

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje relugolixum 40 mg, estradiolum 1 mg (ve formě estradiolum hemihydricum) a norethisteroni acetat 0,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 80 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutá až žlutá kulatá potahovaná tableta o velikosti 8 mm na jedné straně označená „415“, druhá strana bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ryeqo je indikován k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna tableta přípravku Ryeqo se užívá jednou denně přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Tablety se mají podle potřeby zapít trochou tekutiny (viz bod 5.2).

U pacientek s rizikovými faktory pro osteoporózu nebo ztrátu kostní hmoty se před zahájením léčby přípravkem Ryeqo doporučuje duální rentgenová absorpciometrie (DXA) (viz bod 4.4).

Při zahajování léčby je nutné užít první tabletu do 5 dnů od začátku menstruačního krvácení. Bude-li léčba zahájena v jiný den menstruačního cyklu, může se zpočátku objevit nepravidelné a/nebo silné krvácení.

Před zahájením léčby přípravkem Ryeqo musí být vyloučeno těhotenství.

Přípravek Ryeqo lze užívat bez přerušování. Přerušování léčby má být zváženo, když pacientka vstoupí do menopauzy, protože je známo, že když začíná menopauza, ustupují děložní myomy. Po 1 roce léčby se doporučuje provést snímek DXA (viz bod 4.4).

Antikoncepční vlastnosti přípravku Ryeqo.

Před zahájením léčby je nutné vysadit jakoukoli hormonální antikoncepci, jelikož souběžné používání hormonální antikoncepce je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Minimálně 1 měsíc po zahájení léčby je třeba používat nehormonální metody antikoncepce.

Po minimálně 1 měsíc trvajícím podávání přípravku Ryeqo tento přípravek potlačuje ovulaci u žen užívajících doporučenou dávku a poskytuje tak odpovídající antikoncepci.

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že ovulace se po vysazení léčby rychle obnoví. Proto je potřeba před vysazením léčby prodiskutovat s pacientkou vhodné metody antikoncepce a ihned po vysazení léčby je nutné nasadit alternativní antikoncepční metodu (viz bod 4.4).

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, je nutné ji užít co nejdříve a další den pokračovat v obvyklou dobu. Pokud by byly dávky vynechány po 2 nebo více po sobě jdoucích dnech, je potřeba používat nehormonální metodu antikoncepce po dobu dalších 7 dnů léčby (viz bod 4.6).

Zvláštní skupiny pacientek

Starší pacientky

Indikace přípravku Ryeqo není relevantní pro použití u starších pacientek.

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není požadována žádná úprava dávky přípravku Ryeqo (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není požadována žádná úprava dávky přípravku Ryeqo (viz bod 5.2). Přípravek Ryeqo je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normě (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Použití přípravku Ryeqo u dětí ve věku do 18 let v indikaci léčby středně závažných až závažných příznaků děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Ryeqo lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se mají podle potřeby zapít trochou tekutiny

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Venózní tromboembolická nemoc, prodělaná nebo probíhající (např. hluboká venózní trombóza, plicní embolie).
- Arteriální tromboembolická kardiovaskulární choroba, prodělaná nebo probíhající (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, ischemická choroba srdeční).
- Známé trombofilní poruchy (např. deficit proteinu C, deficit S nebo deficit antitrombinu, anebo rezistence vůči aktivovanému proteinu C (APC), včetně faktoru V Leiden (viz bod 4.4)).
- Známá osteoporóza

- Bolesti hlavy s fokálními neurologickými příznaky nebo migrenózní bolesti hlavy s auroou (viz bod 4.4).
- Známé malignity ovlivňované pohlavními steroidy nebo podezření na ně (např. pohlavních orgánů nebo prsů).
- Současný nebo prodělaný tumor jater (benigní nebo maligní) (viz bod 4.4).
- Současné nebo prodělané závažné onemocnění jater, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normě.
- Těhotenství nebo podezření na těhotenství a kojení (viz bod 4.6).
- Genitální krvácení z neznámé příčiny.
- Souběžné používání hormonální antikoncepce.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Ryeqo se musí předepisovat pouze po pečlivé diagnóze.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před nasazením nebo obnovením užívání přípravku Ryeqo je potřeba vzít v úvahu celkovou zdravotní anamnézu (včetně rodinné anamnézy). Je třeba změřit krevní tlak a provést fyzikální vyšetření s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění pro použití (viz bod 4.4). Během léčby je třeba provádět pravidelné kontroly podle standardní klinické praxe.

Před nasazením přípravku Ryeqo je nutné vysadit jakoukoli hormonální antikoncepci (viz bod 4.3). Minimálně 1 měsíc po zahájení léčby je třeba používat nehormonální metody antikoncepce. Před nasazením nebo obnovením užívání přípravku Ryeqo je nutné vyloučit těhotenství.

Riziko tromboembolické nemoci

Užívání léčivých přípravků obsahujících estrogen a progestogen zvyšuje riziko arteriální nebo venózní tromboembolie (ATE nebo VTE) ve srovnání s neužíváním.

Riziko ATE/VTE u přípravku Ryeqo nebylo stanoveno. Ryeqo obsahuje dávky estrogenu a progestogenu nižší, než jsou dávky používané v přípravcích kombinované hormonální antikoncepce. Tyto jsou podávány v kombinaci s relugolixem, což je antagonist gonadoliberinu (GnRH), který potlačuje produkci estrogenu a progesteronu vaječníky. Hladiny estradiolu dosahované s přípravkem Ryeqo se pohybují v rozpětích pozorovaných v časně folikulární fázi menstruačního cyklu (viz bod 5.1).

Pokud se vyskytne ATE/VTE, má být léčba ihned přerušena. Přípravek Ryeqo je kontraindikován u žen s prodělanou nebo probíhající venózní nebo arteriální tromboembolickou nemocí (viz bod 4.3).

Rizikové faktory venózního tromboembolismu (VTE)

Riziko komplikací spojených s venózní tromboembolií u uživatelék přípravku s estrogenem a progestogenem se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka 1 níže).

Tabulka 1. Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti [BMI] nad 30 kg/m ²).	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický výkon, větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání léčivého přípravku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku, např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o užívání přípravku odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE.	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie.
Vyšší věk.	Zvláště nad 35 let.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství, a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že užívá přípravek Ryeqo.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze.
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pocíťována pouze vstoje nebo při chůzi.
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání.
- náhlý kašel, který může být spojen s hemoptýzou.
- ostrou bolest na hrudi.
- těžké točení hlavy nebo závrať.
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Rizikové faktory arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly užívání přípravků s obsahem estrogenu/progestogenu se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulárních příhod (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací u uživatelék přípravku s estrogenem a progestogenem se výrazně zvyšuje u žen s dalšími rizikovými faktory, zejména pokud je těchto rizikových faktorů více (viz tabulka 2 níže).

Tabulka 2. Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk.	Zvláště nad 35 let.
Kouření.	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce užívat léčivý přípravek.
Hypertenze.	
Obezita (index tělesné hmotnosti [BMI] nad 30 kg/m ²).	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko.
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku, např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o užívání přípravku.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání léčivého přípravku (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erytematodes.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že užívá přípravek Ryeqo.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla.
- náhlé potíže s chůzí, závrať, ztrátu rovnováhy nebo koordinace.
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním.
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích.
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny.
- ztrátu vědomí nebo mdlobu s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí
- diskomfort v oblasti zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závrať
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep

Riziko ztráty kostní hmoty

U některých žen léčených přípravkem Ryeqo, které na počátku léčby mají normální kostní denzitu (BMD), byla hlášena ztráta kostní hmoty > 3–8 %.

Proto se po prvních 52 týdnech léčby doporučuje provést snímek DXA, aby se ověřilo, že pacientka nemá nežádoucí stupeň ztráty BMD, který převyšuje přínos léčby přípravkem Ryeqo.

