

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg relugoliksa (relugolixum), 1 mg estradiola (estradiolum) (kā hemihidrātu) un 0,5 mg noretisterona acetāta (norethisteroni acetat).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur aptuveni 80 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši dzeltena līdz dzeltena, apaļa 8 mm apvalkotā tablete ar uzrakstu “415” vienā pusē un ar plakanu virsmu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ryeqo ir paredzēts vidēji smagu līdz smagu dzemdes miomas simptomu ārstēšanai pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Viena Ryeqo tablete ir jālieto vienu reizi dienā apmēram vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabletes ir jānorij, pēc vajadzības uzdzerot nelielu šķidruma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar osteoporozes vai kaulu masas zuduma riska faktoriem duālās enerģijas rentgena absorbcimetriju (DXA) ieteicams veikt pirms ārstēšanas ar Ryeqo sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Uzsākot ārstēšanu, pirmā tablete ir jālieto 5 dienu laikā pēc menstruālās asiņošanas sākuma. Ja ārstēšanu uzsāk citā menstruālā cikla dienā, sākotnēji var rasties neregulāra un/vai spēcīga asiņošana.

Grūtniecība ir jāizslēdz pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Ryeqo.

Ryeqo var lietot bez pārtraukuma. Lietošanas pārtraukšana jāapsver, kad pacientei iestājas menopauze, jo ir zināms, ka, sākoties menopauzei, dzemdes fibroīdi regresē. DXA skenēšana ir ieteicama pēc 1 gada ārstēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ryeqo kontraceptīvās īpašības

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāpārtrauc jebkuras hormonālās kontracepcijas lietošana, jo hormonālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nehormonālās kontracepcijas metodes ir jālieto vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanās uzsākšanas.

Pēc vismaz vienu mēnesi ilgas lietošanas Ryeqo nomāc ovulāciju sievietēm, kuras lieto ieteikto devu, un nodrošina pietiekamu kontracepciju.

Sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāpaskaidro, ka ovulācija ātri atjaunosies pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tādējādi sarunai ar pacientu par atbilstošajām kontracepcijas metodēm ir jānotiek pirms ārstēšanas pārtraukšanas un uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jāuzsāk alternatīvas kontracepcijas lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aizmirstas devas

Ja deva ir aizmirsta, zāles ir jālieto pēc iespējas ātrāk un tad jāturpina to lietošana nākamajā dienā parastajā laikā.

Ja devas ir aizmirstas 2 vai vairāk dienas pēc kārtas, nehormonālā kontracepcijas metode ir jāpielieto nākamās 7 ārstēšanās dienas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Indikācijā nav noteikta atbilstoša Ryeqo lietošana gados vecāku cilvēku grupā.

Nieru darbības traucējumi

Ryeqo devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ryeqo devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ryeqo ir kontrindicēts sievietēm ar smagu aknu slimību, ja aknu darbības rādītāji nav normalizējušies (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ryeqo nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem saistībā ar vidēji smagu līdz smagu dzemdes miomas simptomu ārstēšanas indikāciju pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Ryeqo var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabletes ir jānorij, pēc vajadzības uzdzerot nelielu šķidruma daudzumu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Iepriekšējie vai esošie venozi trombemboliskie traucējumi (piem., dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija).
- Iepriekš bijusi vai esoša arteriāla trombemboliska sirds un asinsvadu slimība (piem., miokarda infarkts, cerebrovaskulārs notikums, sirds išēmiskā slimība).

- Zināmi trombofiliski traucējumi (piem., C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts vai aktivētā proteīna C (APC) rezistence, ieskaitot Leidenes V faktoru (skatīt 4.4. apakšpunktu)).
- Zināma osteoporoze.
- Galvassāpes ar fokāliem neiroloģiskiem simptomiem vai migrēnas galvassāpes ar auru (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Zināmi steroīdo dzimumhormonu ietekmēti ļaundabīgie audzēji (piem., dzimumorgānu vai krūšu) vai aizdomas par tiem.
- Aknu audzēji, esoši vai anamnēzē (labdabīgi vai ļaundabīgi) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smaga aknu slimība, esoša vai anamnēzē, kamēr aknu darbības rādītāji nav normalizējušies.
- Grūtniecība vai aizdomas par grūtniecību un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Nezināmas etioloģijas dzimumorgānu asiņošana.
- Hormonālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ryeqo ir jāparaksta tikai pēc rūpīgas diagnozes noteikšanas.

Medicīniskā izmeklēšana/konsultācija

Pirms Ryeqo lietošanas uzsākšanas vai atkārtotas parakstīšanas ir jāiegūst pilna pacienta medicīniskā anamnēze (ieskaitot ģimenes anamnēzi). Ir jāizmēra asinsspiediens un jāveic fizikālā izmeklēšana, vadoties pēc kontraindikācijām (skatīt 4.3. apakšpunktu) un brīdinājumiem attiecībā uz lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšanās laikā ir jāveic periodiskas pārbaudes saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Pirms Ryeqo lietošanas uzsākšanas ir jāpārtrauc jebkuras hormonālās kontracepcijas lietošana (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nehormonālās kontracepcijas metodes ir jālieto vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanās uzsākšanas. Grūtniecība ir jāizslēdz pirms Ryeqo lietošanas vai atkārtotas ārstēšanas uzsākšanas.

Trombembolisko traucējumu risks

Estrogēnu un progestogēnu saturošu zāļu lietošana palielina arteriālās vai venozās trombembolijas (ATE vai VTE) risku salīdzinājumā ar šo zāļu nelietošanu.

ATE/VTE risks ar Ryeqo nav novērtēts. Ryeqo satur estrogēna un progestogēna devas, kas ir mazākas par devām, kuras tiek izmantotas kombinētajos hormonālajos kontraceptīvajos līdzekļos, un ir paredzētas kombinācijā ar relugolīksu, gonadotropīnus atbrīvojošā hormona (GnRH) receptora antagonistu, kas nomāc estrogēna un progesterona sintēzi olnīcās. Estradiola līmenis lietojot Ryeqo ir robežās, kas ir novērojams menstruālā cikla agrīnajā folikulārajā fāzē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja parādās ATE/VTE, ārstēšana ir nekavējoties jāpārtrauc. Ryeqo ir kontraindicēts sievietēm, kurām ir bijusi vai pašlaik ir venoza vai arteriāla trombemboliskā slimība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Venozās trombembolijas (VTE) riska faktori

Venozo trombembolisko komplikāciju risks sievietēm, kuras lieto zāles ar estrogēnu un progestogēnu, var būtiski palielināties, ja sievietei ir papildu riska faktori, it īpaši, ja pastāv vairāki riska faktori (skatīt 1. tabulu tālāk).

