

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg relugolixot, 1 mg ösztradiolt (hemihidrát formájában) és 0,5 mg noretiszteron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

Körülbelül 80 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Világossárga vagy sárga, 8 mm átmérőjű kerek filmtabletta, egyik oldalán „415” jelzéssel, a másik oldalán jelzés nélkül.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ryeqo a méhmiómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek kezelésére javallott reproduktív korban lévő felnőtt nők esetén.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Naponta egyszer, egy Ryeqo tablettát kell bevenni, lehetőleg azonos időpontban, étkezéstől függetlenül. A tablettát szükséges mennyiségű folyadékkal kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akinél a csontritkulás vagy csontvesztés kockázati tényezői fennállnak, javasolt, hogy a Ryeqo-kezelés megkezdése előtt végezzenek kettős energiájú röntgen-abszorpciometria (dual X-ray absorptiometry [DXA]) vizsgálatot (lásd 4.4 pont).

A kezelés megkezdésekor az első tablettát a menstruációs vérzés kezdetétől számított 5 napon belül kell bevenni. Amennyiben a kezelés megkezdésére a menstruációs ciklus egy másik napján kerül sor, kezdetben szabálytalan és/vagy erős vérzés jelentkezik.

A Ryeqo-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhességet.

A Ryeqo megszakítás nélkül szedhető. Megfontolandó az abbahagyása, ha a beteg menopauzába lép, mivel a méhmiómákról ismert, hogy a menopauza kezdetén csökkennek. Egy éves kezelés után DXA-vizsgálat elvégzése javasolt (lásd 4.4 pont).

A Ryeqo fogamzásgátló tulajdonságai

A kezelés megkezdése előtt minden hormonális fogamzásgátlást le kell állítani, mivel a hormonális fogamzásgátlók egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A kezelés megkezdése után legalább egy hónapon keresztül hormonmentes fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni.

A legalább egy hónapos Ryeqo-kezelés az ajánlott dózisban alkalmazó nőknél gátolja az ovulációt, így megfelelő fogamzásgátló hatással rendelkezik.

A fogamzóképes korban lévő nőknek fel kell hívni a figyelmét, hogy az ovuláció a kezelés megszakítása után rövid időn belül visszatér. Emiatt a kezelés megszakítása előtt a beteggel meg kell beszélni, milyen fogamzásgátló módszerek a legmegfelelőbbek a számára, és a kezelés abbahagyása után az alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazását azonnal el kell kezdeni (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adagok

Ha egy adag kimarad, a nő minél előbb vegye be a kimaradt tablettát, majd a következő napon a szokásos időben kell folytatni a tabletták szedését.

Ha 2 vagy annál több egymást követő napon kimarad az adag, akkor a kezelés következő 7 napja során hormonmentes fogamzásgátló módszer alkalmazása szükséges (lásd 4.6 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Ebben a javallatban a Ryeqo alkalmazása nem releváns időseknél.

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodás esetén nem szükséges a Ryeqo dózisának módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén nem szükséges a Ryeqo dózisának módosítása (lásd 5.2 pont). A Ryeqo ellenjavallt súlyos májbetegségben szenvedő nőknél, ha a májfunkciós értékek még nem normalizálódtak (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Ryeqo-nak 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél a „méhmiómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek kezelése reproduktív korban lévő felnőtt nőknél” javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.

A Ryeqo tabletták étkezéstől függetlenül bevehetők. A tablettát szükséges mennyiségű folyadékkal kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Korábbi vagy jelenlegi vénás tromboemboliás betegség (pl. mélyvénás trombózis (MVT) tüdőembólia (TE)).
- Korábbi vagy jelenlegi artériás tromboemboliás szív- és érrendszeri betegség (pl. miokardiális infarktus, agyi érrendszeri történés, ischaemiás szívbetegség).
- Ismert trombofiliás rendellenességek (pl. protein C-hiány, protein S-hiány vagy antitrombin-hiány, illetve aktivált protein C (APC)-rezisztencia, ideértve az V. véralvadási faktor Leiden-mutációját is (lásd 4.4 pont)).
- Ismert csontritkulás.
- Fejfájás fokális neurológiai tünetekkel vagy aurával járó migrénes fejfájás (lásd 4.4 pont).
- Nemi szteroidok által befolyásolt, ismert vagy gyanított rosszindulatú daganatok (pl. nemi szervek vagy emlők daganata).
- Jelenlegi vagy kórelőzményben szereplő májdaganatok (jóindulatú vagy rosszindulatú) (lásd 4.4 pont).
- Súlyos jelenlegi vagy korábbi májbetegség mindaddig, amíg a májfunkciós értékek nem normalizálódnak.
- Terhesség vagy feltételezett terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Ismeretlen etiológiájú genitális vérzés.
- Hormonális fogamzásgátlók egyidejű alkalmazása.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Ryeqo-t csak körültekintő diagnózis után szabad felírni.

Orvosi vizsgálat/konzultáció

A Ryeqo alkalmazásának megkezdése vagy újratekzdése előtt fel kell venni a teljes anamnézist (a családi anamnézist is). Meg kell mérni a vérnyomást, és fizikális vizsgálatot kell végezni az ellenjavallatok (lásd 4.3 pont) és az alkalmazással kapcsolatos figyelmeztetések (lásd 4.4 pont) figyelembevételével. A kezelés során időszakos ellenőrzéseket kell végezni a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően.

A Ryeqo alkalmazásának megkezdése előtt minden hormonális fogamzásgátlást le kell állítani (lásd 4.3 pont). A kezelés megkezdése után legalább egy hónapon keresztül hormonmentes fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni. A Ryeqo alkalmazása vagy újratekzdése előtt ki kell zárni a terhességet.

A tromboemboliás betegségek kockázata

Ösztrogént és progesztozgent tartalmazó gyógyszerek alkalmazása fokozza az artériás vagy vénás tromboembólia (ATE/VTE) kialakulásának kockázatát az ilyen gyógyszert nem használókhöz képest.

A Ryeqo-kezelés esetében az ATE/VTE kockázatát még nem állapították meg. A Ryeqo alacsonyabb ösztrogén- és progesztozgen-dózsist tartalmaz, mint a kombinált hormonális fogamzásgátlókban alkalmazott dózisok, és relugolixszal, egy gonadotropin-felszabadító hormonreceptor-antagonistával (GnRH) kombinálva kerül forgalomba, amely elnyomja a petefészek ösztrogén- és a progeszteron-termelését. A Ryeqo-kezelés alatt az ösztadiol szintje a menstruációs ciklus korai, follikuláris fázisában megfigyelt tartományban található (lásd 5.1 pont).

Ha ATE/VTE jelentkezik, a kezelést azonnal le kell állítani. A Ryeqo ellenjavallt olyan nőknél, akiknél a múltban vagy jelenleg vénás vagy artériás tromboemboliás betegség áll fenn (lásd 4.3 pont).

A vénás tromboembólia (VTE) kockázati tényezői

Az ösztrogént és a progesztogént tartalmazó gyógyszerekkel kezelt nőknél a vénás tromboemboliás szövődmények kockázata jelentősen megnőhet olyan esetekben, amikor további kockázati tényezők állnak fenn, különösen akkor, ha több kockázati tényező is jelen van (lásd az alábbi 1. táblázatot).

1. táblázat: A VTE kockázati tényezői

Kockázati tényező	Megjegyzés
Elhízás (testtömegindex [BMI] nagyobb mint 30 kg/m ²).	A kockázat a BMI emelkedésével jelentősen nő.
Hosszú ideig tartó immobilizáció, nagy műtéti beavatkozás vagy jelentős trauma.	Ilyen helyzetekben javasolt a tabletta alkalmazásának felfüggesztése (elektív műtétet megelőzően legalább 4 héttel), és az alkalmazást csak a teljes mobilizációt követő két hét elteltével javasolt folytatni.
Pozitív családi kórtörténet (testvérnél vagy szülőnél valaha előforduló vénás thromboembolia, különösen akkor, ha ez viszonylag korai életkorban pl. 50 éves kor előtt jelentkezett).	Ha öröklődő hajlam gyanúja merül fel, a gyógyszer alkalmazása előtt szakorvos tanácsát kell kérni.
A VTE-vel összefüggő más egészségi probléma.	Rák, szisztémás lupus erythematosus, haemolyticus uraemiás szindróma, krónikus gyulladásgátló bélbetegség (Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa) és sárgasárgaságos anaemia.
Magasabb életkor.	Különösen 35 év felett.

Figyelembe kell venni a thromboembolia kialakulásának fokozott kockázatát a terhességben és különösképpen a gyermekágy 6 hetes időszakában (a „Terhességgel és szoptatással” kapcsolatos információkért lásd a 4.6 pontot).

A VTE (mélyvénás trombózis és tüdőembólia) tünetei

Tünetek jelentkezése esetén javasolni kell, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, és tájékoztassa a kezelésében részt vevő egészségügyi szakembert arról, hogy Ryeqo-t szed.

A mélyvénás thrombosis (MVT) tünetei közé tartozhatnak:

- egyoldali vagy valamely lábszárvéna mentén tapasztalható lábszár- és/vagy lábduzzanat;
- a lábszár fájdalma vagy érzékenysége, amit lehet, hogy csak állás vagy járás közben észlel a beteg;
- az érintett lábszár fokozott melegsége; a lábszár bőrének vörössége vagy elszíneződése.

A tüdőembólia (TE) tünetei közé tartozhatnak:

- hirtelen fellépő, megmagyarázhatatlan légszomj vagy szapora légzés;
- hirtelen fellépő köhögés, amihez vércöppés társulhat;
- éles mellkasi fájdalom;
- súlyos szédülékenység vagy szédülés;
- szapora vagy rendszertelen szívverés.

