15
(95-%-KI)	(-0,77, -0,36)	(-0,05, 0,36)
Woche 24		
N	528	516
LS-Mittelwert prozentuale Veränderung[a]	-0,59	0,13
(95-%-KI)	(-0,82, -0,37)	(-0,09, 0,36)
Studie L3 und S3	***Ryeqo***	***Placebo → Ryeqo***
Woche 36		
N	387	379
LS-Mittelwert prozentuale Veränderung[a]	-0,66	0,00
(95-%-KI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
Woche 52		
N	365	351
LS-Mittelwert prozentuale Veränderung[a]	-0,69	-0,30
(95-%-KI)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)
Randomisierte Absetzstudie und Studie S3	***Ryeqo***	***Placebo[b]***
Woche 104		
N	221	229
LS-Mittelwert prozentuale Veränderung[a]	-0,40	-0,18
(95-%-KI)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Abkürzungen: LS-Mittelwert = Least-Squares-Mittelwert; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patientinnen

[a] Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline

[b] Die Mehrheit der Patientinnen, die in der randomisierten Absetzstudie der Placebogruppe zugeordnet wurden, wurde nach Wiederauftreten von starken Menstruationsblutungen innerhalb von ca. 2 Zyklen aktiv behandelt.

In der Ryeqo-Gruppe betrugen die mittleren prozentualen LS-Änderungen der BMD an der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 und Woche 104 -0,69 % bzw. -0,40 %.

Über einen Zeitraum von 12 Monaten nach Absetzen von Ryeqo wurden bei 100 % der Endometriose-Patientinnen, die die Kriterien für einen Knochendichteverlust erfüllten, eine Wiederherstellung oder ein Trend zur Wiederherstellung der BMD der Lendenwirbelsäule festgestellt.

BMD-Messungen über 12 Wochen bei Frauen mit Uterusmyomen und Endometriose, die mit Relugolix-Monotherapie behandelt wurden
Bei Frauen, die in den Studien L1 und L2, S1 und S2 über 12 Wochen mit der Relugolix-Monotherapie behandelt wurden, sank die BMD an der Lendenwirbelsäule um -1,86 % gegenüber dem Ausgangswert. Der Unterschied in der prozentualen Veränderung der BMD zwischen Frauen, die mit Ryeqo und Frauen, die mit einer Relugolix-Monotherapie behandelt wurden, war in Woche 12 statistisch signifikant, was die Wirksamkeit der Anwendung von Relugolix in Kombination mit E2/NETA (Ryeqo) zur Minderung des Knochendichteverlusts belegt.

Um den Zusammenhang der Auswirkungen von Ryeqo auf die prozentuale Veränderung der BMD über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen zu verdeutlichen, wurde eine Beobachtungsstudie mit unbehandelten altersgleichen Frauen mit Uterusmyomen und Endometriose durchgeführt, um die longitudinale BMD von prämenopausalen Frauen im Alter von 18 bis 50 Jahren zu charakterisieren (Studie des natürlichen Verlaufs). Während des 52-wöchigen Beobachtungszeitraums gab es nur minimale Veränderungen der BMD unter Ryeqo im Vergleich zu einer altersgleichen Kohorte prämenopausaler Frauen mit Uterusmyomen und Endometriose.

Auswirkungen auf das Endometrium
In den klinischen Studien wurden bei Frauen, die bis zu 52 Wochen lang mit Ryeqo behandelt wurden, keine Fälle von Endometriumhyperplasie oder Endometriumkarzinom durch Biopsie festgestellt.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Relugolix, Estradiol (E2), Gesamt-Estron (E1) und Norethisteron (NET) nach oraler Verabreichung einer einzigen Tablette Ryeqo bei gesunden postmenopausalen Frauen im Nüchternzustand sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9. Pharmakokinetische Parameter von Relugolix, Estradiol, Gesamt-Estron und Norethisteron nach Anwendung einer Einzeldosis bei postmenopausalen Frauen

	Relugolix	**Estradiol (E2)**	**Unkonjugiertes Estron (E1)**	**Norethisteron (NET)**
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/ml oder pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4 126 (1 650)	17,5 (8,46)
C_{max} (ng/ml oder pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T_{max} (h)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Terminale $t_{1/2}$ (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Abkürzungen: $AUC_{0-\infty}$ = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von Zeit 0 extrapoliert bis unendlich; C_{max} = maximal beobachtete Konzentration; E1 = Estron; E2 = Estradiol; NET = Norethisteron; T_{max} = Zeit bis zur maximal beobachteten Konzentration; $t_{1/2}$ = Halbwertszeit
Hinweis: In dieser Tabelle sind die Baseline-angepassten pharmakokinetischen Parameter für Estradiol und unkonjugiertes E1 aufgeführt. Die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen sind dargestellt, außer für T_{max}, hier sind der Median und die Spanne (Minimum, Maximum) aufgeführt. Die $AUC_{0-\infty}$ ist für Relugolix und NET in ng*h/ml und für unkonjugiertes E2 und unkonjugiertes E1

in pg*h/ml angegeben. Die C_{max} ist für Relugolix und NET in ng/ml und für unkonjugiertes E2 und unkonjugiertes E1 in pg/ml angegeben.