1. tabula. VTE riska faktori

Riska faktors	Komentārs
Aptaukošanās (ķermeņa masas indekss [KMI] pārsniedz 30 kg/m ²)	Palielinoties KMI, risks būtiski pieaug.
Ilgstoša imobilizācija, plaša operācija vai smaga trauma	Šajos gadījumos ieteicams pārtraukt zāļu lietošanu (plānveida operācijas gadījumā vismaz četras nedēļas iepriekš) un neatsākt lietošanu laika periodā līdz divām nedēļām pēc imobilizācijas pilnīgas pārtraukšanas.
Pozitīva ģimenes anamnēze (VTE) brāļim vai māšai, vai kādam no vecākiem, it īpaši relatīvi nelielā vecumā, piem., pirms 50 gadu vecuma.	Ja pastāv aizdomas par iedzimtu predispozīciju, pirms zāļu lietošanas sievietei jānosūta pie speciālista.
Citi medicīniski stāvokļi, kas saistīti ar VTE	Vēzis, sistēmas sarkanā vilkēde, hemolītiski-urēmiskais sindroms, hroniska iekaisīga zarnu slimība (Krona slimība vai čūlainais kolīts) un sirpjveida šūnu anēmija.
Vecuma palielināšanās	Īpaši vairāk par 35 gadiem.

Jāņem vērā trombembolijas paaugstinātais risks grūtniecības laikā un, it īpaši, 6 nedēļas ilgajā pēcdzemdību periodā (informāciju par “Grūtniecību un barošanu ar krūti” skatīt 4.6. apakšpunktā).

VTE (dziļo vēnu trombozes un plaušu embolijas) simptomi

Ja parādās simptomi, sievietei ieteicams nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un informēt ārstu par Ryeqo lietošanu.

Dziļo vēnu trombozei (DVT) var būt šādi simptomi:

- unilaterāla kājas un/vai pēdas tūska vai tūska pa kājas vēnas gaitu;
- kājas sāpes vai sāpīgums, ko var just tikai pieceļoties vai staigājot;
- skartās kājas paaugstināta temperatūra; sarkana vai izmainīta kājas ādas krāsa.

Plaušu embolijai (PE) var būt šādi simptomi:

- neizskaidrojams pēkšņš elpas trūkums vai ātra elpošana;
- pēkšņš klepus, kas var būt saistīts ar asins atklepošanu;
- asas sāpes krūšu kurvī;
- izteikta apreibuma sajūta vai reibonis;
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība.

Daži no šiem simptomiem (piem., elpas trūkums, klepus) ir nespecifiski un tos var nepareizi interpretēt kā saistītus ar biežāk sastopamiem vai ne tik nopietniem notikumiem (piem., elpceļu infekciju).

Arteriālās trombembolijas (ATE) riska faktori

Epidemioloģiskajos pētījumos ir iegūti dati par estrogēnu/progestogēnu saturošo zāļu saistību ar arteriālo trombemboliju (miokarda infarkts) vai cerebrovaskulāro notikumu (piem., transitoriska išēmiska lēkme, insults) palielinātu risku. Arteriālās trombembolijas notikums var būt letāls.

Estrogēnu vai progestogēnu saturošas zāles lietojošām sievietēm ar papildu riska faktoriem var būt ievērojami palielināts arteriālo trombembolisko komplikāciju risks, it īpaši, ja pastāv vairāki riska faktori (skatīt 2. tabulu tālāk).

2. tabula. ATE riska faktori

Riska faktors	Piezīmes
Vecuma palielināšanās	Īpaši vairāk par 35 gadiem.
Smēķēšana	Ja sieviete vēlas lietot zāles, jāiesaka atmest smēķēšanu.
Hipertensija	
Aptaukošanās (ķermeņa masas indekss [KMI] pārsniedz 30 kg/m ²)	Palielinoties KMI, risks būtiski pieaug.
Pozitīva ģimenes anamnēze (ATE) brālim vai māšai, vai kādam no vecākiem, it īpaši relatīvi nelielā vecumā, piem., pirms 50 gadu vecuma).	Ja pastāv aizdomas par iedzimtu predispozīciju, pirms zāļu lietošanas sieviete jānosūta pie speciālista.
Migrēna	Migrēnas biežuma vai smaguma pieaugums zāļu lietošanas laikā (kas var būt cerebrovaskulāra notikuma priekšstadija) var būt tūlītējas lietošanas pārtraukšanas iemesls.
Citi medicīniski stāvokļi, kas saistīti ar nevēlamiem vaskulāriem notikumiem.	Cukura diabēts, hiperhomocisteīnēmija, sirds vārstuļu slimība un priekškambaru mirdzēšana, dislipoproteīnēmija un sistēmas sarkanā vilkēde.

ATE simptomi

Ja parādās simptomi, sievietei ieteicams nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un informēt veselības aprūpes speciālistu par Ryeqo lietošanu.

Cerebrovaskulāra notikuma simptomi var būt:

- pēkšņš sejas, rokas vai kājas nejutīgums vai vājums, it īpaši vienā ķermeņa pusē;
- pēkšņa apgrūtināta iešana, reibonis, līdzsvara vai koordinācijas zudums;
- pēkšņš apjukums, runāšanas vai saprašanas grūtības;
- pēkšņi redzes traucējumi vienā vai abās acīs;
- pēkšņas spēcīgas vai ilgstošas nezināmas etioloģijas galvassāpes;
- samaņas zudums vai ģībonis ar vai bez krampju lēkmes.

Pārejoši simptomi liecina, ka notikums ir transitoriska išēmiska lēkme.

Miokarda infarkta simptomi var būt:

- sāpes, diskomforts, spiediena, smaguma, žņaugšanas vai pilnuma sajūta krūšu kurvī, rokā vai aiz krūšu kaula;
- diskomforta sajūtas izstarpšana uz muguru, žokli, rīkli, roku vai vēderu;
- pilnuma sajūta, gremošanas traucējumu vai smakšanas sajūta;
- svīšana, slikta dūša, vemšana vai reibonis;
- izteikts vājums, trauksme vai elpas trūkums;
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība.

Kaulu masas zuduma risks

Ziņots, ka dažām sievietēm, kuras tika ārstētas ar Ryeqo un kurām ārstēšanas sākumā bija normāls kaulu minerālais blīvums (KMB), kaulu masas zudums svārstījās no > 3 līdz 8%.