Před zahájením léčby je třeba zvážit přínosy a rizika podávání přípravku Ryeqo u pacientek s anamnézou zlomeniny způsobené malou silou nebo jinými rizikovými faktory pro osteoporózu nebo s úbytkem kostní hmoty, včetně těch, které užívají léky, které mohou ovlivnit BMD. Před zahájením

léčby přípravkem Ryeqo se u těchto pacientek doporučuje provést snímek pomocí DXA. Pokud riziko spojené s BMD přesahuje potenciální přínos léčby, léčba přípravkem Ryeqo se nemá zahajovat.

Tumory jater nebo onemocnění jater

Přípravek Ryeqo je kontraindikován u žen s tumory jater (benigními nebo maligními) nebo s onemocněním jater, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normě (viz bod 4.3). Pokud se rozvine žloutenka, musí být léčba ukončena.

V klinických studiích došlo u méně než 1 % subjektů léčených přípravkem Ryeqo k asymptomatickému přechodnému zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) v séru minimálně na úroveň trojnásobku horní meze referenčního rozmezí. Akutní abnormality jaterních testů mohou vyžadovat přerušování užívání přípravku Ryeqo, dokud se jaterní testy nevrátí k normálu.

Porucha funkce ledvin

Expozice relugolixu se zvyšuje u pacientek se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2), i když není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2). Množství relugolixu odstraněné hemodialýzou není známé.

Změna v menstruačním cyklu

Pacientky musí být informovány o tom, že léčba přípravkem Ryeqo obvykle vede ke snížení ztráty krve při menstruaci nebo k amenoree během prvních 2 měsíců léčby.

U žen užívajících přípravek Ryeqo se může vyskytnout amenorea (51,6 %) nebo cyklické krvácení (15,4 %), ostatní ženy (31,9 %) měly při hodnocení ve 24. týdnu nepravidelné krvácení. Navíc v hodnocení v 52. týdnu mělo 70,6 % žen užívajících přípravek Ryeqo amenoreu.

Pacientky musí informovat svého lékaře, pokud u nich přetrvává silné krvácení.

Antikoncepční vlastnosti přípravku Ryeqo

Ryeqo zajišťuje přiměřenou antikoncepci, pokud se užívá minimálně 1 měsíc (viz bod 4.2). Nicméně ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, že ovulace se po vysazení léčby rychle obnoví. Proto je třeba ihned po vysazení léčby nasadit alternativní antikoncepční metodu.

Snížená schopnost rozpoznání těhotenství

U žen, které užívají přípravek Ryeqo, dochází často k úplnému vymizení nebo snížení objemu, intenzity nebo trvání menstruačního krvácení.

Tato změna v menstruačním cyklu může snižovat schopnost včasného rozpoznání těhotenství. V případě podezření na těhotenství udělejte těhotenský test a je-li těhotenství potvrzeno, vysadte léčbu.

Prolaps nebo expulze děložního myomu

Časté jsou submukózní děložní myomy (15 % až 20 % žen s děložními myomy) a u některých může dojít k prolapsu děložním hrdlem nebo expulzi, což může mít za následek přechodné zhoršení děložního krvácení. Ženy, u nichž jsou potvrzené submukózní děložní myomy nebo je na ně podezření, mají být poučeny o možnosti prolapsu nebo expulze děložního myomu při léčbě přípravkem Ryeqo a o tom, že mají kontaktovat svého lékaře, pokud při léčbě přípravkem Ryeqo dojde po zlepšení krvácivých příznaků k návratu silného krvácení.

Deprese

Pečlivě sledujte ženy, které v minulosti trpěly depresemi, a vysaďte přípravek Ryeqo, pokud se deprese opět vyvine do závažného stupně. Existují jen omezená data ohledně spojitosti přípravku Ryeqo nebo jiných přípravků obsahujících estradiol a progestiny s nástupem deprese nebo exacerbací již existující deprese. Ženy mají být poučeny, aby kontaktovaly svého lékaře při změnách nálady a příznacích deprese, včetně období krátce po zahájení léčby.

Hypertenze

Ačkoli bylo u žen užívajících přípravek Ryeqo hlášeno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud však dojde k rozvoji klinicky významné hypertenze při užívání přípravku Ryeqo, má být hypertenze léčena a má být posouzen přínos pokračující terapie. Při vysazení léčby přípravkem Ryeqo lze jeho užívání obnovit, jestliže lze antihypertenzi terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

Onemocnění žlučníku

Při užívání estrogeneru a progestogenu, včetně přípravku Ryeqo, byl hlášen výskyt nebo zhoršení stavu, jako je onemocnění žlučníku, cholelitiáza a cholecystitida, ale důkazy o spojitosti s přípravkem Ryeqo nejsou přesvědčivé.

Laboratorní vyšetření

Užívání estrogenů a progestogenů může ovlivnit výsledky určitých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin proteinů (vazebných) např. kortikosteroidy vázající globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlohydrátů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

Laktosa

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Doporučení týkající se interakcí s přípravkem Ryeqo jsou založena na vyhodnocení interakcí jednotlivých složek přípravku.

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit složky přípravku Ryeqo

Relugolix

Perorální inhibitory P-glykoproteinu (Pgp):

Souběžné užívání přípravku Ryeqo s perorálními inhibitory Pgp se nedoporučuje. Relugolix je substrátem Pgp (viz bod 5.2) a ve studii interakcí s erythromycinem, Pgp a středně silným inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, byla plocha pod křivkou (AUC) a maximální koncentrace (C_{max}) relugolixu zvýšena 6,2krát. Souběžné užívání inhibitorů Pgp může zvýšit expozici relugolixu včetně některých protinfekčních léčivých přípravků (např. erythromycin, klarithromycin, gentamicin, tetracyklin), antifungálních léčivých přípravků (ketokonazol, itrakonazol), antihypertenziv (např. karvedilol, verapamil), antiarytmických léčivých přípravků (např. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidin), antianginózních léčivých přípravků (např. ranolazin), cyklosporinu, inhibitorů proteázy viru lidské imunodeficiency (HIV) nebo inhibitorů viru hepatitidy C (HCV) (např. ritonavir, telaprevir). Pokud je souběžné užívání s perorálními inhibitory Pgp jednou nebo dvakrát denně nevyhnutelné (např. azithromycin), je třeba užít nejdříve přípravek Ryeqo a oddělit dávku inhibitoru Pgp nejméně 6hodinovým odstupem a častěji sledovat u pacientek nežádoucí účinky.

Silné induktory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a/nebo Pgp:

Současné podávání přípravku Ryeqo se silnými induktory CYP3A4 a/nebo P-gp se nedoporučuje. V klinické studii interakcí s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 a Pgp, byly hodnoty C_{max} relugolixu sníženy o 23 % a AUC o 55 %. Léčivé přípravky, které způsobují silnou indukci CYP3A4 a/nebo Pgp, jako jsou antikonvulziva (např. karbamazepin, topiramát, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamát), antiinfekční léčivé přípravky (např. rifampicin, rifabutin, griseofulvin); třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*); bosentan a inhibitory proteázy HIV nebo HCV (např. ritonavir, boceprevir, telaprevir) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz) mohou snížit plasmatické koncentrace relugolixu a vést ke snížení jeho terapeutických účinků.

Inhibitory CYP3A4

Souběžné používání relugolixu se silnými inhibitory CYP3A4 bez inhibice Pgp (vorikonazol) nezvýšilo klinicky významným způsobem expozici relugolixu. V klinické studii interakcí navíc souběžné podávání s atorvastatinem, slabým inhibitorem enzymu CYP3A4, nezměnilo klinicky významným způsobem expozici relugolixu.

Estradiol a norethisteron-acetát

Inhibitory CYP3A4:

Léčivé přípravky, které inhibují aktivitu jaterních enzymů metabolizujících léky, např. ketokonazol, mohou zvýšit cirkulující koncentrace složek estrogenu a norethisteronu přípravku Ryeqo.

Induktory enzymů CYP:

Metabolismus estrogenů a progestogenů může být zvýšen souběžným užíváním látek, o nichž je známo, že indukují enzymy metabolizující léky, konkrétně enzymy cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, i když jsou známé jako silné inhibitory, jsou také induktory a mohou snížit expozici estrogenům a progestogenům.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestogenů. Klinicky může zvýšení metabolismu estrogenu vést ke snížení účinnosti s ohledem na ochranu proti úbytku kostní hmoty. Proto se nedoporučuje dlouhodobé souběžné používání induktorů jaterních enzymů s přípravkem Ryeqo.