E tünetek némelyike (pl. „légszomj”, „köhögés”) nem specifikusak, és összekeverhetők gyakoribb vagy kevésbé súlyos események tüneteivel (pl. légúti fertőzés).

Az artériás tromboembólia (ATE) kockázati tényezői

Epidemiológiai vizsgálatok összefüggésbe hozták az ösztrogén/progesztogén készítmények alkalmazását az artériás tromboembólia (miokardiális infarktus) vagy a cerebrovasculáris események (pl. átmeneti ischémiás attack (TIA), sztrók) fokozott kockázatával. Az artériás tromboemboliás események akár halálos kimenetelűek is lehetnek.

Az ösztrogént és a progesztogént tartalmazó gyógyszereket használó nőknél az artériás tromboemboliás szövődmények kockázata jelentősen megnőhet olyan esetekben, amikor további

kockázati tényezők állnak fenn, különösen akkor, ha több kockázati tényező is jelen van (lásd az alábbi 2. táblázatot).

2. táblázat: Az ATE kockázati tényezői

Kockázati tényező	Megjegyzés
Előrehaladott életkor.	Különösen 35 éves kor felett.
Dohányzás.	Amennyiben ezt a gyógyszert szedik, a nőknek azt kell tanácsolni, hogy hagyják abba a dohányzást.
Hypertonia.	
Elhízás (testtömegindex [BMI] nagyobb mint 30 kg/m ²)	A kockázat a BMI emelkedésével jelentősen emelkedik.
Pozitív családi kórtörténet (testvérnél vagy szülőnél valaha előforduló artériás thromboembolia, különösen akkor, ha ez viszonylag korai életkorban pl. 50 éves kor előtt jelentkezett).	Ha öröklődő hajlam gyanúja merül fel, a gyógyszer alkalmazása előtt specialista szakorvos tanácsát kell kérni.
Migrén.	Amennyiben a gyógyszer alkalmazása során a migrén gyakorisága és súlyossága fokozódik (ami a cerebrovascularis esemény előjelezője lehet), ez indokolhatja a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását.
Nemkívánatos vascularis eseményekkel járó más egészségi probléma.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinaemia, szívbillentyű-betegség és pitvarfibrilláció, dyslipoproteinaemia és szisztémás lupus erythematosus.

Az ATE tünetei

Tünetek megjelentkezésekor a nőknek azt kell javasolni, hogy sürgősen forduljanak orvoshoz, és tájékoztassák a kezelésben részt vevő egészségügyi szakembert arról, hogy Ryeqo-t szed.

A cerebrovascularis események tünetei közé tartozhatnak:

- az arc, kar vagy lábszár, különösen a test egyik felén hirtelen kialakuló zsibbadása vagy gyengesége;
- hirtelen kialakuló járásprobléma, szédülés, egyensúly- vagy koordinációs zavar;
- hirtelen kialakuló zavartság, beszéd- vagy beszédértési zavar;
- az egyik vagy mindkét szemet érintő hirtelen látászavar;
- hirtelen jelentkező, súlyos vagy elhúzódó, ismeretlen okból fennálló fejfájás;
- eszméletvesztés vagy ájulás, görcsrohammal vagy anélkül.

Az átmeneti tünetek tranzienis ischaemiás attackra (TIA) utalnak.

A myocardialis infarctus (MI) tünetei közé tartozhatnak:

- mellkasi, kar- vagy a szegycsont alatti fájdalom, diszkomfort, nyomás, nehézségérzés, összenyomás érzése vagy teltségérzés;
- a hátba, állba, torokba, karba vagy hasba sugárzó diszkomfort;
- teltségérzés, emésztési zavarra utaló érzés vagy fulladásérzés;
- verejtékezés, émelygés, hányás vagy szédülés;
- rendkívüli gyengeség, nyugtalanság vagy légszomj;
- szapora vagy rendszertelen szívverés.

A csontvesztés kockázata

Néhány, Ryeqo-val kezelt nőnél, akiknél a kezelés kezdetén a csontsűrűség (bone mineral density, BMD) normális volt, > 3-8%-os csontvesztést figyeltek meg.

Ezért a kezelés első 52 hete után DXA-vizsgálat elvégzése javasolt annak ellenőrzésére, hogy a betegnél nem jelentkezett-e nemkívánt mértékű BMD-vesztés, amely meghaladja a Ryeqo-kezelés előnyeit.

A kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni a Ryeqo-kezelés előnyeit és kockázatait azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében kis trauma hatására bekövetkező törés, illetve a csonttritkulás vagy csontvesztés egyéb kockázati tényezői fordultak elő, ideértve azokat a betegeket is, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek befolyásolhatják a BMD-t. Ezeknél a betegeknél javasolt, hogy a Ryeqo-kezelés megkezdése előtt végezzenek DXA-vizsgálatot. Amennyiben a csontsűrűség csökkenésével járó kockázat nagyobb, mint a kezelés lehetséges előnyei, abban az esetben nem szabad elkezdni a Ryeqo alkalmazását.

Májdaganatok vagy májbetegség

A Ryeqo ellenjavallt jóindulatú vagy rosszindulatú májdaganatban, illetve májbetegségben szenvedő nőknek, ha a májfunkciós értékek még nem normalizálódtak (lásd 4.3 pont). Sárgaság kialakulása esetén a kezelést fel kell függeszteni.

Klinikai vizsgálatok során a referenciatartomány felső határát legalább 3-szorosan meghaladó szérum glutamát-piruvát transzamináz- (GPT) más néven alanin-aminotranszferázszint (ALAT) tünetmentes, átmeneti emelkedése a Ryeqo-val kezelt résztvevők < 1%-ánál fordult elő. Az akut májfunkciós rendellenességek szükségessé tehetik a Ryeqo alkalmazásának megszakítását a májfunkciós értékek normalizálásáig.

Vesekárosodás

Habár a relugolix-expozíció fokozott a közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont), dózismódosításra nincs szükség (lásd 4.2 pont). A hemodialízis által eltávolított relugolix mennyisége nem ismert.

A menstruációs vérzés jellegének változása

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Ryeqo-kezelés általában a menstruációs vérvesztés csökkenéséhez vagy amenorrhoeához vezet a kezelés első két hónapjában.

A Ryeqo-val kezelt nőknél 24 hetes kezelést követően a következőkről számoltak be: nagy valószínűséggel amenorrhoea (51,6%) vagy ciklikus vérzés (15,4%) alakult ki, a többieknél pedig (31,9%) szabálytalan vérzés volt észlelhető. Továbbá az 52. héten végzett értékelés során a Ryeqo-val kezelt nők 70,6%-ánál volt valószínű az amenorrhoea előfordulása.

Hosszan tartó nagy mértékű vérzés előfordulása esetén a betegeknek értesíteniük kell kezelőorvosukat.

A Ryeqo fogamzásgátló tulajdonságai

Legalább 1 hónapig tartó Ryeqo-kezelés megfelelő fogamzásgátló hatás kialakulását eredményezi, lásd 4.2 pont. A fogamzóképes korban lévő nőket azonban figyelmeztetni kell, hogy az ovuláció a kezelés abbahagyása után rövid időn belül visszatér. Ezért a kezelés abbahagyása után az alternatív fogamzásgátlást azonnal meg kell kezdeni.

A terhesség felismerésének csökkent lehetősége

A Ryeqo-val kezelt nőknél általában amenorrhoea lép fel, vagy csökken a menstruációs vérzés mennyisége, intenzitása vagy időtartama.

A menstruációs vérzés jellegének a megváltozása csökkentheti annak a lehetőségét, hogy a terhességet időben felismerjék. Ha terhesség gyanúja merül fel, terhességi tesztet kell végezni, és ha a terhesség beigazolódik, abba kell hagyni a kezelést.

A méhmióma előreesése vagy kizáródása

A nyálkahártya alatt elhelyezkedő méhmióma előfordulása gyakori (a méhmiómában szenvedő nők 15–20%-ánál fordul elő). Ezek közül vannak olyan méhmiómák, amelyek a méhnyakon keresztül előeshetnek (prolabálhatnak) vagy kizáródhatnak, és ez esetenként a méhvézés átmeneti súlyosbodásával jár. Azokat a nőket, akikről ismert vagy feltételezhető, hogy nyálkahártya alatt elhelyezkedő méhmiómájuk van, tanáccsal kell ellátni a méhmióma prolapsusának vagy kizáródásának lehetőségére vonatkozóan a Ryeqo-kezelés alatt. Ezeknek a nőknek fel kell venni a kapcsolatot kezelőorvosukkal, ha a kezelés hatására tapasztalt vérzési tünetek javulását követően újra súlyos vérzés jelentkezik.

Depresszió

Depresszióban szenvedő nőket gondos megfigyelés alatt kell tartani a Ryeqo-kezelés során és a kezelést abba kell hagyni, ha a depresszió súlyos mértékben kiújul. A Ryeqo vagy más ösztradiolt és progesztint tartalmazó gyógyszerek és a depresszió megjelenése vagy a fennálló depresszió súlyosbodása közötti összefüggésről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A nőknek azt kell tanácsolni, hogy hangulatváltozások és depressziós tünetek esetén forduljanak kezelőorvosukhoz, még akkor is, ha röviddel a kezelés megkezdése után tapasztalják.

Hypertonia

Bár a Ryeqo-val kezelt nőknél kismértékű vérnyomás-emelkedésről számoltak be, a klinikailag releváns emelkedés ritka. Ha azonban a Ryeqo-kezelés alatt tartósan klinikailag szignifikánsan magas vérnyomás alakul ki, a magas vérnyomást kezelni kell, és a kezelés folytatásának előnyeit mérlegelni kell. Ha a Ryeqo-kezelést abbahagyják, normotenzió elérése esetén a gyógyszer alkalmazása újratekeshető.