Tāpēc DXA skenēšana ir ieteicama pēc pirmajām 52 ārstēšanas nedēļām, lai pārbaudītu, vai pacientam nav nevēlamas pakāpes KMB zuduma, kas pārsniedz ieguvumu no ārstēšanas ar Ryeqo.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizvērtē Ryeqo ieguvumi un riski tiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir kaula lūzums pēc nelielas traumas vai citi osteoporozes vai kaulu masas zuduma riska faktori, tai skaitā tādi pacienti, kuri lieto zāles, kas varētu ietekmēt KMB. Šiem pacientiem pirms ārstēšanas ar Ryeqo uzsākšanas ieteicams veikt DXA skenēšanu. Ryeqo lietošanu nedrīkst uzsākt, ja ar KMB zudumu saistītais risks pārsniedz iespējamo ārstēšanas ieguvumu.

Aknu audzēji vai aknu slimība

Ryeqo ir kontrindicēts sievietēm ar labdabīgiem vai ļaundabīgiem aknu audzējiem vai aknu slimību, kamēr aknu darbības rādītāji nav normalizējušies (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja parādās dzelte.

Klīniskajos pētījumos asimptomātiska, pārejoša alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās, kas vismaz 3 reizes pārsniedza atsauces diapazona augšējo robežu, radās < 1% dalībnieku, kuri tika ārstēti ar Ryeqo. Akūtu aknu darbības testu rezultātu noviržu dēļ var būt nepieciešama Ryeqo lietošanas pārtraukšana, līdz aknu darbības testu rezultāti atgriežas normas robežās.

Nieru darbības traucējumi

Relugoliksa iedarbība palielinās pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), kaut gan devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ar hemodialīzi izvadītais relugoliksa daudzums nav zināms.

Menstruālās asiņošanas cikla izmaiņas

Pacientes ir jāinformē, ka pirmajos 2 ārstēšanas mēnešos ārstēšana ar Ryeqo parasti izraisa menstruālo asiņu zaudējuma samazinājumu vai amenoreju.

Sievietēm, kuras lietoja Ryeqo, 24. nedēļas novērtējumā bieži konstatēja amenoreju (51,6%) ciklisku asiņošanu (15,4%), bet pārējām (31,9%) bija neregulāra asiņošana. Turklāt 52. nedēļas novērtējumā 70,6% sieviešu, kuras lietoja Ryeqo, visticamāk, konstatēja amenoreju.

Nepārejošas pārmērīgas asiņošanas gadījumā pacientēm ir jāinformē savs ārsts.

Ryeqo kontraktīvās īpašības

Ryeqo nodrošina pietiekamu kontraktivitāti, lietojot vismaz 1 mēnesi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāpaskaidro, ka ovulācija ātri atjaunosies pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tāpēc uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jāuzsāk alternatīvas kontraktivitātes lietošana.

Samazināta spēja atpazīt grūtniecību

Sievietēm, kuras lieto Ryeqo, parasti ir amenoreja vai menstruālās asiņošanas apjoma, intensitātes vai ilguma samazināšanās.

Šīs menstruālās asiņošanas cikla izmaiņas var samazināt spēju savlaicīgi atpazīt grūtniecības iestāšanos. Veiciet grūtniecības testu, ja ir aizdomas par grūtniecību, un pārtrauciet ārstēšanos, ja grūtniecība tiek apstiprināta.

Dzemesdes fibroīdu prolapsa vai ekspulsija

Submukozi dzemesdes fibroīdi ir bieži sastopami (no 15 līdz 20% sieviešu ar dzemesdes fibroīdiem), un daži var noslīdēt caur dzemesdes kaklu vai tikt izgrūsti — dažreiz ar pārejošu dzemesdes asiņošanas pasliktināšanos. Sievietes ar zināmiem submukoziem dzemesdes fibroīdiem vai sievietes, attiecībā uz kurām pastāv aizdomas, ka viņām ir submukozi dzemesdes fibroīdi, ir jāinformē par dzemesdes fibroīda prolapsa vai izgrūšanas iespējamību, ārstējoties ar Ryeqo, un viņām ir jāsaņem informācija par savu ārstu, ja atkārtoti notiek smaga asiņošana pēc asiņošanas simptomu uzlabošanās, kamēr tiek veikta ārstēšana ar Ryeqo.

Depresija

Rūpīgi jānovēro sievietes ar depresiju anamnēzē un jāpārtrauc Ryeqo lietošana, ja depresija atkārtojas smagā pakāpē. Dati par Ryeqo vai citu estradiolu un progestīnus saturošu zāļu saistību ar depresijas iestāšanos vai esošās depresijas paasinājumu ir ierobežoti. Sievietēm tiek ieteikts konsultēties ar savu ārstu garastāvokļa izmaiņu un depresīvu simptomu gadījumā, tostarp drīz pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Hipertensija

Lai gan ir ziņots par nelielu asinsspiediena paaugstināšanos sievietēm, kuras lieto Ryeqo, klīniski nozīmīgi paaugstināšanās gadījumi ir reti. Tomēr, ja Ryeqo lietošanas laikā attīstās noturīga, klīniski nozīmīga hipertensija, tā ir jāārstē un jānovērtē ārstēšanas turpināšanas ieguvums. Ja ārstēšana ar Ryeqo ir pārtraukta, lietošanu var atsākt, ja ar antihipertensīvu terapiju var tikt sasniegtas normāla asinsspiediena vērtības.

Žultspūšļa slimība

Lietojot estrogēnus un progestogēnus, tai skaitā Ryeqo, ziņots par tādu slimību, kā, piemēram, žultspūšļa slimība, holelitiāze un holecistīts, attīstību vai pasliktināšanos, bet pierādījumi par saistību ar Ryeqo lietošanu ir nepārliecinoši.

Laboratoriskie testi

Estrogēnu un progestogēnu lietošana var ietekmēt noteiktu laboratorisko testu rezultātus, tostarp aknu bioķīmiskos parametrus, vairogdziedzera, virsnieru un nieru funkciju, olbaltumvielu (transportieru) plazmas līmeņus, piem., kortikosteroīdu saistošo globulīnu un lipīdu/lipoproteīnu frakcijas, ogļhidrātu vielmaiņas parametrus un koagulācijas un fibrinolīzes parametrus. Izmaiņas parasti paliek normālu laboratorijas rādītāju robežās.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ieteikumi par mijiedarbību ar Ryeqo ir balstīti uz atsevišķo sastāvdaļu mijiedarbības izvērtējumu.