Potenciál složek přípravku Ryeqo ovlivnit jiné léčivé přípravky

Relugolix:

Relugolix je slabým induktorem CYP3A4. Po současném podání s denními 40mg dávkami relugolixu byly hodnoty AUC a C_{max} midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4, sníženy o 18 %, respektive 26 %. Na základě klinické studie s midazolamem se však neočekávají klinicky významné účinky relugolixu na jiné substráty CYP3A4.

Relugolix je inhibitor proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) *in vitro*, a proto byla provedena studie interakcí s rosuvastatinem, substrátem BCRP a organické anionty transportujícího polypeptidu 1B1 (OATP1B1). Po současném podání s denními 40mg dávkami relugolixu byly hodnoty AUC a C_{max} rosuvastatinu sníženy o 13 %, respektive o 23 %. Účinky nejsou považovány za klinicky významné, a proto se při jejich souběžném používání nedoporučuje úprava dávky rosuvastatinu. Klinické účinky přípravku Ryeqo na jiné substráty BCRP nebyly hodnoceny a význam pro jiné substráty BCRP není znám.

Relugolix může při dávce 40 mg způsobit nasycení střevního Pgp, protože relugolix vykazuje v rozmezí dávek 10 až 120 mg vyšší farmakokinetiku, než by odpovídalo podané dávce, což by mohlo vést ke zvýšené absorpci současně podávaných léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty Pgp. Nebyly provedeny žádné klinické studie pro interakce se substráty Pgp, jako je dabigatran-etexilát nebo fexofenadin. Současné podávání s citlivými substráty Pgp se proto nedoporučuje.

Estradiol a norethisteron-acetát:

Léčivé přípravky obsahující estrogen a progestagen mohou ovlivnit metabolismus některých dalších léčivých látek. V souladu s tím se při použití přípravku Ryeqo mohou plazmatické koncentrace buď zvýšit (např. cyklosporin), nebo snížit (např. lamotrigin). Může být nezbytná úprava dávky těchto léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ryeqo inhibuje ovulaci u žen užívajících doporučenou dávku a poskytuje tak odpovídající antikoncepci. Po dobu 1 měsíce od zahájení léčby a 7 dnů poté, co došlo k vynechání dvou nebo více po sobě jdoucích dávek, se doporučuje používat nehormonální metody antikoncepce. Souběžné používání hormonální antikoncepce je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že ovulace se po vysazení přípravku Ryeqo obvykle rychle obnoví. Proto je potřeba před vysazením léčby prodiskutovat s pacientkou vhodné metody antikoncepce a ihned po vysazení léčby nasadit alternativní antikoncepční metodu (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání relugolixu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu; expozice relugolixu v raném těhotenství může zvyšovat riziko ztráty těhotenství (viz bod 5.3). Na základě farmakologických vlivů nelze vyloučit nežádoucí účinky na těhotenství.

Přípravek Ryeqo je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud žena otěhotní, má být léčba ukončena.

Zdá se, že hrozí malé nebo žádné zvýšení rizika škodlivých účinků na děti narozené ženám, které během těhotenství neúmyslně užívaly estrogenu a progestogenu jako perorální antikoncepci. Při opětovném zahájení užívání přípravku Ryeqo je nutné vzít v úvahu zvýšené riziko VTE během šestinedělí (viz bod 4.4).

Kojení

Výsledky neklinických studií naznačují, že relugolix se vylučuje do mléka laktujících potkanů (viz bod 5.3). Nejsou dostupné žádné údaje ohledně přítomnosti relugolixu nebo jeho metabolitů v lidském mléce nebo jeho účinků na kojené dítě. Byla zjištěna detekovatelná množství estrogenu a progestogenu v mateřském mléce žen, kterým byla podávána terapie estrogenem a progestogenem. Účinky na kojené novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení je kontraindikováno během užívání přípravku Ryeqo (viz bod 4.3) a 2 týdny po vysazení přípravku Ryeqo.

Fertilita

Ryeqo inhibuje ovulaci a často způsobuje amenoreu. Ovulace a menstruační krvácení se po vysazení léčby obvykle rychle obnoví (viz bod 5.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ryeqo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly návaly horka (8,3 %) a děložní krvácení (4,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 3 jsou klasifikovány podle frekvencí a tříd orgánových systémů. V každé skupině frekvencí jsou uváděny nežádoucí účinky v sestupném pořadí podle závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky

Psychiatrické poruchy	
Časté	Podrážděnost
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Dyspepsie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Alopecie Hyperhidróza Noční pocení
Méně časté	Angioedém Kopřivka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Děložní krvácení* Prsní cysta Snížené libido
Méně časté	Expulze děložního myomu

* zahrnuje menoragie a metroragie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zdravým mužům a ženám byly podávány jednotlivé dávky relugolixu až 360 mg (devítinásobek doporučené klinické dávky 40 mg) a byly obecně dobře snášeny.

Bylo hlášeno předávkování až dvojnásobkem doporučené dávky během klinického vývoje relugolixu v kombinaci s estradiolem a norethisteron-acetátem bez hlášení nežádoucích příhod. Pokud dojde k předávkování, doporučuje se podpůrná péče. Množství relugolixu, estradiolu nebo norethisteronu odstraněné hemodialýzou není známo.

Nebyly hlášeny závažné nepříznivé účinky po akutním požití velkých dávek léčivých přípravků s obsahem estrogenu malými dětmi. Předávkování estradiolem a norethisteron-acetátem může způsobit nauzeu a zvracení a u žen může dojít ke krvácení z vysazení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony hypofýzy a hypotalamu a jejich analoga, antagonisté gonadoliberinu, ATC kód: H01CC54

Mechanismus účinku

Relugolix je nepeptidový antagonist gonadoliberinu, který se váže na receptory pro gonadoliberin v přední části hypofýzy a inhibuje je. U lidí inhibice receptoru pro gonadoliberin vede k poklesu uvolňování luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) z přední části hypofýzy úměrnému dávce. Následkem toho se snižují koncentrace LH a FSH v krevním oběhu. Snižování koncentrací FSH zabraňuje růstu a vývoji folikulů, čímž se snižuje produkce estrogenu. Prevence zvýšení LH zabraňuje ovulaci a vývoji žlutého tělíska, což znemožňuje produkci progesteronu. Proto přípravek Ryeqo zajišťuje přiměřenou antikoncepci, pokud se užívá minimálně 1 měsíc (viz bod 4.2).

Estradiol je stejný jako endogenně produkováný hormon a je potentním agonistou podtypů nukleárního estrogenového receptoru (ER). Exogenně podávaný estradiol zmírňuje příznaky spojené s hypoestrogenním stavem, jako jsou například vazomotorické příznaky a úbytek kostní denzity.

Norethisteron-acetát je syntetický progestogen. Protože estrogeny podporují růst endometria, neoponované estrogeny zvyšují riziko hyperplazie endometria a rakoviny. Přidání progestogenu snižuje estrogenem indukované riziko hyperplazie endometria u žen bez hysterektomie.

Farmakodynamické účinky

Účinky na hormony hypofýzy a ovarii

Po podání relugolixu jsou pozorovány rychlé poklesy koncentrací cirkulujícího LH, FSH a estradiolu v závislosti na dávce. Téměř maximální poklesy koncentrací estradiolu jsou zaznamenány při dávce 40 mg do postmenopauzálního rozmezí. Napříč klinickými studiemi byly konzistentně udržovány průměrné koncentrace estradiolu minimálně o 10 pg/ml vyšší s přípravkem Ryeqo než u samotného relugolixu. V klinických studiích fáze 3 s přípravkem Ryeqo byly střední koncentrace před podáním estradiolu po 24 týdnech přibližně 33 pg/ml, což odpovídá koncentraci estradiolu související s časnou folikulární fází menstruačního cyklu. Hladiny progesteronu byly pomocí přípravku Ryeqo udržovány na hodnotě < 3,0 ng/ml.