Epehólyag-betegség

Ösztrogén és progeszteron – beleértve a Ryeqo-t – alkalmazása epehólyag-betegség, epekövesség és epehólyag-gyulladás kialakulását vagy a már meglévő epehólyag-betegségek súlyosbodását okozza, habár a Ryeqo-kezelés és az epehólyag-betegség közötti összefüggésre utaló bizonyítékok nem teljesen egyértelműek.

Laboratóriumi vizsgálatok

Az ösztrogének és a progesztogének alkalmazása befolyásolhatja bizonyos laboratóriumi vizsgálatok eredményeit, beleértve a máj-, a pajzsmirigy-, a mellékvese- és a vesefunkció biokémiai paramétereit, a (hordozó) fehérjék plazmaszintjét, pl. kortikoszteroidkötő globulin és lipid/lipoprotein frakciók, a szénhidrát-anyagcsere paramétereit, valamint a véralvadás és a fibrinolysis paramétereit. A változások általában a normál laboratóriumi tartományon belül maradnak.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Ryeqo interakcióira vonatkozó ajánlások az egyes összetevők interakcióinak értékelésén alapulnak.

Más gyógyszerek lehetséges hatásai a Ryeqo összetevőire

Relugolix

Orális P-glikoprotein (P-gp)-gátlók

Az orális P-gp-gátlók Ryeqo készítménnyel történő egyidejű alkalmazása nem ajánlott. A relugolix a P-gp szubsztrátja (lásd 5.2 pont), és a P-gp-gátló, illetve közepesen erős citokróm P450 (CYP) 3A4-gátló eritromicin interakciós vizsgálata során a görbe alatti terület (area under the curve, AUC) és a relugolix maximális koncentrációja (C_{max}) egyaránt 6,2-szeresére nőtt. A P-gp-gátlók egyidejű alkalmazása fokozhatja a relugolix-expozíciót. Ilyen P-gp-gátlók egyes fertőzésellenes gyógyszerek (pl. eritromicin, klaritromicin, gentamicin, tetraciklin), gombaellenes gyógyszerek (ketokonazol, itrakonazol), vérnyomáscsökkentők (pl. karvedilol, verapamil), antiaritmiás szerek (pl. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin), anginaellenes szerek (pl. ranolazin), a ciklosporin, humán immundeficienciavírus (HIV) vagy hepatitis C vírus (HCV) proteázgátlók (pl. ritonavir, telaprevir). Amennyiben az orális P-gp-gátlók napi egyszeri vagy napi kétszeri egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen (pl. azitromicin), a Ryeqo gyógyszert kell először bevenni, és a P-gp-gátló bevétele előtt legalább 6 órát ki kell hagyni, továbbá a betegnek gyakrabban kell ellenőrizni az esetleges nemkívánatos reakciók megjelenését.

Erős citokróm P450 3A4- (CYP3A4) és/vagy P-gp-induktorok:

A Ryeqo erős CYP3A4 és/vagy P-gp-induktorokkal való együttes alkalmazása nem ajánlott. Az erős CYP3A4 és P-gp-induktor rifampicinnel végzett klinikai interakciós vizsgálatban a relugolix maximális koncentrációja (C_{max}) 23%-kal, az AUC értéke pedig 55%-kal csökkent. Az erős CYP3A4 és/vagy P-gp-indukciót okozó gyógyszerkészítmények, például az antikonvulzív szerek (pl. karbamazepin, topiramát, fenitoin, fenobarbitál, primidon, oxkarbazepin, felbamát), a fertőzésellenes gyógyszerek (pl. rifampicin, rifabutin, grizeofulvin); közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*); boszontán és HIV vagy HCV proteáz-gátlók (pl. ritonavir, boceprevir, telaprevir) és nukleozid reverz transzkriptáz-gátlók (pl. efavirenz) csökkenthetik a relugolix plazmakoncentrációját, és a terápiás hatások csökkenéséhez vezethetnek.

CYP3A4-gátlók:

A relugolix P-gp gátló hatással nem rendelkező erős CYP3A4-gátlókkal (vorikonazol) történő egyidejű alkalmazása nem fokozta klinikailag jelentős mértékben a relugolix-expozíciót. Továbbá egy klinikai interakciós vizsgálatban a gyenge CYP3A4-enzimgátló atorvasztatin egyidejű alkalmazása nem módosította klinikailag jelentős mértékben a relugolix-expozíciót.

Ösztradiol és noretiszteron-acetát

CYP3A4-gátlók:

A máj gyógyszermetabolizáló enzimjeit gátló gyógyszerek (pl. ketokonazol) növelhetik a Ryeqo-ban lévő ösztrogén és noretiszteron komponensek keringésben megjelenő koncentrációját.

CYP enziminduktorok:

A gyógyszermetabolizáló enzimeket, különösen a citokróm P450 enzimeket ismertén indukáló szerek egyidejű alkalmazása – ilyenek például az antikonvulzív szerek (pl. fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin) és a fertőzésellenes szerek (pl. rifampicin, rifabutin, efavirenz) – fokozhatja az ösztrogének és progesztogének metabolizmusát.

A ritonavir, telaprevir és nelfinavir, bár erős gátlóként ismertek, egyben induktorok is, és csökkenthetik az ösztrogének és progesztogének expozícióját.

A közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények fokozhatják az ösztrogének és progesztogének metabolizmusát. Az ösztrogén metabolizmusának fokozódása a csontvesztés elleni védelem hatékonyságának csökkenéséhez vezethet. Következésképp a májenzim-induktorok és a Ryeqo hosszú távú egyidejű alkalmazása nem ajánlott.

A Ryeqo összetevőinek lehetséges hatásai más gyógyszerkészítményekre

Relugolix:

A relugolix gyenge CYP3A4-induktor. Az érzékeny CYP3A4-szubsztrát midazolám AUC értéke 18%-kal, C_{\max} értéke pedig 26%-kal csökkent a relugolix napi 40 mg-os dózisaival történt együttes alkalmazását követően. A midazolámmal végzett klinikai vizsgálat alapján azonban nem várható, hogy a relugolix klinikailag jelentős hatást gyakorolna más CYP3A4-szubsztrátokra.

A relugolix az emlőtumor-rezisztencia fehérje (breast cancer resistant protein, BCRP) gátlója *in vitro*, ezért egy interakciós vizsgálatot végeztek a BCRP és organikus-anion-transzporter polipeptid 1B1, (OATP1B1) szubsztrát rozuvasztatinnal. A rozuvasztatin AUC értéke 13%-kal, C_{\max} értéke pedig 23%-kal csökkent a relugolix napi 40 mg-os dózisaival végzett együttes alkalmazását követően. Ezek a hatások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek, és ezért egyidejű alkalmazás esetén nem javasolt a rozuvasztatin dózisének módosítása. A Ryeqo egyéb BCRP szubsztrátokra gyakorolt klinikai hatásait nem értékelték, és az egyéb BCRP-szubsztrátok vonatkozásában nem ismert a relevanciája.

A relugolix 40 mg-os dózisa az intesztinális P-gp szaturációját okozhatja, mivel a relugolixet a dózisaránynál nagyobb mértékű farmakokinetika jellemzi a 10–120 mg-os dózistartományban, ami azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek fokozott felszívódását eredményezheti, amelyek a P-gp szenzitív szubsztrátjai. Nem végeztek klinikai interakciós vizsgálatokat P-gp-szubsztrátokkal, például dabigatrán etexiláttal vagy fexofenadinnal. Ezért a szenzitív P-gp-szubsztrátokkal való egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Ösztrogén és noretiszteron-acetát:

Az ösztrogén és progesztogén gyógyszerkészítmények hatással lehetnek bizonyos egyéb hatóanyagok metabolizmusára. Ennek megfelelően Ryeqo alkalmazása mellett emelkedhetnek (pl. ciklosporin), vagy csökkenhetnek (pl. lamotrigin) is plazmakoncentrációk. Előfordulhat, hogy az ilyen gyógyszerkészítmények esetén a dózis módosítása válik szükségessé.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Az ajánlott dózisban alkalmazott Ryeqo a nőknél gátolja az ovulációt, és megfelelő fogamzásgátló hatást biztosít. A kezelés megkezdése után 1 hónapon keresztül, illetve 2 vagy annál több adag kihagyása esetén 7 napon keresztül hormonmentes fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt. A hormonális fogamzásgátlók egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A fogamzóképes korban lévő nőket figyelmeztetni kell, hogy az ovuláció a Ryeqo-kezelés abbahagyása után rövid időn belül visszatér. Emiatt a kezelés megszakítása előtt meg kell beszélni a beteggel, milyen megfelelő fogamzásgátló módszerek alkalmazhatóak, és a kezelés abbahagyása után az alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazását azonnal el kell kezdeni (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Terhes nők relugolix-kezeléséről korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a relugolix-expozíció kora terhességben növelheti a terhesség korai elvesztésének előfordulását (lásd 5.3 pont). A farmakológiai hatások alapján nem zárható ki a terhességre gyakorolt káros hatás.

A Ryeqo alkalmazása terhesség során ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Teherbe esés esetén abba kell hagyni az alkalmazását.