Citu zāļu ietekme uz Ryeqo sastāvdaļām

Relugolikss

Perorālie P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori

Ryeqo vienlaicīga lietošana ar perorāliem P-gp inhibitoriem nav ieteicama. Relugolikss ir P-gp substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu), un mijiedarbības pētījumā ar eritromicīnu, P-gp un vidēji spēcīgu citohroma P450 (CYP) 3A4 inhibitoru, relugoliksa zemlīknes laukums (AUC) un maksimālā koncentrācija (C_{max}) palielinājās 6,2 reizes. Vienlaicīga P-gp inhibitoru lietošana var palielināt relugoliksa iedarbību, tai skaitā atsevišķu pretinfekcijas līdzekļu (piem., eritromicīna, klaritromicīna, gentamicīna, tetraciklīna), pretsēnīšu līdzekļu (ketokonazola, itrakonazola), antihipertensīvo līdzekļu (piem., karvedilola, verapamila), antiaritmisko līdzekļu (piem., amiodarona, dronedarona, propafenona, hinidīna), antianginālo līdzekļu (piem., ranolazīna), ciklosporīna, cilvēka imūndeficīta vīrusa (human immunodeficiency virus, HIV) vai C hepatīta vīrusa (hepatitis C virus, HCV) proteāzes inhibitoru (piem., ritonavīra, telaprevīra) lietošana. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vienu vai divas reizes dienā lietojamiem perorāliem P-gp inhibitoriem (piem., azitromicīnu), vispirms lietojiet Ryeqo, un P-gp inhibitoru lietojiet vismaz 6 stundas vēlāk, kā arī biežāk pārbaudiet pacientus, vai viņiem neveidojas nevēlamas blakusparādības.

Spēcīgi citohroma P450 3A4 (CYP3A4) un/vai P-gp induktori

Ryeqo vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem nav ieteicama. Klīniskās mijiedarbības pētījumā ar rifampicīnu — spēcīgu CYP3A4 un P-gp induktoru, relugoliksa C_{\max} un AUC samazinājās attiecīgi par 23% un 55%. Zāles, kas izraisa spēcīgu CYP3A4 un/vai P-gp indukciju, piemēram, pretepilepsijas līdzekļi (piem., karbamazepīns, topiramāts, fenitoīns, fenobarbitāls, primidons, okskarbazepīns, felbamāts), pretinfekcijas līdzekļi (piem., rifampicīns, rifabutīns, grizeofulvīns), divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), bosentāns un HIV vai HCV proteāzes inhibitori (piem., ritonavīrs, boceprevīrs, telaprevīrs) un nenukleozīdie reversās transkriptāzes inhibitori (piem., efavirens), var samazināt relugoliksa koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības pavājināšanos.

CYP3A4 inhibitori

Relugoliksa vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, kuri neinhibē P-gp (vorikonazols), klīniski nozīmīgi nepalielināja relugoliksa iedarbību. Turklāt, klīniskās mijiedarbības pētījumā vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu — vāju CYP3A4 enzīmu inhibitoru, klīniski nozīmīgi neietekmēja relugoliksa iedarbību.

Estradiols un noretisterona acetāts

CYP3A4 inhibitori

Zāles, kas inhibē zāļu metabolismā iesaistītos aknu enzīmus, piem., ketokonazols, var palielināt Ryeqo sastāvā esošā estrogēna un noretisterona koncentrāciju asinīs.

CYP enzīmu induktori

Estrogēnu un progestogēnu metabolismu var palielināt tādu vielu vienlaicīga lietošana, kas inducē zāļu metabolismā iesaistītos enzīmus, it īpaši citohroma P450 enzīmus, piemēram, pretepilepsijas līdzekļi (piem., fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piem., rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns, efavirens).

Lai gan ritonavīrs, telaprevīrs un nelfinavīrs ir spēcīgi inhibitori, tie darbojas arī kā induktori un var samazināt estrogēnu un progestogēnu iedarbību.

Augu valsts preparāti, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), var inducēt estrogēnu un progestogēnu metabolismu. Estrogēnu metabolisma palielināšanās klīniski var izraisīt efektivitātes samazināšanos attiecībā uz aizsardzību pret kaulu masas zudumu. Tāpēc ilgstoša vienlaicīga aknu enzīmu induktoru un Ryeqo lietošana nav ieteicama.

Ryeqo sastāvdaļu ietekme uz citām zālēm

Relugoliks

Relugoliks ir vājš CYP3A4 induktors. Lietojot vienlaicīgi ar ikdienas 40 mg relugoliksa devu, midazolāma — jutīga CYP3A4 substrāta, AUC un C_{\max} samazinājās par attiecīgi 18% un 26%. Tomēr, pamatojoties uz klīnisko pētījumu ar midazolāmu, klīniski nozīmīga relugoliksa ietekme uz citiem CYP3A4 substrātiem nav paredzama.

Relugoliks ir krūts vēža rezistences proteīna (breast cancer resistant protein, BCRP) inhibitors *in vitro*, tāpēc tika veikts mijiedarbības pētījums ar rosuvastatīnu — BCRP un organisko anjonu transporta polipeptīdu 1B1 (organic-anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) substrātu. Lietojot vienlaicīgi ar ikdienas 40 mg relugoliksa devu, rosuvastatīna AUC un C_{\max} samazinājās par attiecīgi 13% un 23%. Ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un tāpēc vienlaicīgas lietošanas gadījumā rosuvastatīna devas pielāgošana nav ieteicama. Ryeqo klīniskā ietekme uz citiem BCRP substrātiem nav izvērtēta, un tās nozīme citiem BCRP substrātiem nav zināma.

Relugoliks var izraisīt intestinālā P-gp piesātinājumu, lietojot 40 mg devu, jo relugoliks demonstrē farmakokinētiku, kas pieaug vairāk nekā proporcionāli devai devu diapazonā no 10 līdz 120 mg, kas var izraisīt lielāku vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir jutīgi P-gp substrāti, uzsūkšanos. Nav veikti klīniski mijiedarbības pētījumi ar P-gp substrātiem, piemēram, dabigatrāna eteksilātu vai feksofenadīnu. Tāpēc vienlaicīga lietošana ar jutīgiem P-gp substrātiem nav ieteicama.

Estradiols un noretisterona acetāts

Estrogēnu un progesterogēnu saturošas zāles var ietekmēt noteiktu citu aktīvo vielu metabolismu. Tādējādi, lietojot Ryeqo, koncentrācija plazmā var vai nu palielināties (piem., ciklosporīns), vai samazināties (piem., lamotrigīns). Var būt nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā

Ryeqo nomāc ovulāciju sievietēm, kuras lieto ieteikto devu, un nodrošina pietiekamu kontracepciju. Nehormonālās kontracepcijas metodes ieteicams izmantot 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas un 7 dienas pēc 2 vai vairāk izlaistām secīgām devām. Hormonālo kontraceptīvo līdzekļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāpaskaidro, ka ovulācija ātri atjaunosies pēc ārstēšanas ar Ryeqo pārtraukšanas. Tādējādi sarunai ar pacientu par atbilstošajām kontracepcijas metodēm ir jānotiek pirms ārstēšanas pārtraukšanas un uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jāuzsāk alternatīvas kontracepcijas lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par relugoliksa lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka relugoliksa iedarbība grūtniecības sākumā var palielināt agrīna spontānā aborta risku (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz farmakoloģisko iedarbību, nevar izslēgt nelabvēlīgu ietekmi uz grūtniecību.