Die pharmakokinetischen Parameter von Relugolix, Estradiol (E2), Gesamt-Estron (E1) und Norethisteron (NET) im Steady-State nach einmal täglicher Gabe von Ryeqo über 6 Wochen an gesunde prämenopausale Frauen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10. Pharmakokinetische Parameter von Relugolix, Estradiol, Gesamt-Estron und Norethisteron nach Anwendung von Mehrfachdosen bei prämenopausalen Frauen

	Relugolix	**Estradiol (E2)**	**Unkonjugiertes Estron (E1)**	**Norethisteron (NET)**
$AUC_{0–24}$ (ng*h/ml oder pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4 450 (1 980)	25,5 (11,4)
C_{max} (ng/ml oder 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)
Effektive $t_{1/2}$ (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Abkürzungen: AUC_{0-24} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve während eines Dosisintervalls (24); C_{max} = maximal beobachtete Konzentration; E1 = Estron; E2 = Estradiol; NET = Norethisteron; T_{max} = Zeit bis zur maximal beobachteten Konzentration.
Hinweis: Die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen sind dargestellt, außer für T_{max}, hier sind der Median und die Spanne (Minimum, Maximum) aufgeführt. Die AUC_{0-24} wird in ng*h/ml für Relugolix und NET und in pg*h/ml für unkonjugiertes E2 und unkonjugiertes E1 angegeben. Die C_{max} ist für Relugolix und NET in ng/ml und für unkonjugiertes E2 und unkonjugiertes E1 in pg/ml angegeben. Die effektive Halbwertszeit für Relugolix wird aus den Akkumulationsverhältnissen auf der Grundlage der AUC-Werte nach Verabreichung einer Mehrfachdosis von Relugolix zu 40 mg geschätzt.

Resorption

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

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

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

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

Verteilung

Relugolix ist zu 68 % bis 71 % an menschliche Plasmaproteine gebunden, mit einem mittleren Verhältnis von Vollblut zu Plasma von 0,78. Im Blut zirkulierendes Estradiol und Norethisteron binden in ähnlichem Ausmaß an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG; 36 % bis 37 %) und an Albumin (61 %), während nur etwa 1 – 2 % ungebunden sind. Der aus der Studie zur absoluten Bioverfügbarkeit nach intravenöser Verabreichung abgeleitete Wert des scheinbaren Verteilungsvolumens (Vz) von 19 x 10^3 l deutet darauf hin, dass sich Relugolix breit in den Geweben verteilt. Die Verteilung von exogenem und endogenem Estradiol ist ähnlich. Estrogene werden weitgehend im Körper verteilt und liegen im Allgemeinen in den geschlechtshormonspezifischen Zielorganen in höherer Konzentration vor.

Biotransformation

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

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

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

Elimination

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

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

Relugolix ist mit einem überproportionalen Anstieg der Exposition in Bezug auf die Dosis innerhalb des Dosisbereichs von 1 bis 80 mg assoziiert, der bei Dosen von mehr als 20 mg am stärksten

ausgeprägt ist. Es wird angenommen, dass dies mit der Sättigung von P-gp im Darm zusammenhängt, was zu einer Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit führt.
Die Pharmakokinetik von Relugolix bei einmal täglicher Gabe von 40 mg Relugolix ist zeitunabhängig.

Besondere Patientengruppen

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei trächtigen Kaninchen, denen während der Organogenesephase orales Relugolix in einem Expositionsniveau (AUC) verabreicht wurde, das mit dem beim Menschen unter der empfohlenen Dosierung von 40 mg/Tag erzielten Expositionsniveau vergleichbar ist, kam es zu Spontanabort und dem Verlust des gesamten Wurfs. Bei Ratten wurden keine Effekte auf die embryofetale Entwicklung

beobachtet; allerdings interagiert Relugolix nur schwach mit den GnRH-Rezeptoren bei dieser Spezies.

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

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

Laktation

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

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass dieses Arzneimittel möglicherweise ein Risiko für den aquatischen Bereich darstellt (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mannitol (E 421)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Magnesiumstearat (E 572)
Hypromellose Typ 2910 (E 464)
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Trockenmittel, verschlossen mit einer induktionsversiegelten, kindergesicherten Polypropylen-Kappe, mit 28 Filmtabletten. Jede Packung enthält 28 oder 84 Filmtabletten.

Blisterpackung
PVC/Al-Blisterpackung mit Trockenmittel, verpackt in einem PET/Al/PE-Triplex-Folienbeutel, mit 14 Filmtabletten. Jede Packung enthält 28 oder 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel stellt möglicherweise eine Gefährdung für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

03/2026

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