Úgy tűnik, hogy alig vagy egyáltalán nem növekszik a káros hatások kockázata azon nőknél született gyermekek esetén, akik az ösztrogént és a progesztogént orális fogamzásgátlóként véletlenül használták a terhesség korai szakaszában. A Ryeqo alkalmazásának újrakezdésekor fontolóra kell venni a vénás tromboembólia fokozott kockázatát a gyermekágyi időszakban (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem klinikai vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy a relugolix kiválasztódik a szoptató patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Nincsenek adatok a relugolixnak vagy metabolitjainak az anyatejben való jelenlétéről vagy a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásáról. Kimutatható mennyiségű ösztrogén és progesztogén azonosítottak az ösztrogén plusz progesztogén terápiában részesülő nők anyatejében. Nem zárható ki a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatás.

A szoptatás ellenjavallt a Ryeqo alkalmazása alatt (lásd 4.3 pont) és a Ryeqo abbahagyását követően két hétig.

Termékenység

A Ryeqo gátolja az ovulációt és gyakran okoz amenorrhoeát. Az ovuláció és menstruációs vérzés rövid időn belül visszatér (lásd 5.1 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ryeqo nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb nemkívánatos gyógyszerhatás a hőhullámok (8,3%) és a méhvérzés (4,7%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázatban felsorolt mellékhatásokat gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint osztályozzuk. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok meghatározása az alábbiak szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: Mellékhatások

Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Ingerlékenység
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Hőhullámok
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Dyspepsia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Alopecia Hyperhidrosis Éjszakai verejtékezés
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori	Méhvérzés* Emlőcysta Csökkent libido
Nem gyakori	Leiomyoma kizáródása

* magában foglalja a menorrhagiát és a metrorrhagiát is

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A relugolix maximum 360 mg-os egyszeri dózisát (az ajánlott 40 mg-os klinikai dózis kilencszerese) egészséges férfiak és nők általában jól tolerálták.

A klinikai fejlesztés során a relugolixot ösztradiollal és noretiszteron-acetáttal kombinációban alkalmazva, az ajánlott dózis legfeljebb kétszeresét elérő túladagolásnál nem érkezett nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos bejelentés.

Túladagolás esetén támogató kezelés ajánlott. A hemodialízissel eltávolított relugolix, ösztradiol, illetve noretiszteron mennyisége nem ismert.

Súlyos káros hatásokról nem számoltak be, miután kisgyermekek nagy dózisu ösztrogéntartalmú gyógyszerkészítményeket nyeltek le. Az ösztradiol és a noretiszteron-acetát túladagolása hányingert és hányást okozhat, nőknél megvonási vérzés léphet fel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hipofízis- és hipotalamuszhormonok és analógjaik, anti-gonadotropin felszabadító hormonok, ATC-kód: H01CC54

Hatásmechanizmus

A relugolix egy nem peptid GnRH-receptor-antagonista, ami az agyalapi mirigy elülső lebenyében lévő GnRH-receptorokhoz kötődik és gátolja azokat. Embernél a GnRH-receptor gátlása dóziszfüggő csökkenést eredményez az agyalapi mirigy elülső lebenyéből történő luteinizáló hormon (LH) és a follikulusstimuláló hormon (FSH) felszabadulásában. Ennek eredményeként az LH és az FSH keringő koncentrációja csökken. Az FSH koncentrációjának csökkenése megakadályozza a follikulusnövekedést és -fejlődést, ezáltal csökkentve az ösztrogén termelését. Az LH-csúcs megelőzése gátolja az ovulációt és a sárgatest fejlődését, ami kizárja a progeszteron termelését. Következésképp a Ryeqo legalább 1 hónapos kezelése megfelelő fogamzásgátló hatást hoz létre (lásd 4.2 pont).

Az ösztradiol megegyezik az endogén hormonnal, és a nukleáris ösztrogén receptor- (ER) altípusok hatékony agonistája. Az exogén módon beadott ösztradiol enyhíti a hipoösztrogén állapothoz kapcsolódó tüneteket, mint például a vasomotoros tüneteket és a csontsűrűség csökkenését.

A noretiszteron-acetát szintetikus progesztogén. Mivel az ösztrogének elősegítik az endometrium növekedését, monoterápiában alkalmazott, nem ellensúlyozott ösztrogének növelik az endometrium-hiperplázia és a rák kockázatát. A hozzáadott progesztogén csökkenti az ösztrogén által kiváltott endometrium-hiperplázia kockázatát hysterectomián át nem esett nőknél.

Farmakodinámiai hatások

Az agyalapimirigy- és a petefészek-hormonokra gyakorolt hatások

A relugolix beadása után az LH, az FSH és az ösztadiol keringő koncentrációjának gyors, dózisfüggő csökkenését észlelték. Az ösztadiol-koncentrációjának majdnem maximális mértékű csökkenését 40 mg-os dózissal lehet elérni a postmenopausalis tartományban. A klinikai vizsgálatok során az átlagos ösztadiol-koncentrációt a Ryeqo-val folyamatosan, legalább 10 pg/ml-rel magasabb szinten tartották, mint az önmagában alkalmazott relugolix esetén. A Ryeqo III. fázisú klinikai vizsgálatában a készítmény alkalmazása előtti ösztadiol-koncentráció medián értéke 24 hét után hozzávetőleg 33 pg/ml volt ami a menstruációs ciklus korai follikuláris fázisában jellemző ösztadiol-koncentrációnak felel meg. A progeszteronszint Ryeqo-kezelés alatt 3,0 ng/ml alatt maradt.

Az ovulációs funkcióra gyakorolt hatások

Egészséges premenopauza időszakában lévő nőkkel végzett egykohorszos vizsgálatban a Ryeqo napi egyszeri, 84 napig tartó alkalmazása lényegesen elnyomta a follicularis növekedést a 84 napos kezelési periódus alatt (az átlagos domináns tüsző mérete körülbelül 6 mm), és a nők 100%-ánál volt gátolva az ovuláció a Hoogland–Skouby-pontszám alapján történő értékelés alapján. A kezelés abbahagyása után az összes vizsgált nőnél (67-ből 66) 43 napon belül (átlagosan 23,5 nap) visszatért az ovuláció.

Hatásosság és biztonságosság 24 hét során

A napi egyszer alkalmazott Ryeqo hatásosságát és biztonságosságát két megegyező, 24 hetes, multinacionális, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték 18–50 éves, méhmiómával összefüggésben erős menstruációs vérzést produkáló betegek részvételével. A betegekkel szemben előírás volt, hogy ultrahanggal igazolt méhmiómák legyenek jelen, és a menstruációs vérvesztesség (MBL) térfogata alkalikus hematin módszerrel mérve legalább 80 ml legyen.

Mindkét vizsgálatban 3 kezelési kar volt. A nőbetegeket randomizálás alapján a 24 hetes 40 mg relugolix + 1 mg ösztadiol és 0,5 mg noretiszteron-acetát (E2/NETA) (Ryeqo) kezelésre vagy 24 hetes placebo-kezelésre, illetve 12 hetes 40 mg relugolix kezelésre, majd ezt követő 12 hetes 40 mg relugolix + E2/NETA kezelésre sorolták be. A nők életkorának medián értéke 42 év volt, az átlagos testtömegindex pedig 31,7 kg/m². A nők hozzávetőleg 49,4%-a fekete, 44,7%-a európai, 5,9%-a pedig más rasszba tartozó volt.

Az erős menstruációs vérzés csökkenése

Mindkét vizsgálatban statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a reagálók százalékos aránya, ami definíció szerint 80 ml alatti menstruációs vérvesztést és a kiinduláskor mért menstruációs vérvesztesség térfogatának 50%-os csökkenését jelentette a Ryeqo-val kezelt nőknél, a placebohoz viszonyítva. (4. táblázat). A menstruációs vérvesztesség csökkenése már az első értékelés (4. hét) során megfigyelhető volt. A vérzéssel kapcsolatos egyéb másodlagos végpontok eredményei a 4. táblázatban foglaltaknak megfelelően alakultak. Az összes fő másodlagos végpont alfa-kontrollált volt.

4. táblázat: Az elsődleges és egyes másodlagos hatásossági értékelések eredményei az 1. számú vizsgálatban és a 2. számú vizsgálatban

	1. számú vizsgálat		2. számú vizsgálat	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
A reagálók száma (%) ^{a,b}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
A 80 ml alatti menstruációs vérvesztést (MBL) mutató betegek száma (%)	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Azon betegek száma (%), akiknél a menstruációs vérvesztesség legalább 50%-kal csökkent	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Az amenorrhoeás betegek száma (%) ^{b,c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)

	1. számú vizsgálat		2. számú vizsgálat	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Azon betegek száma (%), akiknél a hemoglobin szintje több mint 2 g/dl-rel javult ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Azon betegek száma (%), akik a numerikus értékelő skálán (NRS) legfeljebb 1 pontot értek el ^{b,e}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
A primer méhmióma térfogatának százalékos változása	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
A méh térfogatának százalékos változása	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Definíció szerint azok a nők tekintendők reagálóknak, akiknél a menstruációs vérvesztés térfogata 80 ml alá került, és a kiindulási menstruációs vérvesztés térfogata legalább 50%-kal csökkent a kezelés utolsó 35 napja során.

^b A Ryeqo és placebo kiindulási menstruációs vérvesztés térfogata (< 225 ml, ≥ 225 ml) és földrajzi régió (Észak-Amerika, a világ többi része) alapján rétegzett összehasonlításában a p-érték < 0,0001.

^c Az amenorrhoea definíció szerint a beteg által 2 egymást követő viziten jelentett amenorrhoea, pecsételő vérzés, illetve nagyon kis mennyiségű vérzés (menstruációs vérvesztés < 5 ml), amelyet az e-napló kitöltésében mutatott megfelelő compliance támaszt alá.

^d A legfeljebb 10,5 g/dl-es kiindulási hemoglobinszinttel jellemezhető betegek esetében.

^e A kiinduláskor közepesen súlyos vagy súlyos fájdalommal élő betegek esetében.