Ryeqo lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pārtrauciet zāļu lietošanu, ja ir iestājusies grūtniecība.

Šķiet, ka kaitīgās iedarbības risks ir mazs vai nav palielināts bērniem, kas ir dzimuši sievietēm, kuras agrīnajā grūtniecības periodā ir nejauši lietojušas estrogēnus un progesterogēnus kā perorālos kontracepcijas līdzekļus. Ir jāņem vērā paaugstināts VTE risks pēcdzemdību periodā, atsākot Ryeqo lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Neklīnisko pētījumu rezultāti norāda, ka relugoliksks izdalījās pienā žurkām, kuras zīda mazuļus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pieejamu datu par relugoliksa vai tā metabolītu klātbūtni mātes pienā vai tā ietekmi uz zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti. Nosakāms estrogēna un progesterogēnu daudzums ir identificēts krūts pienā sievietēm, kuras saņēma estrogēna plus progesterogēna terapiju. Nevar izslēgt ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti.

Barošana ar krūti ir kontrindicēta Ryeqo lietošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu) un 2 nedēļas pēc Ryeqo lietošanas pārtraukšanas.

Fertilitāte

Ryeqo inhibē ovulāciju un bieži izraisa amenoreju. Ovulācija un menstruālā asiņošana ātri atjaunosies pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ryeqo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības bija karstuma viļņi (8,3%) un dzemdes asiņošana (4,7%).

Nevēlamo zāļu blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā uzskaitītās nevēlamās zāļu blakusparādības ir klasificētas atbilstoši biežumam un orgānu sistēmu klasei. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās zāļu blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības

Psihiskie traucējumi	
Bieži	Aizkaitināmība
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Karstuma viļņi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Dispepsija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Alopēcija Pārmērīga svīšana Svīšana naktī
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži	Dzemdes asiņošana* Krūts cista Samazināta dzimumtieksme
Retāk	Dzemdes miomas ekspulsija

* ietver menorāģiju un metrorāģiju

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Vienreizējas relugoliksa devas līdz 360 mg (9 reizes lielāka par ieteicamo klīnisko devu — 40 mg) tika dotas veseliem vīriešiem un sievietēm un kopumā tika labi panestas.

Par pārdozēšanu līdz 2 reizēm virs ieteicamās devas ir ziņots relugoliksa kombinācijā ar estradiolu un noretisterona acetātu klīniskās izstrādes laikā, un netika ziņots par nevēlamām parādībām.

Ja notiek pārdozēšana, ir ieteicama atbalstoša ārstēšana. Ar hemodialīzi izvadītais relugoliksa, estradiola vai noretisterona daudzums nav zināms.

Netika ziņots par nopietnu kaitīgu iedarbību maziem bērniem pēc estrogēnu saturošu zāļu lielu devu akūtas norīšanas. Estradiola un noretisterona acetāta pārdozēšana var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu, un sievietēm var būt zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīta asiņošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Hipofīzes un hipotalāma hormoni un to analogi, anti-gonadotropīnu atbrīvojošie hormoni, ATĶ kods: H01CC54

Darbības mehānisms

Relugoliks ir nepeptīdu GnRH receptoru antagonists, kas saista un kavē GnRH receptorus priekšējā hipofīzes daivā. Cilvēkiem GnRH receptora inhibēšanas rezultāts ir no devas atkarīgs luteinizējošā hormona (LH) un folikulus stimulējošā hormona (FSH) izdalīšanās samazinājums no priekšējās hipofīzes daivas. Rezultātā samazinās cirkulējošā LH un FSH koncentrācijas. Šis FSH koncentrācijas samazinājums novērš folikulu augšanu un attīstību, līdz ar to samazinot estrogēna ražošanu. LH pieplūduma novēršana kavē ovulāciju un dzeltenā ķermeņa attīstību, kas novērš progesterona ražošanu. Tāpēc Ryeqo nodrošina pietiekamu kontracepciju, lietojot vismaz 1 mēnesi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Estradiols ir tāds pats, kā endogēni izstrādātais hormons, un ir spēcīgs nukleārā estrogēna receptora (ER) apakštipu agonists. Ārēji lietotais estradiols atvieglo ar hipoestrogēnisko stāvokli saistītos simptomus, piemēram, vazomotoros simptomus un kaulu minerālā blīvuma zudumu.

Noretisterona acetāts ir sintētiskais progestogēns. Tā kā estrogēni veicina endometrija augšanu, brīvais estrogēns palielina endometrija hiperplāzijas un vēža risku. Progestogēna pievienošana samazina estrogēna izraisītās endometrija hiperplāzijas risku sievietēm, kurām nav veikta histerektomija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ietekme uz hipofīzes un olnīcu hormoniem

Pēc relugoliksa lietošanas tiek novērota ātra no devas atkarīga cirkulējošo LH, FSH un estradiola koncentrāciju samazināšanās. Lietojot 40 mg devu, novērota estradiola koncentrāciju samazināšanās, kas ir tuva maksimālajai un ir pēcmenopauzes diapazonā. Klīniskajos pētījumos vidējās estradiola koncentrācijas ar Ryeqo tika konsekventi uzturētas vismaz par 10 pg/ml augstākā līmenī, salīdzinot ar vienu pašu relugoliksi. 3. fāzes klīniskajos pētījumos ar Ryeqo estradiola koncentrācijas mediāna pirms devas lietošanas pēc 24 nedēļām bija aptuveni 33 pg/ml, kas atbilda estradiola koncentrācijai menstruālā cikla agrīnā folikulārā fāzē. Lietojot Ryeqo, progesterona koncentrācija tika uzturēta < 3,0 ng/ml līmenī.

Ietekme uz ovulācijas funkciju

Vienas kohortas pētījumā ar veselām sievietēm pirmsmenopauzes periodā Ryeqo lietošana vienu reizi dienā 84 dienas būtiski nomāca folikulu augšanu visā 84 dienu terapijas periodā (vidējais dominējošā folikula lielums apmēram 6 mm) un ovulācija tika kavēta 100% sieviešu, vērtējot pēc Hūglānda-Skūbijas sistēmas (*Hoogland-Skouby scores*). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas visām sievietēm (66 no 67) novērtēja ovulācijas atgriešanos 43 dienu laikā (vidēji 23,5 dienās).