Účinky na ovulační funkci

Ve studii s jednou kohortou zdravých žen před menopauzou potlačilo podávání přípravku Ryeqo jednou denně po dobu 84 dnů významně folikulární růst po celou dobu 84denní léčby (průměrná dominantní velikost folikulu přibližně 6 mm) a podle hodnocení Hooglandova-Skoubyho skóre byla ovulace potlačena u 100 % žen. Po vysazení léčby se u všech posuzovaných žen (66 z 67) obnovila ovulace do 43 dnů (průměrná doba 23,5 dnů).

Účinnost a bezpečnost po dobu 24 týdnů

Účinnost a bezpečnost přípravku Ryeqo podávaného jednou denně byly hodnoceny ve dvou opakovaných, 24týdenních, multinárodních, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientek ve věku 18–50 let se silným menstruačním krvácením spojeným s děložními myomy. U pacientek se vyžadovalo, aby měly děložní myomy potvrzeny ultrazvukem a objem ztráty krve při menstruaci (MBL) \geq 80 ml, jak bylo hodnoceno metodou alkalického hematínu.

Obě studie měly 3 léčebná ramena: Ženy byly randomizovány tak, aby dostávaly relugolix 40 mg + estradiol 1 mg a norethisteron-acetát 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) po dobu 24 týdnů, nebo placebo po dobu 24 týdnů, nebo relugolix 40 mg po dobu 12 týdnů, po nichž následoval souběžně

podávaný relugolix 40 mg s E2/NETA po dobu 12 týdnů. Střední věk žen byl 42 let a průměrný index tělesné hmotnosti byl 31,7 kg/m². Přibližně 49,4 % žen byly černošky, 44,7 % bělošky a 5,9 % bylo jiných ras.

Snížení silného menstruačního krvácení

V obou studiích bylo ve prospěch žen léčených přípravkem Ryeqo ve srovnání s placebem pozorováno statisticky významně vyšší procento reagujících pacientek, definované jako objem MBL < 80 ml a alespoň 50% snížení objemu MBL oproti výchozí hodnotě (tabulka 4). Snížení objemu MBL bylo pozorováno již při prvním hodnocení (4. týden). Výsledky pro další sekundární cílové ukazatele související s krvácením jsou uvedeny v tabulce 4. Všechny klíčové sekundární cílové ukazatele prošly alfa kontrolou.

Tabulka 4. Výsledky primárního a vybraného sekundárního hodnocení účinnosti ve studii 1 a ve studii 2

	Studie 1		Studie 2
	Ryeqo (n = 128)	Placebo (n = 127)	Ryeqo (n = 125)
Počet (%) reagujících pacientek ^{a,b}	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)
Počet pacientek (v %) s MBL < 80 ml	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)
Počet pacientek (v %) s ≥ 50 % snížením objemu MBL	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)
Počet pacientek (v %) s amenoreou ^{b,c}	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)
Počet pacientek (v %) se zlepšením hladin hemoglobinu o > 2 g/dl ^d	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)
Počet pacientek (v %), které dosáhly NRS ≤ 1 ^{b,e}	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)
Procentuální změna objemu primárního děložního myomu	12,4 (5,62)	0,3 (5,40)	17,4 (5,93)
Procentuální změna děložního objemu	12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	13,8 (3,39)

^a Reagující pacientka je definována jako žena, která za posledních 35 dnů léčby dosáhla jak objemu MBL < 80 ml, tak alespoň 50% snížení objemu MBL oproti výchozí hodnotě.

^b Hodnota p < 0,0001 je srovnání přípravku Ryeqo vs. placebo stratifikovaného podle výchozího objemu MBL (< 225 ml, ≥ 225 ml) a geografické oblasti (Severní Amerika, zbytek světa).

^c Amenorea je definována jako hlášená amenorea, špinění nebo zanedbatelné krvácení (MBL < 5 ml) s podporou dodržování eDiary při 2 po sobě jdoucích návštěvách.

^d U pacientek s výchozí hladinou hemoglobinu ≤ 10,5 g/dl

^e U pacientek se střední nebo silnou bolestí na počátku léčby

Zkratky: E2 = estradiol; MBL = ztráta krve při menstruaci; NETA = norethisteron-acetát; NRS = číselná stupnice hodnocení; UFS-QoL = symptom děložního myomu a kvalita života

Měření kostní denzity (BMD) po dobu 104 týdnů

Účinek přípravku Ryeqo na BMD byl hodnocen pomocí DXA každých 12 týdnů. Celkem 477 žen, které dokončily 24týdenní pivotní studii (studie 1 a 2), bylo zařazeno do otevřené prodloužené studie s jedním ramenem v délce 28 týdnů (studie 3), kde všechny ženy dostaly přípravek Ryeqo. Celkem 228 žen, které dokončily prodlouženou studii, se zúčastnilo dodatečné 52týdenní studie (randomizovaná vyřazovací studie), v rámci které byly znovu randomizovány pro příjem placebo nebo přípravku Ryeqo (viz tabulka 5).

Tabulka 5. Měření kostní minerální denzity (BMD) po dobu 104 týdnů

	<u><i>Ryeqo</i></u> <i>(n = 163)</i>	<u><i>Placebo</i></u> <i>(n = 164)</i>
Bederní páteř (L1–L4)		
<i>Studie 1 a 2</i>		
<i>Počáteční</i>		
n	163	164
LS mean	1,2	1,3
(95 % CI)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<i>12. týden</i>		
n	145	146
% změny LS mean^a	0,368	0,403
(95 % CI)	(0,8117; 0,0757)	(0,0811; 0,8866)
<i>24. týden</i>		
n	153	156
% změny LS mean^a	-0,229	0,241
(95 % CI)	(0,6930; 0,2358)	(0,2432; 0,7164)
<i>Studie 3</i>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>36. týden</i>		
n	154	138
% změny LS mean^a	-0,726	-0,246
(95 % CI)	(1,2329; 0,2185)	(0,7906; 0,2983)
<i>52. týden</i>		
n	132	120
% změny LS mean^a	-0,804	-0,775
(95 % CI)	(1,3578; 0,2503)	(1,3246; 0,2261)
Randomizovaná vyřazovací studie	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u>
<i>Týden 104</i>		
n	82	78
% změny LS mean^b	0,81	0,10
(95 % CI)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Zkratky: LS mean = metoda nejmenších čtverců; E2 = estradiol; NETA = norethisteron-acetát

^a % změna od výchozí hodnoty

^b % změna od 52. týdne

Ve skupině s přípravkem Ryeqo byly procentní změny hodnoty LS mean od výchozí hodnoty BMD do 36. týdne a 52. týdne v oblasti bederní páteře 0,73, respektive 0,80 %. Zatímco horní hranice 95 % CI v 52. týdnu byla pod 0, průměrná změna od výchozí hodnoty nebyla považována za klinicky významnou, protože dolní hranice zůstala vyšší než 2,2 %, prahová hodnota byla považována za klinicky významnou. Skupina s placebem, která následně dostala přípravek Ryeqo po 24 týdnech léčby placebem, vykazovala v bederní páteři podobnou procentuální změnu BMD od výchozí hodnoty. Během randomizované vyřazovací studie byla průměrná procentuální změna LS ve srovnání s hodnocením v 52. týdnu ve skupině léčené přípravkem Ryeqo 0,81 %, zatímco u pacientek, které dokončily 104 týdnů léčby přípravkem Ryeqo, byla průměrná procentuální změna LS oproti výchozí hodnotě 0,04 % (n = 32).

Měření BMD po dobu 12 týdnů u žen léčených monoterapií relugolixem

U žen léčených monoterapií relugolixem po dobu 12 týdnů se ve studiích 1 a 2 snížila hodnota BMD v bederní páteři oproti výchozím hodnotám o 2,0 %, respektive o 1,92 %. Rozdíl v procentuální změně

BMD mezi ženami léčenými přípravkem Ryeqo a monoterapií relugolixem ve 12. týdnu byl statisticky významný, což ukazuje účinnost použití relugolixu v kombinaci s E2/NETA (Ryeqo) ke zmírnění úbytku kostní hmoty.