Rövidítések: E2 = ösztradiol; MBL = menstruációs vérvesztés; NETA = noretiszteron-acetát;

NRS = numerikus értékelő skála; UFS-QoL: méhmióma tünet és életminőség kérdőív

A csontsűrűség (BMD) mérése 104 héten keresztül

A Ryeqo készítménynek a BMD-re gyakorolt hatását DXA-val mérték 12 hetente. A 24-hetes pivotális (kulcsfontosságú) vizsgálatokat (1. számú és 2. számú vizsgálat) befejező összesen 477 nőt beválasztották egy 28-hetes, nyílt, egykaros kiterjesztett vizsgálatba (3. számú vizsgálat), amelyben minden nő Ryeqo készítményt kapott. Összesen 228, kiterjesztett vizsgálatot befejező nőt vontak be egy további 52 hetes vizsgálatba (randomizált megvonásos vizsgálat), ahol ismét randomizálásra kerülve Ryeqo készítményt vagy placebót kaptak (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: Csontsűrűségmérések 104 héten keresztül

	<u>Ryeqo</u> (N = 163)	<u>Placebo</u> (N = 164)
Lumbalis gerinc (L1–L4)		
1. és 2. számú vizsgálat		
Kiindulás érték		
N	163	164
LS átlagok	1,2	1,3
(95%-os CI)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
12. hét		
N	145	146
LS átlagok %-os változása ^a	-0,368	0,403
(95%-os CI)	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
24. hét		
N	153	156
LS átlagok %-os változása ^a	-0,229	0,241
(95%-os CI)	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)

	<u>Ryeqo</u> (N = 163)	<u>Placebo</u> (N = 164)
3. számú vizsgálat	<u>Ryeqo</u>	<u>Placebo</u> → <u>Ryeqo</u>
36. hét		
N	154	138
LS átlagok %-os változása ^a	-0,726	-0,246
(95%-os CI)	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
52. hét		
N	132	120
LS átlagok %-os változása ^a	-0,804	-0,775
(95%-os CI)	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
Randomizált megvonásos vizsgálat)	<u>Ryeqo</u>	<u>Placebo</u>
104. hét		
N	82	78
LS átlagok %-os változása ^b	0,81	0,10
(95%-os CI)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Rövidítések: LS átlag = legkisebb négyzetek átlaga; E2 = ösztradiol; NETA = noretiszteron-acetát

^a a kiindulási értékhez viszonyított %-os változás

^b az 52. heti értékeléshez viszonyított %-os változás

A Ryeqo-csoportban a gerinc lumbalis szakaszán mért csontsűrűség a kiindulási értékhez viszonyított legkisebb négyzetek átlagának százalékos változása a 36. héten -0,73% volt, az 52. héten pedig -0,80%. Míg a 95%-os CI felső határértéke az 52. héten 0 alatt volt, a kiinduláshoz viszonyított átlagos változás nem volt klinikailag jelentősnek tekinthető, mivel az alsó határérték a klinikai szignifikancia küszöbértékének tekintett -2,2%-nál nagyobb volt. A placebo-csoportban, amely 24 hetes placebo-kezelést követően Ryeqo készítményt kapott, hasonló százalékos csontsűrűség-változás volt megfigyelhető a kiinduláshoz képest a lumbalis gerinc területén. A Ryeqo csoportban a randomizált megvonásos vizsgálat során az 52. heti értékeléstől, a legkisebb négyzetek átlagának százalékos változása 0,81% volt, míg azon betegeknek, akik befejezték a 104 hetes Ryeqo-kezelést, a legkisebb négyzetek átlagának százalékos változása 0,04% volt (n = 32) a kiindulási értékhez viszonyítva.

BMD mérése 12 héten keresztül relugolix monoterápiában részesülő nőbetegeknél

Az 1. számú és 2. számú vizsgálatban 12 héten keresztül relugolix monoterápiában részesülő nőbetegeknél a lumbalis gerinc területén mért csontsűrűség -2,0%-kal, illetve -1,92%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest. A Ryeqo készítménnyel, illetve relugolix monoterápiával kezelt nőknél a 12. héten mért csontsűrűség százalékos változásának különbsége statisztikailag szignifikáns volt, ami jelzi a relugolix és E2/NETA kombináció (Ryeqo) alkalmazásának hatosságát a csontvesztés mérséklése terén.

Az 52 hetes Ryeqo-kezelésnek a csontsűrűség százalékos változására gyakorolt hatásainak összehasonlítása céljából végeztek egy megfigyeléses vizsgálatot, kezelésben nem részesülő, életkor szerint illesztett, méhmiómában szenvedő nők bevonásával, a 18–50 éves, premenopauzában lévő nők longitudinális csontsűrűségének jellemzése céljából (beavatkozással nem járó, követéses vizsgálat). A BMD %-os változásai a Ryeqo esetén a kezelés 52. hetéig megfelelnek a premenopauzában lévő, méhmiómákkal rendelkező nők ezen korra illesztett kohorszában megfigyeltnek. A BMD átlagos százalékos változása az 52 hét alatt enyhe BMD-csökkenést mutatott a legalább 35 éves nőknél, ami csak kisebb mértékben volt alacsonyabb a Ryeqo-t kapó nőknél, mint az ezen korcsoportba tartozó nőknél a beavatkozással nem járó, követéses vizsgálatban.

Az endometriumra gyakorolt hatások

A nők egy alcsoportjánál endometrium-biopsziára került sor a vizsgálat kiindulásakor, a 24. héten és az 52. héten. Egy esetben sem volt endometrium-hiperplázia azonosítható.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Ryeqo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a méhmióma kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A relugolix, az ösztradiol (E2), a teljes ösztrom (E1) és a noretiszteron (NET) egyszeri Ryeqo tabletta egészséges postmenopausában lévő nőknek éhgyomorra, szájon át történő beadása után mért farmakokinetikai paramétereit a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat: A relugolix, az ösztradiol, a teljes ösztrom és a noretiszteron egyszeres dóziszú farmakokinetikai paramétereit postmenopausában lévő nőknél

	Relugolix	Ösztradiol (E2)	Nem konjugált ösztrom (E1)	Noretiszteron (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml vagy pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml vagy 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)
Terminális t _{1/2} (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Rövidítések: AUC_{0-∞} = a koncentráció-idő görbe alatti terület 0 időponttól a végtelenbe extrapolálva; C_{max} = a mért koncentráció legmagasabb, maximális értéke; E1 = ösztrom; E2 = ösztradiol; NET = noretiszteron; t_{max} = a mért maximális koncentrációig eltelt idő; t_{1/2} = felezési idő

Megjegyzés: Az ösztradiol és a nem konjugált E1 korrigált farmakokinetikai paramétereit ebben a táblázatban mutatjuk be. A számtani átlagokat és a szórásokat a t_{max}, kivételével mutatjuk be, ahol a medián és a tartomány (minimum, maximum) látható. Az AUC_{0-∞} ng*h/ml értékben szerepel a relugolix és a NET esetében, és pg*h/ml értékben szerepel a nem konjugált E2 és nem konjugált E1 esetében. A C_{max} ng/ml-ben van megadva a relugolix és a NET esetében, és pg/ml-ben van megadva a nem konjugált E2 és a nem konjugált E1 esetében.

A relugolix, az ösztradiol (E2), a teljes ösztrom (E1) és a noretiszteron (NET) egészséges premenopausában lévő nőknek napi egyszer adott, 6 héten át tartó Ryeqo-kezelés után, egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikai paramétereit a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat: A relugolix, az ösztradiol, a teljes ösztrom és a noretiszteron többsdóziszú farmakokinetikai paramétereit premenopausában lévő nőknél

	Relugolix	Ösztradiol (E2)	Nem konjugált ösztrom (E1)	Noretiszteron (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml vagy pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/ml vagy 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)
Tényleges t _{1/2} (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Rövidítések: AUC₀₋₂₄ = a koncentráció-idő görbe alatti terület egy adagolási intervallumban (24); C_{max} = a mért maximális koncentráció; E1 = ösztrom; E2 = ösztradiol; NET = noretiszteron; t_{max} = a mért maximális koncentrációig eltelt idő.

Megjegyzés: A számtani átlagokat és a szórásokat a t_{max}, kivételével mutatjuk be, ahol a medián és a tartomány (minimum, maximum) látható. Az AUC₀₋₂₄ ng*h/ml értékben van megadva a relugolix és a NET esetében, és pg*h/ml értékben van megadva a nem konjugált E2 és nem konjugált E1 esetében. A C_{max} ng/ml-ben van megadva a relugolix és a NET esetében, és pg/ml-ben van megadva a nem konjugált E2 és a nem konjugált E1 esetében. A relugolix tényleges felezési idejét az AUC-értékek alapján történő felhalmozódási arányokból becsültük, 40 mg relugolix többszöri adagolása után.

Felszívódás

A relugolix felszívódását orális alkalmazás után elsősorban a P-gp-efflux-transzporter közvetíti, amelynek szubsztrátja a relugolix. Szájon át történő alkalmazás után a relugolix gyorsan felszívódik, a kezdeti csúcst az adagolás után 0,25 órával éri el, amit egy vagy több további felszívódási csúcs követ az adagolás utáni 12 órán belül. A relugolix abszolút biohasznosulása 11,6%. A Ryeqo magas zsírtartalmú és kalóriatartalmú étkezés után történő alkalmazása az $AUC_{0-\infty}$ értékét 38%-kal, a C_{max} értékét pedig 55%-kal csökkenti, az éhomi állapotban mértekhez képest.