Efektivitāte un drošums 24 nedēļu laikā

Ryeqo efektivitāte un drošums, lietojot to vienu reizi dienā, tika novērtēts divos replikāta 24 nedēļu, daudz nacionālos, randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos pacientēm 18-50 gadu vecumā ar dzemdes fibroīdu izraisītu spēcīgu menstruālo asiņošanu. Pacientēm vajadzēja būt ultrasonogrāfijā apstiprinātiem dzemdes fibroīdiem un menstruālajam asins zudumam (MAZ) ≥ 80 ml, kas noteikts ar sārmainā hematīna metodi.

Abos pētījumos bija 3 ārstēšanas grupas: sievietes randomizēja, lai 24 nedēļas saņemtu 40 mg relugoliksa + 1 mg estradiola un 0,5 mg noretisterona acetāta (E2/NETA) (Ryeqo) vai 24 nedēļas — placebo, vai 12 nedēļas — 40 mg relugoliksa un pēc tam — 12 nedēļas 40 mg relugoliksa vienlaicīgi ar E2/NETA. Sieviešu vecuma mediāna bija 42 gadi, un vidējais ķermeņa

masas indekss bija 31,7 kg/m². Aptuveni 49,4% sieviešu piederēja melnādaino rasei, 44,7% — baltādaino rasei un 5,9% — citai rasei.

Spēcīgas menstruālās asiņošanas samazināšanās

Abos pētījumos grupā, kurā sievietes saņēma Ryeqo, salīdzinājumā ar placebo tika novērots statistiski nozīmīgi lielāks pacienšu ar atbildes reakciju, ko definēja kā MAZ tilpumu < 80 ml un MAZ tilpuma samazinājumu par vismaz 50% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, procentuālais daudzums (4. tabula). MAZ tilpuma samazinājumu konstatēja jau pirmajā novērtējumā (4. nedēļa). Citu ar asiņošanu saistītu sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir attēloti 4. tabulā. Visiem galvenajiem sekundāriem mērķa kritērijiem tika veikta alfa vērtības kontrole.

4. tabula. Primāro un atlasītu sekundāro efektivitātes novērtējumu rezultāti 1. pētījumā un 2. pētījumā

	1. pētījums		2. pētījums	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Pacienšu ar atbildes reakciju skaits (%) ^{a,b}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Pacienšu, kurām MAZ < 80 ml, skaits (%)	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Pacienšu, kurām MAZ tilpuma samazinājums ir ≥ 50%, skaits (%)	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Pacienšu ar amenoreju skaits (%) ^{b,c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Pacienšu, kurām hemoglobīna koncentrācija uzlabojās par > 2 g/dl, skaits (%) ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Pacienšu, kuras sasniedza NRS ≤ 1, skaits (%) ^{b,e}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Primārā dzemdes fibroīda tilpuma procentuālās izmaiņas	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Dzemdes tilpuma procentuālās izmaiņas	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Paciente ar atbildes reakciju ir definēta kā sieviete, kurai ārstēšanas pēdējo 35 dienu laikā MAZ tilpums ir < 80 ml un MAZ tilpums ir samazinājies par vismaz 50% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

^b p vērtība < 0,0001 ir Ryeqo un placebo salīdzinājums, kas stratificēts pēc MAZ tilpuma sākuma stāvokli (< 225 ml, ≥ 225 ml) un ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika, pārējā pasaule).

^c Amenoreja ir definēta kā amenoreja, smērēšanās vai niecīga asiņošana (MBL < 5 ml), ko apstiprina e-dienasgrāmatas dati 2 secīgās vizītēs.

^d Pacientēm ar sākotnējo hemoglobīna līmeni ≤ 10,5 g/dl

^e Pacientēm ar vidēji spēcīgām vai spēcīgām sāpēm sākuma stāvoklī

Saīsinājumi: E2 = estradiols; MAZ = menstruālais asins zudums; NETA = noretisterona acetāts; NRS = numeriskā analoģu skala (numerical rating scale, NRS); UFSQoL = dzemdes fibroīdu simptomi un dzīves kvalitāte

Kaulu minerālā blīvuma (KMB) mērījumi 104 nedēļu laikā

Ryeqo ietekmi uz KMB novērtēja ar duālās DXA metodi reizi 12 nedēļās. Kopumā 477 sievietes, kas pabeidza 24 nedēļu pivotālos pētījumus (1. un 2. pētījums), tika iekļautas 28 nedēļu ilgā, atklātā, vienas grupas pagarinājuma pētījumā (3. pētījums), kurā visas sievietes saņēma Ryeqo. Papildu 52 nedēļu pētījumā (randomizētā izslēgšanas pētījumā) kopumā tika iesaistītas 228 sievietes, kuras pabeidza dalību pagarinājuma pētījumā. Viņas šajā papildu pētījumā tika atkārtoti randomizētas, lai saņemtu Ryeqo vai placebo (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Kaulu minerālā blīvuma (KMB) mērījumi 104 nedēļu laikā

	<u>Ryeqo</u> (N = 163)	<u>Placebo</u> (N = 164)
Mugurkaula jostas daļa (L1 – L4)		
<i>1. un 2. pētījums</i>		
<i>Sākuma stāvoklis</i>		
N	163	164
LS vidējā	1,2	1,3
(95% TI)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<i>12. nedēļa</i>		
N	145	146
LS vidējās % izmaiņas ^a	-0,368	0,403
(95% TI)	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<i>24. nedēļa</i>		
N	153	156
LS vidējās % izmaiņas ^a	-0,229	0,241
(95% TI)	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
3. pētījums	<u>Ryeqo</u>	<u>Placebo → Ryeqo</u>
<i>36. nedēļa</i>		
N	154	138
LS vidējās % izmaiņas ^a	-0,726	-0,246
(95% TI)	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
<i>52. nedēļa</i>		
N	132	120
LS vidējās % izmaiņas ^a	-0,804	-0,775
(95% TI)	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
Randomizēts izslēgšanas pētījums	<u>Ryeqo</u>	<u>Placebo</u>
<i>104. nedēļa</i>		
N	82	78
LS vidējās % izmaiņas ^b	0,81	0,10
(95% TI)	(0,20, 1,42)	(-0,52, 0,72)

Saīsinājumi: LS vidējā = mazākā kvadrāta vidējā; E2 = estradiols; NETA = noretisterona acetāts

^a % izmaiņas no sākuma stāvokļa

^b % izmaiņas no 52. nedēļas novērtējuma

KMB LS vidējā procentuālās izmaiņas mugurkaula jostas daļā Ryeqo grupā, salīdzinot sākuma stāvokli ar 36. nedēļu un 52. nedēļu, bija attiecīgi -0,73% un -0,80%. Lai gan 95% TI augšējā robeža 52. nedēļā bija mazāka par 0, vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli nebija klīniski nozīmīgas, jo apakšējā robeža joprojām bija lielāka par 2,2% — robežvērtību, kas tiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Placebo grupai, kas pēc 24 nedēļu placebo lietošanas saņēma Ryeqo, mugurkaula jostas daļas KMB konstatēja līdzīgas procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Randomizēta izslēgšanas pētījuma laikā LS vidējās procentuālās izmaiņas no 52. nedēļas novērtējuma Ryeqo grupā bija 0,81%, savukārt pacientiem, kuri pabeidza 104. nedēļu ārstēšanu ar Ryeqo, LS vidējās procentuālās izmaiņas no sākuma stāvokļa bija 0,04% (n = 32).