Ke srovnání účinků přípravku Ryeqo na procentuální změnu BMD v průběhu 52týdenní léčby byla provedena observační studie neléčených žen s děložními myomy s cílem charakterizovat longitudinální BMD u premenopauzálních žen ve věku 18–50 let (studie přirozené anamnézy). Procentuální změny BMD u přípravku Ryeqo po dobu až 52týdenní léčby jsou konzistentní s těmi, které byly pozorovány v této věkově přizpůsobené skupině premenopauzálních žen s děložními myomy. Průměrné procentuální změny BMD během 52 týdnů naznačily mírný pokles BMD ve věkových skupinách od 35 let, který byl jen mírně nižší u žen, které dostaly přípravek Ryeqo, ve srovnání se ženami této věkové skupiny ve studii přirozené anamnézy.

Účinky na endometrium

Podskupina žen podstoupila na začátku a v 24. týdnu a v 52. týdnu biopsii endometria. Nebyly zjištěny žádné případy hyperplazie endometria.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ryeqo u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu leiomyomů dělohy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry relugolixu, estradiolu (E2), celkového estronu (E1) a norethisteronu (NET) po perorálním podání jedné tablety přípravku Ryeqo zdravým ženám po menopauze na lačno jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6. Farmakokinetické parametry jedné dávky relugolixu, estradiolu, celkového estronu a norethisteronu u žen po menopauze

	Relugolix	Estradiol (E2)	Nekonjugovaný estron (E1)	Norethisteron (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml nebo pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4 126 (1 650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml nebo 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)
Terminální t _{1/2} (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Zkratky: AUC_{0-∞} = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase od času 0 extrapolovaná do nekonečna; C_{max} = maximální pozorovaná koncentrace; E1 = estron; E2 = estradiol; NET = norethisteron; T_{max} = čas do maximální pozorované koncentrace; t_{1/2} = poločas

Poznámka: Tato tabulka obsahuje farmakokinetické parametry upravené podle výchozí úrovně pro estradiol a nekonjugovaný E1. Jsou uvedeny aritmetické průměry a standardní odchylky s výjimkou parametru t_{max}, kde je uveden medián a rozpětí (minimum, maximum). Parametr AUC_{0-∞} je uváděn v jednotkách ng*h/ml pro relugolix a NET a v jednotkách pg*h/ml pro nekonjugovaný E2 a nekonjugovaný E1. Parametr C_{max} je uváděn v jednotkách ng/ml pro relugolix a NET a v jednotkách pg/ml pro nekonjugovaný E2 a nekonjugovaný E1.

Farmakokinetické parametry relugolixu, estradiolu (E2), celkového estronu (E1) a norethisteronu (NET) v ustáleném stavu po podávání přípravku Ryeqo jednou denně po dobu 6 týdnů zdravým ženám po menopauze jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7. Farmakokinetické parametry více dávek relugolixu, estradiolu, celkového estronu a norethisteronu u žen před menopauzou

	Relugolix	Estradiol (E2)	Nekonjugovaný estron (E1)	Norethisteron (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml nebo pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4 450 (1 980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/ml nebo 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)
Efektivní t _{1/2} (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Zkratky: AUC₀₋₂₄ = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase během dávkového intervalu (24);

C_{max} = maximální pozorovaná koncentrace; E1 = estron; E2 = estradiol; NET = norethisteron; T_{max} = čas do maximální pozorované koncentrace.

Poznámka: jsou uvedeny aritmetické průměry a standardní odchylky s výjimkou parametru T_{max}, kde je uveden medián a rozpětí (minimum, maximum). Parametr AUC₀₋₂₄ je uváděn v jednotkách ng*h/ml pro relugolix a NET a v jednotkách pg*h/ml pro nekonjugovaný E2 a nekonjugovaný E1. Parametr C_{max} je uváděn v jednotkách ng/ml pro relugolix a NET a v jednotkách pg/ml pro nekonjugovaný E2 a nekonjugovaný E1. Efektivní poločas pro relugolix je odhadován z akumulčních poměrů na základě hodnot AUC po podání několika dávek relugolixu o síle 40 mg.

Absorpce

Absorpce relugolixu po perorálním podání je primárně zprostředkována efluxním transportérem Pgp, pro který je relugolix substrátem. Po perorálním podání je relugolix rychle absorbován a dosahuje počátečního vrcholu za 0,25 hodin po dávce s jednou nebo několika následnými absorpčními vrcholy během 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost relugolixu je 11,6 %. Po podání přípravku Ryeqo s velmi tučným, vysoce kalorickým jídlem se snížily hodnoty AUC_{0-∞} a C_{max} pro relugolix o 38 %, resp. 55 % v porovnání se stavem na lačno.

Po perorálním podání jedné dávky přípravku Ryeqo na lačno se koncentrace nekonjugovaného estradiolu mírně zvyšují společně s průměrnými koncentracemi, přičemž vrcholové koncentrace se dosahuje 8 hodin po dávce. Po podání přípravku Ryeqo po zkonsumování velmi tučného, vysoce kalorického jídla nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky jídla na expozici estradiolu nebo metabolitům estrogenu.

Po perorálním podání prochází norethisteron-acetát rychlou biotransformací ve střevě a játrech na norethisteron (NET). Po perorálním podání jedné dávky přípravku Ryeqo na lačno byly koncentrace NET prvotně kvantifikovatelné 0,5 hodin po dávce, poté se rychle zvyšovaly, když průměrné koncentrace dosahovaly vrcholových koncentrací do 1 hodiny.

Účinky potravy

Podání s potravou vedlo ke snížení parametrů AUC a C_{max} pro relugolix o 38 %, resp. 55 % oproti podání na lačno; nicméně snížení expozice relugolixu není považováno za klinicky významné. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky potravy na expozici estradiolu, metabolitům estrogenu nebo norethisteronu.

Distribuce

Relugolix je z 68 % až 71 % vázán na proteiny lidské plazmy s průměrným poměrem plné krve a plazmy 0,78. Estradiol a norethisteron cirkulující v krvi se vážou v podobném rozsahu na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG; 36 % až 37 %) a na albumin (61 %), zatímco jen přibližně 1–2 % zůstává nevázané. Zdánlivý distribuční objem (V_z) 19 x 10³ l odvozený ze studie absolutní biologické dostupnosti po intravenózním podání ukazuje, že relugolix se široce distribuuje do tkání. Distribuce exogenního a endogenního estradiolu je podobná. Estrogeny jsou rozsáhle distribuovány do těla a obecně se nacházejí ve vyšších koncentracích v cílových orgánech pohlavního hormonu.

Biotransformace

Studie *in vitro* ukazují, že primárními enzymy CYP přispívajícími k celkovému jaternímu oxidačnímu metabolismu relugolixu byly CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) s oxidačními metabolity, metabolit-A a metabolit-B zformované enzymem CYP3A4/5, resp. CYP2C8.

Metabolismus exogenního a endogenního estradiolu je podobný. K metabolismu estradiolu dochází zejména v játrech a ve střevě, ale i v cílových orgánech a tento proces zahrnuje zformování méně aktivních nebo neaktivních metabolitů, včetně estronu, katecholestrogenů a několika sulfátů a glukuronidů estrogenu. Estrogeny se vylučují do žluči, hydrolyzované a reabsorbované (enterohepatální oběh), a eliminují se zejména močí v biologicky neaktivní formě. Oxidace estronu a estradiolu zahrnuje enzymy cytochromu P450, zejména CYP1A2, CYP1A2 (extra hepatální), CYP3A4, CYP3A5 a dále CYP1B1 a CYP2C9.

Nejdůležitějšími metabolity norethisteronu jsou izomery 5alfa-dihydro-norethisteron a tetrahydronorethisteron, které se vylučují zejména močí jako sulfátové nebo glukuronidové konjugáty.