A Ryeqo egyszeri adagjának éhomi állapotban, szájon át történő beadása után a nem konjugált ösztradiol koncentrációja lassan nőtt, az átlagos koncentráció csúcskoncentrációját az adagolás után 8 órával érte el. A magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étkezés nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben az ösztradiol és az ösztrogén metabolitok expozícióját, amikor a Ryeqo-t az étkezés előtt alkalmazták.

Orális alkalmazás után a noretiszteron-acetát a bélben és a májban gyorsan biotranszformálódik noretiszteronná (NET). A Ryeqo egyszeri dózisének éhomi állapotban, szájon át történő beadása után a NET koncentrációja kezdetben mennyiségileg meghatározható, kifejezhető volt az adagolás után 0,5 órával, majd gyorsan emelkedett és az átlagos koncentráció 1 órán belül elérte a csúcskoncentrációt.

Táplálék hatása

Az étellel történő beadás 38%-kal csökkentette a relugolix AUC-értékét, illetve 55%-kal csökkentette a C_{max} értékét, az éhomi állapotban mértekhez viszonyítva, azonban a relugolix expozíciójának ezt a csökkenését nem tartják klinikailag jelentősnek. Az ételek ösztradiol, ösztrogén metabolitok vagy noretiszteron expozíciójára gyakorolt klinikailag jelentős hatásait nem figyelték meg.

Eloszlás

A relugolix 68–71%-ban humán plazmafehérjékhez kötődik, és az átlagos teljes vér/plazma arány 0,78. A vérben keringő ösztradiol és noretiszteron hasonló mértékben kötődik a nemi hormonkötő-globulinhoz (SHBG; 36% és 37%) és az albuminhoz (61%), míg csupán hozzávetőleg 1–2% marad szabad formában. Az abszolút biohasznosulási vizsgálatból származó adatok alapján, intravénás alkalmazást követően mért 19×10^3 l-es látszólagos eloszlási térfogat (V_z) arra utal, hogy a relugolix nagy mértékben megoszlik a szövetekben. Az exogén és endogén ösztradiol eloszlása hasonló. Az ösztrogének nagy mértékben oszlanak el a testben, és általában magasabb koncentrációban találhatók meg a nemi hormon célszerveiben.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a relugolix teljes máj oxidatív metabolizmusához hozzájáruló elsődleges CYP enzimek a következők: CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%); az oxidatív metabolitokat, az A-metabolitot és a B-metabolitot a CYP3A4/5, illetve a CYP2C8 hozza létre.

Az exogén és endogén ösztradiol metabolizmusa hasonló. Az ösztradiol metabolizmusa elsősorban a májban és a bélben illetve a célszervekben zajlik, és ennek során kevésbé aktív, illetve inaktív metabolitok képződnek, például ösztron, katekolösztrogének és számos ösztrogén-szulfát, illetve glükuronid. Az ösztrogének az epével választódnak ki, hidrolizálódnak és újra felszívódnak (enterohepatikus keringés), és főleg biológiailag inaktív formában ürülnek a vizelettel. Az ösztron és ösztradiol oxidációjában citokróm P450 enzimek vesznek részt, főként a CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatikus), CYP3A4, CYP3A5, illetve CYP1B1 és CYP2C9.

A noretiszteron legfontosabb metabolitjai az 5-alfa-dihidronoretiszteron és a tetrahidro-noretiszteron izomerjei, amelyek főleg a vizelettel szulfát vagy glükuronid konjugátumok formájában választódnak ki.

Elimináció

A felszívódást követően a relugolix hozzávetőleg 20%-a változatlan formában ürül a vizelettel, 80%-a pedig több minor anyagcsere-útvonalon történő metabolizmus útján és/vagy a változatlan hatóanyag epén keresztüli szekréciója révén eliminálódik. A beadott dózis hozzávetőleg 38%-a metabolitként (a C-metabolit kivételével) ürül a széklettel és a vizelettel. A bél mikroflórája által létrehozott C-metabolit a székletben lévő fő metabolit (51%), és a további megmaradt rész a nem felszívódott hatóanyag.

A Ryeqo egyszeri dózisának alkalmazása után a relugolix, az ösztradiol és a noretiszteron terminális fázis eliminációs felezési idejének átlagai ($t_{1/2}$) sorrendben 61,5 óra, 16,6 óra, illetve 10,9 óra. A relugolix egyensúlyi állapota napi egyszeri, 12–13 napos alkalmazás után érhető el. A relugolix napi egyszeri alkalmazása esetén az akkumuláció mértéke hozzávetőleg kétszeres, ami hozzávetőleg 25 órás tényleges felezési időt jelez, és alátámasztja a relugolix napi egyszeri alkalmazását.

Az E2 és a NET akkumulációja napi egyszeri alkalmazás után 33% és 47% között van, bár az intesztinális (preszisztémás) CYP3A által közvetített metabolizmus gyenge induktorának, a relugolixnak egyidejű alkalmazásakor az E2 felhalmozódása várhatóan hasonló vagy kissé alacsonyabb lesz.

Linearitás/nem-linearitás

A relugolix 1–80 mg dózistartományban az ennek megfelelő arányosnál nagyobb expozíciót eredményez a dózistól függően, amely a leginkább a 20 mg feletti dózisoknál a legkifejezettebb; és vélhetően az intesztinális P-gp szaturációjával függ össze, amely az orális biohasznosulás fokozódásához vezet.

A relugolix farmakokinetikája 40 mg relugolix napi egyszeri alkalmazása esetén az időtől független.

Különleges betegcsoportok

Az egyszeres dózisú farmakokinetikai paraméterek nem különböztek japán és kaukázusi egészséges alanyok között, ami azt jelzi, hogy a relugolix farmakokinetikája nem mutat etnikai érzékenységet. A populációs farmakokinetikai (PK) elemzés arra utal, hogy nincsenek klinikailag jelentős különbségek a relugolix expozíciójában életkor, rassz vagy etnikai hovatartozás, testtömeg vagy BMI alapján. Mivel az ösztradiol és a noretiszteron-acetát is a kombinációs hormonális készítmények jól ismert összetevői, különleges populációkkal nem végeztek vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek történő 40 mg relugolix egyszeri dózisának beadása után a relugolix expozíciójának $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értéke 1,5-, illetve 1,1-szeresére nőtt a normál vesefunkciójú egészséges kontrollalanyokhoz viszonyítva. Egyszeri 40 mg-os relugolix dózis közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek történő beadása után a relugolix $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értéke egyaránt 1,5-szeresére nőtt a normál vesefunkciójú egészséges kontrollalanyokhoz viszonyítva. Az enyhe fokú vesekárosodás a populációs farmakokinetikai modellben nem volt szignifikáns kovariáns a relugolix egyik farmakokinetikai paramétere esetén sem. Bár a közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kezelése esetén elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont), enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodás esetén nem szükséges a Ryeqo dózisának módosítása (lásd 4.2 pont).

Nem értékelték a végstádiumú, haemodialyissal vagy anélkül kezelt vesebetegségek hatását a Ryeqo összetevőinek, az ösztradiolnak, a noretiszteronnak és a relugolixnak a farmakokinetikájára premenopausában lévő nőknél. A hemodialízissel eltávolított relugolix, ösztradiol, illetve noretiszteron mennyisége nem ismert.

Májkárosodás

A Ryeqo nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén nem szükséges a Ryeqo dózisának módosítása (lásd 4.2 pont). A relugolix egyszeri 40 mg-os dózisának enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél történő

alkalmazása után a relugolix $AUC_{0-\infty}$ értéke és C_{max} értéke 31%-kal, illetve 24%-kal nőtt a normál májfunkciójú egészséges kontrollalanyokhoz viszonyítva. A relugolix egyszeri 40 mg-os dózisának közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazása után a relugolix $AUC_{0-\infty}$ értéke 5%-kal csökkent, C_{max} értéke pedig 1,2-szeresére nőtt a normál májfunkciójú egészséges kontrollalanyokhoz viszonyítva.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A relugolix, ösztradiol és noretiszteron-acetát kombinációját tartalmazó készítménnyel nem végeztek nem-klinikai vizsgálatokat. A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reprodukciós toxicitás és fejlődés

Vemhes nyulaknál, amelyeknek az organogenezis periódusában orálisan adagoltak relugolixot, spontán abortuszt és teljes alomvesztést figyeltek meg az expozíciós szinteken (AUC), ami a 40 mg/nap ajánlott humán dózissal összehasonlítható. Patkányoknál nem figyeltek meg az embryofoetalis fejlődésre kifejtett hatást; habár a relugolix nem lép szignifikánsan kölcsönhatásba az adott faj GnRH-receptorával.

Kísérleti állatoknál az ösztradiol vagy az ösztradiol-valerát embryoletalis hatást mutatott már viszonylag alacsony dózisok mellett; az urogenitális traktus rendellenességeit és a hím magzatok feminizálódását figyelték meg.

A noretiszteron, hasonlóan más progesztogénekhez, patkányoknál és majmoknál virilizálta a nőstény magzatokat. Nagy dózisú noretiszteron után embryoletalis hatásokat figyeltek meg.

Szoptatás

Szoptató patkányoknak a szülés utáni 14. napon egyszeri, 30 mg/kg radioaktívan jelölt relugolix orális dózisát adták. A relugolix és/vagy metabolitjai a dózis beadását követő 2 óra elteltével maximum tízszer nagyobb koncentrációban voltak jelen a tejben, mint a plazmában, majd alacsony szintekre csökkentek az adagolást követő 48 órával. A tejben mért relugolix-eredetű radioaktivitás nagyobb mennyisége a változatlan formában jelen lévő relugolixtól származott.