KMB mērījumi 12 nedēļu laikā sievietēm, kuras ārstēja ar relugoliksa monoterapiju

Sievietēm, kuras 1. un 2. pētījumā 12 nedēļas ārstēja ar relugoliksa monoterapiju, mugurkaula jostas daļas KMB samazinājās attiecīgi par 2,0% un 1,92% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. KMB

procentuālo izmaiņu atšķirības starp sievietēm, kuras ārstēja ar Ryeqo, un tām, kuras ārstēja ar relugoliksa monoterapiju, 12. nedēļā bija statistiski ticamas, liecinot par efektivitāti kaulu masas zuduma novēršanā, lietojot relugoliksi kombinācijā ar E2/NETA (Ryeqo).

Lai salīdzinātu Ryeqo ietekmi uz KMB procentuālajām izmaiņām 52 nedēļu ārstēšanas laikā, tika veikts novērojuma pētījums neārstētām sievietēm līdzvērtīgā vecumā ar dzemdes fibroīdiem, lai novērtētu longitudinālo KMB sievietēm premenopauzē vecumā no 18-50 gadiem (slimības dabiskās gaitas pētījums). KMB procentuālās izmaiņas, lietojot Ryeqo laika periodā līdz 52 nedēļām, atbilst izmaiņām, kas konstatētas līdzvērtīga vecuma sieviešu grupai premenopauzē ar dzemdes fibroīdiem. KMB vidējās procentuālās izmaiņas 52 nedēļu laikā norādīja uz nelielu KMB pazemināšanos vecuma grupā no 35 gadiem, kas bija tikai nedaudz zemāka sievietēm, kuras saņēma Ryeqo, salīdzinājumā ar šīs vecuma grupas sievietēm slimības dabiskās gaitas pētījumā.

Ietekme uz endometriju

Sieviešu apakšgrupai tika veikta endometrija biopsija sākuma stāvoklī, 24. nedēļā un 52. nedēļā. Endometrija hiperplāzijas gadījumi netika konstatēti.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Ryeqo visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās par dzemdes leiomiomas ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Relugoliksa, estradiola (E2), kopējā estrona (E1) un noretisterona (NET) farmakokinētiskie parametri pēc vienas Ryeqo tabletes perorālas lietošanas veselām sievietēm pēc menopauzes tukšā dūšā ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Relugoliksa, estradiola, kopējā estrona un noretisterona vienas devas farmakokinētiskie parametri sievietēm pēc menopauzes

	Relugolikss	Estradiols (E2)	Nekonjugēts Estrons (E1)	Noretisterons (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml vai pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml vai 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)
Terminālais t _{1/2} (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Saīsinājumi: AUC_{0-∞} = laukums zem koncentrācijas-laika līknes no laika 0, kas ekstrapolēts līdz bezgalībai; C_{max} = maksimālā novērotā koncentrācija; E1 = estrons; E2 = estradiols; NET = noretisterons; T_{max} = laiks līdz maksimālajai novērotajai koncentrācijai; t_{1/2} = eliminācijas pusperiods

Piezīme. Sākumstāvokļa koriģētie farmakokinētiskie parametri estradiolam un nekonjugētajam E1 ir sniegti šajā tabulā. Ir parādītas aritmētiskās vidējās vērtības un standartnovirzes, izņemot t_{max}, kur ir parādīta mediāna un diapazons (minimālais, maksimālais). AUC_{0-∞} ir izteikts ng*h/ml relugoliksam un NET un pg*h/ml nekonjugētajam E2 un nekonjugētajam E1. C_{max} ir izteikts ng/ml relugoliksam un NET un pg/ml nekonjugētajam E2 un nekonjugētajam E1.

Relugoliksa, estradiola (E2), kopējā estrona (E1) un noretisterona (NET) farmakokinētiskie parametri līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc Ryeqo lietošanas vienu reizi dienā 6 nedēļu laikā veselām sievietēm pirms menopauzes ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Relugoliksa, estradiola, kopējā estrona un noretisterona vairāku devu farmakokinētiskie parametri sievietēm pirms menopauzes

	Relugolikss	Estradiols (E2)	Nekonjugēts Estrons (E1)	Noretisterons (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml vai pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/ml vai 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)
Efektīvais t _{1/2} (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Saīsinājumi: AUC₀₋₂₄ = laukums zem koncentrācijas-laika līknes devu lietošanas intervālā (24);

C_{max} = maksimālā novērotā koncentrācija; E1 = estrons; E2 = estradiols; NET = noretisterons; T_{max} = laiks līdz maksimālajai novērotajai koncentrācijai.

Piezīme. Ir parādītas aritmētiskās vidējās vērtības un standartnovirzes, izņemot t_{max}, kur ir parādīta mediāna un diapazons (minimālais, maksimālais). AUC₀₋₂₄ ir izteikts ng*h/ml relugoliksam un NET un pg*h/ml nekonjugētajam E2 un nekonjugētajam E1. C_{max} ir izteikts ng/ml relugoliksam un NET un pg/ml nekonjugētajam E2 un konjugētajam E1. Efektīvais pusperiods relugoliksam tiek aprēķināts no uzkrāšanas koeficientiem, pamatojoties uz AUC vērtībām pēc vairāku relugoliksa 40 mg devu lietošanas.

Uzsūkšanās

Relugoliksa uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas primāri notiek ar P-gp izvadīšanas transportiera palīdzību, kam relugolikss ir substrāts. Pēc perorālas lietošanas relugolikss ātri uzsūcas, sasniedzot sākotnējo maksimālo vērtību 0,25 stundas pēc devas, kam seko viena vai vairākas secīgas uzsūkšanās maksimālās vērtības līdz 12 stundām pēc devas. Relugoliksa absolūtā biopieejamība ir 11,6%. Pēc Ryeqo lietošanas kopā ar kalorijām bagātu maltīti ar augstu tauku saturu relugoliksa AUC_{0-∞} un C_{max} bija samazinājušies par attiecīgi 38% un 55%, salīdzinot ar stāvoklī tukšā dūšā.