Eliminace

Po absorpci je přibližně 20 % relugolixu eliminováno jako nezměněná aktivní látka močí a 80 % je eliminováno metabolismem několika méně významnými metabolickými cestami a/nebo biliární sekrecí nezměněné aktivní látky. Přibližně 38 % podané dávky se vylučuje ve formě metabolitů (jiných než metabolitC) ve stolici a močí. Metabolit-C, který je vytvářen střevní mikroflórou, je primárním metabolitem ve stolici (51 %) a více odráží neabsorbovanou aktivní látku.

Průměrný poločas eliminace terminální fáze ($t_{1/2}$) relugolixu, estradiolu a norethisteronu po podání jedné dávky tablety Ryeqo je v 61,5 hodin, 16,6 hodin a 10,9 hodin v uvedeném pořadí. Ustáleného stavu relugolixu je dosaženo po 12 až 13 dnech podávání jednou denně. Míra akumulace relugolixu při podávání jednou denně je přibližně dvojnásobek, přičemž odráží efektivní poločas přibližně 25 hodin a podporuje podávání relugolixu jednou denně.

Akumulace E2 a NET při podávání jednou denně jsou hlášeny na úrovni 33 % až 47 %, ačkoli při současném podávání s relugolixem, což je slabý induktor střevního (pre-systemického) metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP3A, se očekává podobná nebo o něco nižší akumulace E2.

Linearita/nelinearita

Relugolix je spojován s více než proporcionálním zvýšením expozice s ohledem na dávku v rozmezí dávek od 1 do 80 mg, což je nejvýraznější při dávkách vyšších než 20 mg; a předpokládá se, že souvisí se saturací intestinálního Pgp, což vede ke zvýšení perorální biologické dostupnosti. Farmakokinetika relugolixu po podání 40 mg relugolixu jednou denně je časově nezávislá.

Zvláštní skupiny pacientek

Farmakokinetické parametry jedné dávky se nelišily pro japonské a kavkazské zdravé subjekty, což ukazuje, že se ve farmakokinetice relugolixu neprojevuje citlivost dle etnické příslušnosti. Analýza PK populace ukazuje, že nejsou žádné klinicky významné rozdíly v expozici relugolixu na základě věku, rasy nebo etnické příslušnosti, tělesné hmotnosti nebo BMI. Protože estradiol i norethisteron-acetát jsou dobře známými složkami kombinovaných hormonálních přípravků, nebyly prováděny žádné studie na zvláštních skupinách pacientek.

Porucha funkce ledvin

Po podání jedné 40mg dávky relugolixu pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin se expoziční hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} relugolixu zvýšily v porovnání se zdravými kontrolními subjekty s normální funkcí ledvin 1,5x a 1,1x. Po podání jedné 40mg dávky relugolixu pacientkám se středně těžkou poruchou funkce ledvin se expoziční hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} relugolixu zvýšily v porovnání se

zdravými kontrolními subjekty s normální funkcí ledvin 1,5x. Lehká porucha funkce ledvin nebyla výraznou společnou proměnnou pro kterýkoli z farmakokinetických parametrů relugolixu ve farmakokinetickém modelu populace. Ačkoli je potřeba dávat pozor při léčbě pacientek se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4), nejsou požadovány žádné úpravy dávky přípravku Ryeqo u pacientek s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Vliv onemocnění ledvin v konečném stadiu s hemodialýzou nebo bez ní na farmakokinetiku estradiolu, norethisteronu a relugolixu, složek přípravku Ryeqo, u žen po menopauze nebyl posuzován. Množství relugolixu, estradiolu nebo norethisteronu odstraněné hemodialýzou není známo.

Porucha funkce jater

Přípravek Ryeqo se nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2) nejsou požadovány žádné úpravy dávky přípravku Ryeqo. Po podání jedné 40mg dávky relugolixu pacientkám s lehkou poruchou funkce jater se parametry $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} relugolixu snížily v porovnání se zdravými kontrolními subjekty s normální funkcí jater o 31 %, resp. 24 %. Po podání jedné 40mg dávky relugolixu pacientkám se středně těžkou poruchou funkce jater se v porovnání se zdravými kontrolními subjekty s normální funkcí jater parametr $AUC_{0-\infty}$ relugolixu snížil o 5 % a C_{max} zvýšil 1,2x.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly prováděly neklinické studie pro relugolix v kombinaci s estradiolem a norethisteron-acetátem. Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita a vývoj

U březích samic králíků, kterým byly perorálně podávány dávky relugolixu během období organogeneze, bylo při expozici hladinám (AUC) srovnatelným s hladinami dosahovanými při doporučené dávce pro člověka 40 mg/den pozorováno spontánní zmetání a celková ztráta vrhu. Nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj u potkanů. Relugolix však u těchto druhů neinteraguje výrazně s receptory pro gonadoliberin (GnRH).

U experimentálních zvířat estradiol nebo estradiol-valerát vykazoval letální účinky na embryo při relativně nižších dávkách; byly pozorovány malformace urogenitálního traktu a feminizace mužských plodů.

Norethisteron, jako jiné progestogeny, způsoboval virilizaci ženských plodů u potkanů a opic. Při vysokých dávkách norethisteronu byly pozorovány letální účinky na embryo.

Laktace

U laktujících potkanů, kterým byla 14. den po porodu podána jedna perorální dávka 30 mg/kg radioaktivně značeného relugolixu, byl přítomen relugolix a/nebo jeho metabolity v mléce v koncentracích až 10x vyšších než v plazmě 2 hodiny po dávce s poklesem na nízké hladiny 48 hodin po dávce. Většina radioaktivity v mléce byla způsobena nezměněným relugolixem.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie posouzení rizika pro životní prostředí ukázaly, že relugolix může být nebezpečný pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Mannitol (E421)
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hyprolosa (E463)
Magnesium-stearát (E572)
Hypromelosa 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin (E1518)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety přípravku Ryeqo jsou baleny v lahvičkách z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s vysoušedlem a uzavřeny indukčně těsnícím polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem. Každá lahvička obsahuje 28 tablet.

Velikosti balení:

Jedna lahvička (28 tablet)
Tři lahvičky (84 tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1565/001
EU/1/21/1565/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. července 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg potahované tablety
relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje relugolixum 40 mg, estradiolum 1 mg (ve formě estradiolum hemihydricum) a norethisteroni acetat 0,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát laktosy. Viz příbalová informace pro další informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
3×28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1565/001
EU/1/21/1565/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ryeqo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg potahované tablety
relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

28 tablet

6. JINÉ

Obsahuje také monohydrát laktosy. Viz příbalová informace pro další informace.

Nepolykejte vysoušedlo.

Gedeon Richter Plc.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatelku

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg potahované tablety relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ryeqo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ryeqo užívat
3. Jak se přípravek Ryeqo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ryeqo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ryeqo a k čemu se používá

Přípravek Ryeqo obsahuje léčivé látky relugolix, estradiol a norethisteron-acetát. Používá se k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních fibroidů (obecně známých jako myomy), což jsou nezhoubné nádory dělohy. Přípravek Ryeqo se používá u dospělých žen (starších 18 let) před dosažením menopauzy.

U některých žen mohou děložní myomy způsobovat silné menstruační krvácení („měsíčky“) a pánevní bolest (bolest v podbříšku). Přípravek se používá k léčbě myomů, aby se zastavilo nebo omezilo krvácení a omezila bolest a nepříjemné pocity v oblasti pánve spojené s děložními myomy.

Tento léčivý přípravek obsahuje relugolix, který blokuje v mozku určité receptory, což snižuje produkci hormonů, které stimulují vaječníky k výrobě estradiolu a progesteronu. Při zablokování se snižují hladiny estrogenu a progesteronu cirkulující v těle. Tento léčivý přípravek také obsahuje dva typy ženských hormonů: estradiol, který patří do skupiny léčiv nazývaných estrogeny, a norethisteron, který patří do skupiny léčiv nazývaných progestogeny. Přidání těchto hormonů do přípravku Ryeqo udržuje hormonální stav podobný stavu na začátku menstruačního cyklu a ulevuje tedy od příznaků, ale zároveň napomáhá tomu, aby pevnost Vašich kostí zůstala nezměněna.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ryeqo užívat

Neužívejte přípravek Ryeqo

Neužívejte přípravek Ryeqo, jestliže se na Vás vztahuje kterýkoli z níže uvedených stavů.