Környezeti kockázatbecslés

A környezeti kockázatot értékelő vizsgálatok szerint a relugolix kockázatot jelenthet a vízi élőlényekre (lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

laktóz-monohidrát
mannitol (E421)
nátrium-keményítő-glikolát
hidroxipropil-cellulóz (E463)
magnézium-sztearát (E572)
hipromellóz, 2910-es típus (E464)
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Ryeqo tablettákat nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályokba csomagolják szárítószerrel, és ezek indukcióval zárt és gyermekzáras polipropilén kupakkal vannak lezárva. Minden tartály 28 tablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

Egy tartály (28 db tablettá)

Három tartály (84 db tablettá)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont). Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Richter Gedeon Nyrt.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021.07.16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:
<http://www.ema.europa.eu>.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Richter Gedeon Nyrt.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Magyarország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmtabletta
relugolix/ösztradiol/noretiszteron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg relugolixot, 1 mg ösztradiolt (hemihidrát formájában) és 0,5 mg noretiszteron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.
További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.

28 db filmtabletta
3 × 28 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Richter Gedeon Nyrt.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ryeqo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmtabletta
relugolix/ösztradiol/noretiszteron-acetát

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

28 db tabletta

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le!

Richter Gedeon Nyrt.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmtabletta relugolix/ösztradiol/noretiszteron-acetát

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ryeqo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ryeqo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Ryeqo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ryeqo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ryeqo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Ryeqo relugolix, ösztradiol és noretiszteron-acetát hatóanyagokat tartalmaz. A méhmiómák (közismert nevükön miómák), amelyek a méh nem rákos daganatai, közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek kezelésére alkalmazzák. A Ryeqo-t felnőtt nőknél (18 év felett) használják, még mielőtt elérnék a változókort (menopauzát).

Egyes nőknél a méhmióma súlyos menstruációs vérzést (az Ön „ciklusa”) és kismedencei fájdalmat (a köldök alatti fájdalom) okozhat. A készítményt a méhmióma kezelésére használják, hogy elállítsák vagy csökkentse a vérzést, valamint a méhmiómákkal kapcsolatos fájdalom és kismedencei kellemetlenségérzés csökkentésére.

Ez a gyógyszer relugolixot tartalmaz, amely az agy bizonyos receptorait blokkolja, ami olyan hormonok termelésének csökkenését eredményezi, amelyek a petefészket ösztradiol és progeszteron termelésére serkentik. Blokkoláskor a szervezetben keringő ösztrogén és progeszteron szintje csökken. Ez a gyógyszer kétféle női hormont is tartalmaz: az ösztradiolt, amely az ösztrogéneknek nevezett, és a noretiszteront, ami a progesztogéneknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a hormonok a Ryeqo készítményben történő alkalmazása olyan hormonális állapotot hoz létre, amely a menstruációs ciklus elejéhez hasonló, és ezáltal enyhíti a tüneteket, miközben segít megvédeni a csontok erősségét.

2. Tudnivalók a Ryeqo szedése előtt

Ne szedje Ryeqo-t

Ne szedje a Ryeqo-t, ha az alább felsorolt állapotok bármelyike fennáll.

Ha az alább felsorolt állapotok bármelyike fennáll, tájékoztassa kezelőorvosát.

- ha **allergiás** a relugolixra, ösztradiolra, noretiszteron-acetátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha van vagy korábban volt **vérrög** a lábak (mélyvénás trombózis), a tüdő (tüdőembólia), a szív (szívroham), az agy (sztrók) vagy bármely más testrész egyik erében;
- ha van vagy korábban volt az artériákban lévő vérrögök által okozott betegsége, mint például **szívroham, sztrók** vagy **angina**;
- ha **véralvadási rendellenessége van** (például protein-C-hiány, protein-S-hiány, antithrombin-III hiány vagy az V. véralvadási faktor Leiden-mutációja);
- ha **csontritkulása** van;
- ha **fejfájástól** szenved, ami fokális neurológiai tünetekkel jár, mint például bénulás vagy az izomkontroll elvesztése, vagy látászavarral járó **migrénje** van;
- ha bármilyen típusú **rákja** van, amelyet súlyosbíthat a női nemi hormonoknak való kezelés, mint például **az emlőrák vagy a nemi szervek rákja**;
- ha **májdaganata** van vagy valaha volt;
- ha **májbetegsége** van vagy valaha volt, és a **májfunkciós tesztjei** még nem normalizálódtak;
- ha **terhes** vagy ha úgy gondolja, hogy **terhes lehet**, vagy ha **szoptat**;
- ha ismeretlen eredetű **nemi szervi vérzése** van;
- ha **hormonális fogamzásgátlót** (például fogamzásgátló tablettát) szed, és nem hajlandó abbahagyni a használatát.

Ha a fentiek bármelyike a Ryeqo alkalmazása során első alkalommal jelentkezik, azonnal hagyja abba a készítmény szedését, és haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Ha a fenti pontok bármelyikével kapcsolatban bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával a Ryeqo szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Ryeqo alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tudnia kell, hogy a legtöbb nőnél csökkent vagy nincs menstruációs vérzés (ciklus) a kezelés alatt és néhány hétig azután.

Kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Ön orvosi és családi kórtörténetét. Kezelőorvosának ugyancsak meg kell mérnie az Ön vérnyomását és meg kell győződnie arról, hogy Ön nem terhes. Szüksége lehet fizikális vizsgálatra és további ellenőrzésekre, például emlővizsgálatra, és egy olyan vizsgálatra, amely a csontjai erősségét méri, amelyek Önre egyedileg vonatkoznak és egészségügyi szempontból szükségesek.

Hagyja abba a Ryeqo szedését és kérjen sürgős orvosi segítséget, ha az alábbiakat észleli:

- a „Ne szedje a Ryeqo-t” részben említett körülmények bármelyike esetén;
- ha **májbetegség** jeleit észleli:
 - a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság);
 - hányinger vagy hányás, láz, súlyos fáradtság;
 - sötét színű vizelet, viszketés vagy a has felső részén érzett fájdalom.
- a **vérnyomásának** nagymértékű emelkedése (tünetei a fejfájás, fáradtság, szédülés lehetnek);
- **migrén** első alkalommal vagy szokatlanul súlyos **fejfájás**, ami a korábbiaknál gyakrabban fordul elő;
- ha **vérrög** lehetséges jeleit észleli, amelyek azt jelenthetik, hogy a lábában lévő vérrögtől (azaz mélyvénás trombóztól), vagy a tüdőben (azaz tüdőembóliától) szenved, szívrohama vagy szélütése van. Ezeknek a súlyos állapotoknak a tüneteinek leírását lásd: „A Ryeqo és a vérrögök kialakulásának kockázata” c. résznél.
- ha **terhes** lesz.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő feltételek bármelyike érvényes Önre:

- ha egy vagy több, az alábbiakban felsorolt **a vérrög kialakulásának kockázati tényezője áll fenn.**
- ha **magas a vérnyomása.**
- ha **csonttritkulása** van.
- ha **migrénben** szenved.
- ha úgy gondolja, hogy **terhes** lehet. A Ryeqo-kezelés általában a menstruációs vérzés (az Ön „havi ciklusa”) jelentős csökkenéséhez vezet, vagy akár le is állíthatja azt, ami megnehezíti a terhesség felismerését.
- ha **depresszióban** szenved vagy korábban szenvedett.
- ha **vesebetegsége** van.

A Ryeqo és a vérrögök kialakulásának kockázata

Más ösztrogént és progeszto gént tartalmazó gyógyszerek alkalmazása növeli a vérrög kialakulásának kockázatát. A Ryeqo-kezelés hatását a vérrögek képződés kockázatára még nem állapították meg. A Ryeqo a normál menstruációs ciklus kezdetére jellemző hormonszintre csökkenti le az ösztrogén mennyiségét.

Azok a tényezők, amelyek növelhetik a vérrög kialakulásának kockázatát a vénában és/vagy az artériában:

- az **életkor** előrehaladtával (különösen kb. 35 éves kor felett);
- az elhízás (testtömegindex > **30 kg/m²**);
- ha **nagyműtéten** esett át vagy **hosszabb ideig feküdt** (például a lába gipszben van);
- ha **nemrégiben szült**;
- ha a közeli családjában valakinek **vérrög volt a lábában, a tüdejében vagy más szervében, szívrohama** vagy **szélütése volt fiatal korában** (például 50 év alatti);
- ha dohányzik;
- ha szívproblémája van (**billentyűbetegség**, a pitvarfibrillációnak nevezett ritmuszavar);
- ha Ön cukorbeteg;
- ha bizonyos betegségekben szenved, ilyen például a szisztémás lupus erythematosus (SLE, a természetes védekezőrendszert megtámadó betegség), a sarlósejtes vérszegénység (a vörösvérsejtek egy öröklött betegsége), a Crohn-betegség vagy fekélyes vastagbélgyulladás (krónikus gyulladásos bélbetegségek), illetve a rosszindulatú daganat.

A vérrög kialakulásának kockázata aszerint emelkedik, minél több ilyen tényező van jelen Önénél.

A vérrög tünetei attól függenek, hogy a vérrög hol jelenik meg.

A vérrög tünetei a lábában (mélyvénás trombózis; MVT)

A mélyvénás trombózis (MVT) néven ismert, a lábban lévő vérrög tünetei lehetnek:

- az egyik lábszár duzzanata vagy a lábszárban vagy lábon található véna mentén lévő duzzanat;
- lábfájdalom vagy -érzékenység, amely felálláskor vagy járáskor rosszabbodik;
- fokozott melegségérzet az érintett lábon, vörös vagy elszíneződött bőrrel.