Pokud máte kterýkoli z níže uvedených stavů, musíte to sdělit svému lékaři:

- jestliže jste **alergická** na relugolix, estradiol, norethisteron-acetát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte nebo jste měla **krvní sraženinu v cévě** v nohách (hluboká žilní trombóza), plicích (plicní embolie), srdci (srdeční infarkt), mozku (mrtvice) nebo v jakýchkoli jiných částech těla

- jestliže jste dříve prodělala onemocnění způsobené krevními sraženinami v tepnách, např. srdeční **infarkt**, **mozková mrtvice** nebo **angina pectoris**
- jestliže trpíte **poruchou srážlivosti krve** (např. nedostatek proteinu C, nedostatek proteinu S, nedostatek antitrombinu-III nebo faktor V Leiden)
- jestliže trpíte **osteoporózou**
- jestliže trpíte **bolestmi hlavy** s fokálními neurologickými příznaky, jako je obrna nebo ztráta kontroly nad svaly, anebo **migrénami** s poruchami zraku
- jestliže máte typ **rakoviny**, který se může zhoršit působením ženských pohlavních hormonů, jako je **rakovina prsu nebo pohlavních orgánů**
- jestliže máte nebo jste někdy měla **nádor jater**
- jestliže máte nebo jste někdy měla **onemocnění jater** a Vaše **testy jaterních funkcí** se nevrátily na normální hodnoty
- jestliže jste **těhotná** nebo pokud se domníváte, že **můžete být těhotná** nebo pokud **kojíte**
- jestliže trpíte jakýmkoli **krvácením z pochvy** neznámého původu
- jestliže užíváte **hormonální antikoncepci** (například antikoncepční pilulky) a nechcete jejich užívání přerušit

Pokud se některý z výše uvedených stavů objeví během užívání přípravku Ryeqo poprvé, okamžitě přestaňte přípravek užívat a poraďte se se svým lékařem.

Pokud si nejste jistá některým z výše uvedených bodů, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Ryeqo užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ryeqo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Máte vědět, že u většiny žen došlo během léčby a několik týdnů po ní ke snížení menstruačního krvácení (měsíčky).

Lékař s Vámi probere Vaši osobní a rodinnou anamnézu. Lékař také musí zkontrolovat Váš krevní tlak a ujistit se, že nejste těhotná. Také možná budete muset podstoupit fyzikální vyšetření a další kontroly, jako je vyšetření prsů a snímek pro zjištění, jak silné jsou Vaše kosti, které budou provedeny dle Vašich zdravotních potřeb a/nebo obav.

Přestaňte užívat přípravek Ryeqo a neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte:

- jakýkoli stav uvedený v části „Neužívejte přípravek Ryeqo“.
- jestliže zaznamenáte známky **onemocnění jater**:
 - zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka).
 - pocit na zvracení nebo zvracení, horečka, těžká únava.
 - tmavá moč, svědění nebo bolest v horní části břicha.
- vysoký nárůst **krevního tlaku** (příznaky mohou být bolest hlavy, únava, závratě).
- první **migrénu** nebo neobvykle silné **bolesti hlavy** vyskytující se častěji než dříve.
- jestliže zjistíte možné známky **krevní sraženiny**, může to znamenat, že máte sraženinu v noze (tj. hluboká žilní trombóza), nebo v plicích (tj. plicní embolie), srdeční infarkt nebo mozkovou mrtvici. Popis příznaků těchto vážných stavů naleznete v části „Ryeqo a riziko krevních sraženin“.
- jestliže **otěhotníte**.

Informujte svého lékaře, pokud se Vás týká některý z následujících stavů:

- jestliže máte jeden nebo několik **rizikových faktorů rozvoje krevní sraženiny** uvedených níže.
- jestliže máte **vysoký krevní tlak**.
- jestliže trpíte **osteoporózou**.
- jestliže trpíte **migrénami**.
- jestliže se domníváte, že můžete být **těhotná**. Léčba s přípravkem Ryeqo obvykle vede k výraznému snížení nebo může úplně zastavit menstruační krvácení (měsíčky), což může ztížit rozpoznání těhotenství.

- jestliže trpíte nebo jste v minulosti trpěla **depresí**.
- jestliže máte **onemocnění ledvin**.

Ryego a riziko krevních sraženin

Užívání jiných léčivých přípravků obsahujících estrogen a progestogen zvyšuje riziko rozvoje krevních sraženin. Riziko krevních sraženin s přípravkem Ryego nebylo stanoveno. Přípravek Ryego snižuje hladinu estrogenu na úroveň podobnou hladině na začátku normálního menstruačního cyklu.

Faktory, které mohou zvyšovat riziko krevní sraženiny v žíle a/nebo tepně:

- zvyšující se **věk** (zvláště věk nad 35 let)
- pokud máte nadváhu (index tělesné hmotnosti > **30 kg/m²**)
- pokud jste prodělala **vážnou operaci** nebo **máte delší dobu sníženou pohyblivost** (např. máte nohu v sádře)
- pokud jste **nedávno porodila**
- pokud měl někdo z Vašich přímých příbuzných **krevní sraženinu v noze, plicích nebo jiném orgánu, srdeční infarkt** nebo **mozkovou mrtvici v mladém věku** (např. před dovršením 50 let)
- pokud **kouříte**
- pokud máte problém se srdcem (**onemocnění chlopní**, poruchu rytmu označenou jako **fibrilace síní**)
- pokud máte **cukrovku**
- pokud trpíte určitým zdravotním stavem, jako je **systémový lupus erytematodes (SLE – onemocnění ovlivňující Vaši přirozenou obranyschopnost)**, **srpkovitá anemie** (dědičné onemocnění červených krvinek), **Crohnova nemoc** nebo **ulcerózní kolitida** (chronická zánětlivá onemocnění střev), nebo **rakovina**.

Čím více faktorů máte, tím více se zvyšuje riziko rozvoje krevní sraženiny.

Příznaky krevní sraženiny se odvíjejí od místa jejího výskytu.

*Příznaky krevní sraženiny v noze (**hluboká žilní trombóza; DVT**)*

Mezi příznaky krevní sraženiny v noze známé jako hluboká žilní trombóza (DVT) patří:

- otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly na noze.
- bolest nebo citlivost v noze, která se zhoršuje při stání nebo při chůzi.
- zvýšená teplota postižené nohy; zarudnutí nebo změna barvy kůže.

*Příznaky krevní sraženiny v plicích (**plicní embolie; PE**)*

Mezi příznaky krevní sraženiny v plicích známé jako plicní embolie (PE) patří:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání.
- náhlý kašel, který může být spojený s ostrou bolestí na hrudi.
- vykašlávání krve.
- silná závrať nebo točení hlavy.
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

*Příznaky **srdečního infarktu***

Příznaky infarktu, známého také jako infarkt myokardu, mohou být krátkodobé a patří mezi ně:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí.
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku.
- pocit plnosti, porucha trávení nebo dušení.
- pocení, pocit na zvracení, zvracení nebo závratě.
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost.
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

*Příznaky **mozkové mrtvice***

Mezi příznaky mrtvice patří:

- náhlá necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla.

- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztráta rovnováhy nebo koordinace.
- náhlá zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním.
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích.
- náhlá, závažná nebo prodloužená bolest hlavy neznámé příčiny.
- ztráta vědomí nebo mdloba s nebo bez záchvatu.

Chirurgický výkon

Pokud jdete na operaci, řekněte chirurgovi, že užíváte přípravek Ryeqo.

Nádory jater nebo onemocnění jater

Ve vzácných případech byly u žen užívajících estrogeny a progestogeny hlášeny nádory jater nebo onemocnění jater. Pokud pocítujete příznaky žloutenky, požádejte o radu svého lékaře.

Porucha funkce ledvin

Pokud zaznamenáte jakékoli snížení tvorby moči nebo zaznamenáte zadržování tekutin způsobující otoky nohou, kotníků nebo chodidel, požádejte o radu svého lékaře.

Změna v menstruačním cyklu (měsíčky)

Léčba přípravkem Ryeqo obvykle vede k výraznému snížení nebo může úplně zastavit menstruační krvácení (měsíčky) během prvních 30 dnů léčby. Pokud ale bude stále pokračovat silné krvácení, řekněte to svému lékaři.

Deprese

Pokud pocítujete změny nálad nebo příznaky deprese, požádejte o radu svého lékaře.

Zvýšený krevní tlak

Ve vzácných případech může léčba přípravkem Ryeqo vést k mírnému zvýšení krevního tlaku. Pokud pocítujete příznaky zvýšeného krevního tlaku, požádejte o radu svého lékaře.

Vypuzení a vyhřeznutí děložního myomu

Děložní myomy se mohou vytvořit kdekoliv ve svalové stěně dělohy, včetně submukózy, což je tenká vrstva tkáně pod sliznicí dělohy. U některých žen může děložní myom vyčnívat nebo proklouznout děložním čípkem do pochvy a způsobit výrazné zhoršení děložního krvácení nebo bolesti. Pokud zaznamenáte během léčby přípravkem Ryeqo po zlepšení příznaků opětovné silné děložní krvácení, požádejte o radu svého lékaře.

Onemocnění žlučníku

Některé ženy užívající hormony estrogen a progestogen včetně přípravku Ryeqo hlásily onemocnění žlučníku (žlučové kameny nebo zánět žlučníku). Pokud pocítíte neobvykle silnou bolest pod hrudníkem nebo v horní části břicha, požádejte o radu svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Ryeqo nemají užívat děti mladší 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Ryeqo nebyly v této věkové skupině stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek Ryeqo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte některý z níže uvedených léků, poradte se se svým lékařem, protože tyto léky mohou ovlivnit přípravek Ryeqo nebo mohou být ovlivněny přípravkem Ryeqo:

- Některé léky používané k léčbě **epilepsie** (např. karbamazepin, topiramát, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamát).
- Některé léky používané k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency/syndromu získané imunodeficiency (**HIV/AIDS**) (např. ritonavir, efavirenz).
- Některé léky používané k léčbě infekce **virem hepatitidy C (HCV)** (např. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, glekaprevir).

- Některé léky používané k léčbě **plísňových infekcí** (např. ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, griseofulvin).
- Některé léky používané k léčbě **bakteriálních infekcí** (např. rifampicin, rifabutin, klarithromycin, erythromycin, gentamicin, tetracyklin, griseofulvin).
- Některé léky používané k léčbě **vysokého krevního tlaku** v plicích (např. bosentan).
- Některé léky používané k léčbě **vysokého krevního tlaku** (např. diltiazem, karvedilol, verapamil).
- Některé léky používané k léčbě **nepravidelného srdečního rytmu** (např. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidin, verapamil).
- Některé léky používané k léčbě **anginy pectoris** (např. ranolazin, karvedilol, verapamil).
- Některé léky k prevenci odmítnutí orgánu **po transplantaci** (např. cyklosporin).
- Rostlinné přípravky obsahující **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*).

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Ryeqo, pokud jste těhotná nebo kojíte. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Když otěhotníte, přestaňte přípravek Ryeqo užívat a obraťte se na svého lékaře.

Ryeqo zastavuje ovulaci a není proto pravděpodobné, že byste otěhotněla, pokud užíváte přípravek Ryeqo podle doporučení. Ovulace a menstruační krvácení se po vysazení přípravku Ryeqo rychle obnoví a je třeba ihned po vysazení léčby nasadit alternativní antikoncepční metodu.

V závislosti na tom, ve které fázi cyklu začnete přípravek Ryeqo užívat, může trvat, než Ryeqo dosáhne úplného potlačení ovulace. Proto se má v prvním měsíci po zahájení užívání přípravku Ryeqo používat nehormonální antikoncepce (např. kondomy).

Jestliže jste zapomněla užít dávku 2 nebo více po sobě jdoucích dnů, máte používat nehormonální antikoncepci (např. kondomy) po dobu dalších 7 dnů léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ryeqo nemá žádný známý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Laboratorní vyšetření

Pokud potřebujete rozbor krve nebo moči, řekněte svému lékaři, že užíváte přípravek Ryeqo, protože tento léčivý přípravek může ovlivnit výsledky některých testů.

Ryeqo obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Ryeqo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta denně.

Tableta se musí užívat perorálně (ústí) každý den přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla, s malým množstvím tekutiny.

S ohledem na menstruační cyklus se doporučuje začít užívat přípravek Ryeqo během prvních 5 dnů od začátku krvácení. Pokud začnete v jiném časovém okamžiku menstruačního cyklu, můžete zpočátku zaznamenat nepravidelné nebo silnější krvácení.

Jestliže jste užila více přípravku Ryeqo, než jste měla

Nebyly hlášeny žádné závažné škodlivé účinky po užití několika dávek tohoto léčivého přípravku najednou. Velké dávky estrogenu mohou způsobit pocit na zvracení, zvracení a poševní krvácení. Jestliže jste užila příliš mnoho tablet přípravku Ryeqo, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste zapoměla užít přípravek Ryeqo

Pokud zapomenete užít dávku, užijte ji hned, jakmile se vzpomenete, a další den se vraťte k obvyklému užívání. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradila vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Ryeqo

Pokud chcete přestat užívat přípravek Ryeqo, poraďte se nejprve se svým lékařem. Lékař Vám vysvětlí účinky vysazení léčby a prodiskutuje s Vámi jiné možnosti.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví některé z následujících známek a příznaků alergické reakce:

- otok rtů, obličeje nebo hrdla.

Pro přípravek Ryeqo byly hlášeny následující nežádoucí účinky. Jsou seřazeny podle frekvence jejich výskytu.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 z 10 osob):

- návaly horka,
- příliš silné, nepravidelné nebo delší krvácení z dělohy (děložní krvácení),
- vypadávání vlasů,
- snížený zájem o sex,
- podrážděnost,
- zvýšené pocení,
- bulka v prsní tkáni (prsní cysta),
- zažívací potíže,
- noční pocení.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 ze 100 osob):

- vypuzení děložního myomu (myom částečně nebo úplně vystoupí přes pochvu, obvykle je to doprovázeno zvýšeným krvácením z pochvy),
- kopřivka,
- angioedém (rychlý otok sliznic nebo kůže, který může postihnout obličej, ústa, jazyk, břicho nebo horní a dolní končetiny).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ryeqo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici i lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ryeqo obsahuje

- Léčivými látkami jsou relugolixum, estradiolum a norethisteroni acetat. Jedna potahovaná tableta obsahuje relugolixum 40 mg, estradiolum 1 mg a norethisteroni acetat 0,5 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, mannitol (E421), sodná sůl karboxymethylškrobu, Hyprolosa (E463), magnesium-stearát (E572), hypromelosa 2910 (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin (E1518), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Ryeqo vypadá a co obsahuje toto balení

Ryeqo je světle žlutá až žlutá potahovaná, kulatá tableta o velikosti 8 mm na jedné straně označená „415“, druhá strana bez označení. Dodává se v lahvičkách obsahujících 28 potahovaných tablet. Každá lahvička také obsahuje vysoušedlo a je uzavřena indukčně těsnícím dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikosti balení:

Jedna lahvička (28 tablet)

Tři lahvičky (84 tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

Výrobce (propouštěcí místo)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kombinaci léčivých látek relugolix/estradiol/norethisteron-acetát byly přijaty výborem CHMP tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům o kopřivce a angioedému z klinických studií a spontánních hlášení, včetně některých případů s těsnou časovou souvislostí, pozitivní de-challenge a/nebo re-challenge a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi kombinací léčivých látek relugolix/estradiol/norethisteron-acetát a reakcemi kopřivkou a angioedémem za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících kombinaci relugolix/estradiol/norethisteron-acetát mají být odpovídajícím způsobem změněny. Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kombinace léčivých látek relugolix/estradiol/norethisteron-acetát zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kombinaci relugolix/estradiol/norethisteron-acetát je nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje, aby byla provedena změna v registraci (registracích).