A vérrög tünetei a tüdejében (tüdőembólia; TE)

A tüdőembólia (TE) néven ismert, a tüdőben lévő vérrög tünetei lehetnek:

- hirtelen fellépő, megmagyarázhatatlan légszomj vagy gyors légzés;
- hirtelen köhögés, amely éles mellkasi fájdalommal vagy vérfelköhögéssel járhat;
- vér felköhögése;
- súlyos szédülés;
- szapora vagy szabálytalan szívverés.

A szívroham tünetei

A szívroham, más néven miokardiális infarktus tünetei átmenetiek lehetnek, és az alábbi tünetekkel jelentkezhetnek:

- mellkasi fájdalom, kellemetlen érzés, nyomás-, nehézség-, szorítás- vagy teltségérzet a mellkasában, a karjában vagy a mellcsontja alatt;
- a hátába, állkapcsába, torkába, karjába vagy gyomrába sugárzó kellemetlen érzés;
- teltségérzet, emésztési zavar vagy fulladás érzése;
- verejtékezés, émelygés, hányás vagy szédülés;
- rendkívüli gyengeség, szorongás vagy légszomj;
- szapora vagy szabálytalan szívverés.

A sztrók tünetei

A sztrók tünetei lehetnek:

- az arc, kar vagy lábszár, különösen a test egyik felén hirtelen kialakuló gyengesége vagy zsibbadása;
- hirtelen járási nehézség, szédülés, az egyensúly vagy a koordináció elvesztése;
- hirtelen kialakuló zavartság, beszéd- vagy beszédértési zavar;
- az egyik vagy mindkét szemet érintő hirtelen kialakuló látászavar;
- hirtelen kialakuló, súlyos vagy elhúzódó, ismeretlen okból fennálló fejfájás;
- eszméletvesztés vagy ájulás görcsrohammal vagy anélkül.

Műtét

Ha műtétje lesz, mondja el a sebész orvosnak, hogy a Ryeqo-t szedi.

Májdaganatok vagy májbetegség

Ritka esetekben májdaganatokról vagy májbetegségről számoltak be ösztrogént és progesztozént szedő nőknél. Ha sárgaság bármilyen tünetét tapasztalja, további tanácsért forduljon kezelőorvosához.

Vesekárosodás

Amennyiben a vizelettermelődés csökkenését észleli, vagy folyadék-visszatartást észlel, amely a lábszár, a boka vagy a láb duzzanatát okozza, további orvosi tanácsért forduljon kezelőorvosához.

Változás a menstruációs vérzés jellegében (az Ön „menstruációs ciklusa”)

A Ryeqo-kezelés általában a menstruációs vérzés (az Ön „menstruációs ciklusa”) jelentős csökkenéséhez vezet, vagy akár le is állíthatja azt a kezelés első 30 napja során. Ha azonban továbbra is túlzott vérzést tapasztal, mondja el a kezelőorvosának.

Depresszió

Ha hangulatváltozásokat vagy depressziós tüneteket tapasztal, további tanácsért forduljon kezelőorvosához.

Emelkedett vérnyomás

Ritka esetekben a Ryeqo-kezelés a vérnyomás kismértékű emelkedéséhez vezethet. Ha a megemelkedett vérnyomás bármely tünetét tapasztalja, további tanácsért forduljon kezelőorvosához.

A méhmióma előreesése és kizáródása

A méhmiómák bárhol kialakulhatnak a méh izomfalán, beleértve a nyálkahártya alatti területet is, ami egy vékony szövetréteg a méhben. Néhány nőnél a méhmióma előreeshet vagy kizáródhat a méhnyakon keresztül a hüvelybe, és jelentősen súlyosbíthatja a méh vérzését vagy fájdalmát. Ha súlyos méhvézést tapasztal miután a tünetei javultak a Ryeqo-kezelés alatt, további tanácsért forduljon kezelőorvosához.

Epehólyag-betegségek

Néhány ösztrogén és progesztozén hormont tartalmazó gyógyszer – ideértve a Ryeqo-t is – szedő nő epehólyag-betegségekről (epekö vagy epehólyag-gyulladás) számolt be. Ha szokatlanul erős fájdalmat tapasztal a bordaív alatt vagy a hasának felső részén, orvosi tanácsért forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők nem szedhetik a Ryeqo-t, mivel a Ryeqo biztonságosságát és hatékonyságát ebben a korcsoportban még nem állapították meg.

Egyéb gyógyszerek és a Ryeqo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Ryeqo hatását, illetve a Ryeqo befolyásolhatja ezek hatását.

- Az **epilepszia** kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például karbamazepin, topiramát, fenitoin, fenobarbitál, primidon, oxkarbazepin, felbamát).
- A humán immundeficienciavírus-fertőzés/szerzett immunhiányos tünetegyüttes (**HIV/AIDS**) kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például ritonavir, efavirenz).
- A **hepatitisz C vírus (HCV)** kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például boceprevir, szofoszbuvir, velpataszvir, voxilaprevir, telaprevir, glecaprevir).
- A **gombás fertőzések** kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, grizeofulvin).
- A **bakteriális fertőzések** kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például rifampicin, rifabutin, klaritromicin, eritromicin, gentamicin, tetraciklin, grizeofulvin).
- A **tüdőartériák magas vérnyomásának** kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például boszentán).
- A **magasvérnyomás**-betegség kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például diltiazem, karvedilol, verapamil).
- A **szabálytalan szívverés** kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin, verapamil).
- Az **angina** kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például ranolazin, karvedilol, verapamil).
- A **transzplantációt követő** szervkilökődés megelőzésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például ciklosporin).
- **Közönséges orbáncfüvet** (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Ryeqo-t, ha terhes vagy szoptat. Ha úgy gondolja, hogy Ön terhes vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha terhes lesz, hagyja abba a Ryeqo szedését és forduljon kezelőorvosához.

A Ryeqo leállítja az ovulációt, és így nem valószínű, hogy teherbe esne a Ryeqo alkalmazása során, ha azt az ajánlottak szerint alkalmazza. Az ovuláció és a menstruációs vérzés a Ryeqo-kezelés abbahagyása után rövid időn belül visszatér, így alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazását kell elkezdeni a Ryeqo-kezelés abbahagyása után azonnal.

Attól függően, hogy a ciklusa során mikor kezdi el a Ryeqo szedését, az ovuláció Ryeqo általi teljes gátlása nem azonnal alakul ki, emiatt a Ryeqo szedésének megkezdését követő első hónapban hormonmentes fogamzásgátlás (például gumióvszer) alkalmazása szükséges.

Ha 2 vagy több egymást követő napon kihagyja a gyógyszer bevitelét, hormonmentes fogamzásgátlás (például gumióvszer) alkalmazása szükséges a következő 7 napban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ryeqo-nak nincs ismert hatása a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

Laboratóriumi vizsgálatok

Ha vér- vagy vizeletvizsgálatra van szüksége, mondja el kezelőorvosának vagy a laboratóriumi személyzetnek, hogy a Ryeqo-t szedi, mert ez a gyógyszer befolyásolhatja egyes vizsgálatok eredményeit.

A Ryeqo laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Ryeqo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egy tablettá.

A tablettát minden nap szájon át kell bevenni, nagyjából ugyanabban az időben, étkezéstől függetlenül, kevés folyadékkal együtt.

Javasoljuk, hogy a menstruációs vérzés első 5 napján kezdje el a Ryeqo szedését. Ha a menstruációs ciklusának másik időpontjában kezdi, akkor kezdetben szabálytalan vagy erősebb vérzést tapasztalhat.

Ha az előírtnál több Ryeqo-t vett be

Súlyos káros hatásokról még nem számoltak be, ha egyszerre több adagot vettek be a gyógyszerből. Nagy mennyiségű ösztrogén hányingert és hányást, hüvelyi vérzést okozhat. Ha túl sok Ryeqo tablettát vett be, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni a Ryeqo-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut, majd másnap folytassa a tablettá szedését a szokásos módon. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Ryeqo szedését

Ha abba akarja hagyni a Ryeqo szedését, először beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa elmagyarázza a kezelés abbahagyásának hatásait, és megbeszéli Önnel az egyéb lehetőségeket.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A következő mellékhatásokat jelentették a Ryeqo alkalmazásakor, és az alábbiakban felsoroljuk azokat a gyakoriságuk szerint.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hőhullám.
- túlzott, szabálytalan vagy hosszan tartó méhvérzés.
- hajhullás.
- a szex iránti csökkent érdeklődés.
- ingerlékenység.
- fokozott verejtékezés.
- csomó a mellszövetben (emlőciszta).
- emésztési zavarok.
- éjjeli verejtékezés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- méhmióma kizáródása (a mióma teljesen vagy részben a hüvelyen keresztül kibukkan, általában fokozott hüvelyi vérzéssel).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ryeqo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ryeqo?

- A készítmény hatóanyaga a relugolix, az ösztradiol és a noretiszteron-acetát. 40 mg relugolixot, 1 mg ösztradiolt és 0,5 mg noretiszteron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mannit (E421), nátrium-keményítő-glikolát, hidroxipropil-cellulóz (E463), magnézium-sztearát (E572), 2910-es típusú hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Ryeqo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ryeqo halvány sárga vagy sárga, kerek, filmbevonatú, 8 mm-es, egyik oldalán „415” jelöléssel ellátott, a másik oldalán jelzés nélküli tabletták. 28 filmtablettát tartalmazó tartályokban kapható. Minden tartály tartalmaz nedvességmegkötő anyagot és egy indukcióval lezárt, gyermekzárás kupakkal van ellátva.

Kiszereles:

Egy tartály (28 db tabletták)

Három tartály (84 db tabletták)

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Richter Gedeon Nyrt.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Magyarország

Gyártó (gyártási tétel felszabadító helyszínek)

Richter Gedeon Nyrt.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Magyarország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu>.