Pēc vienas Ryeqo devas perorālas lietošanas tukšā dūšā nekonjugētā estradiola koncentrācijas lēni palielinājās, vidējām koncentrācijām sasniedzot maksimālās koncentrācijas vērtības 8 stundas pēc devas lietošanas. Pēc Ryeqo lietošanas pēc kalorijām bagātas maltītes ar augstu tauku saturu netika novērota nekāda klīniski nozīmīga ēdiena ietekme uz estradiola vai estrogēnu metabolītu iedarbību.

Pēc perorālas lietošanas noretisterona acetāts zarnās un aknās ātri biotransformējas noretisteronā (NET). Pēc vienas Ryeqo devas perorālas lietošanas tukšā dūšā NET koncentrācijas tika sākotnēji kvantitatīvi noteiktas 0,5 stundas pēc devas lietošanas, pēc tam ātri palielinoties vidējās koncentrācijas sasniedza maksimālās koncentrācijas 1 stundas laikā.

Uztura ietekme

Lietošana kopā ar ēdienu samazināja relugoliksa AUC un C_{max} attiecīgi par 38% un 55%, salīdzinot ar tukšu dūšu; tomēr relugoliksa iedarbības samazināšanās tiek uzskatīta par klīniski nenozīmīgu. Netika novērota klīniski nozīmīga pārtikas ietekme uz estradiola, estrogēna metabolītu vai noretisterona iedarbību.

Izkliede

Relugolikss no 68% līdz 71% saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ar vidējo kopējo asins un plazmas attiecību 0,78. Estradiols un noretisterons, cirkulējot asinīs, līdzīgā apmērā saistās ar dzimumhormonus saistošo globulīnu (SHBG; no 36% līdz 37%) un albumīnu (61%), kamēr tikai aptuveni 1–2% ir nesaistīti. Šķietamā izklijes tilpuma (V_z) vērtība 19 x 10³ l, kas iegūta absolūtā biopieejamības pētījumā pēc intravenozas lietošanas, norāda, ka relugolikss plaši izplatās audos. Eksoģēno un endoģēno estradiolu izklijde ir līdzīga. Estrogēni plaši izklijējas organismā un parasti augstākās koncentrācijās ir atrodami dzimumhormonu mērķa orgānos.

Biotransformācija

In vitro pētījumi norāda, ka primārie CYP enzīmi, kas veicina vispārējo oksidatīvo relugoliksa vielmaiņu aknās, bija CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) ar oksidatīvajiem metabolītiem, metabolītu A un metabolītu B, ko attiecīgi veidoja CYP3A4/5 un CYP2C8.

Eksogēnā un endogēnā estradiola metabolisms ir līdzīgs. Estradiola metabolisms notiek pārsvarā aknās un zarnās, kā arī mērķa orgānos un ietver mazāk aktīvu vai neaktīvu metabolītu, ieskaitot estronu, kateholestrogēnus un vairākus estrogēna sulfātus un glikuronīdus, veidošanos. Estrogēni tiek izvadīti ar žulti, hidrolizēti un reabsorbēti (enterohepatiskā cirkulācija) un pārsvarā izvadīti ar urīnu bioloģiski neaktīvā formā. Estrona un estradiola oksidācijā iesaistās citohroma P450 enzīmi, galvenokārt CYP1A2, CYP1A2 (ārpus aknām), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 un CYP2C9.

Vissvarīgākie noretisterona metabolīti ir 5 alfa dihidronoretisterona un tetrahidronoretisterona izomēri, kas tiek izvadīti pārsvarā urīnā kā sulfātu vai glikuronīdu konjugāti.

Eliminācija

Pēc absorbcijas aptuveni 20% relugoliksa tiek izvadīti kā neizmainīta aktīvā viela urīnā un 80% tiek izvadīti ar vielmaiņas starpniecību pa vairākiem mazsvarīgiem vielmaiņas ceļiem un/vai ar neizmainītas aktīvās vielas žults sekrēciju. Aptuveni 38% no lietotās devas tiek izdalīti kā metabolīti (izņemot metabolītu C) izkārnījumos un urīnā. Metabolīts C, ko veido zarnu mikroflora, ir galvenais metabolīts izkārnījumos (51%) un papildus atspoguļo neabsorbētās aktīvās vielas klātbūtni.

Relugoliksa, estradiola un noretisterona eliminācijas pusperioda vidējā terminālā fāzē ($t_{1/2}$) pēc vienas Ryeqo tabletes devas lietošanas ir attiecīgi 61,5 stundas, 16,6 stundas un 10,9 stundas. Relugoliksa līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 12 līdz 13 dienu lietošanas vienu reizi dienā. Relugoliksa uzkrāšanās pakāpe pēc lietošanas vienu reizi dienā ir aptuveni divkārtīga, atspoguļojot 25 stundu efektīvo eliminācijas pusperiodu un atbalstot relugoliksa lietošanu vienu reizi dienā.

Ziņots, ka E2 un NET uzkrāšanās pēc lietošanas vienu reizi dienā notiek no 33% līdz 47% gadījumu, lai gan, lietojot kopā ar relugoliksu, vāju CYP3A mediēta zarnu (presistēmiska) metabolisma induktoru, ir sagaidāms, ka E2 uzkrāšanās būs līdzīga vai mazliet zemāka.

Linearitāte/nelinearitāte

Relugoliksam raksturīgs iedarbības pieaugums, kas vairāk nekā proporcionāls devai devu diapazonā no 1 līdz 80 mg, kas ir vizuāli izteiktāks devām, kas lielākas par 20 mg, un uzskata, ka tas ir saistīts ar zarnu P-gp piesātinājumu, kas, savukārt, izraisa orālās biopieejamības pieaugumu. Relugoliksa farmakokinētika, lietojot 40 mg relugoliksa vienu reizi dienā nav atkarīga no laika.

Īpašas pacientu grupas

Vienas devas farmakokinētiskie parametri veselīgiem japāņiem un eiropiešu rasei piederošām pētāmajām personām neatšķīrās, kas liecina, ka etniskā izcelsme neietekmē relugoliksa farmakokinētiku. Populācijas FK analīze liecina, ka nav klīniski nozīmīgu atšķirību relugoliksa iedarbībā, pamatojoties uz vecumu, rasi vai etnisko piederību, ķermeņa masu vai KMI. Tā kā estradiols un noretisterona acetāts ir labi zināmas hormonālo kombinēto zāļu sastāvdaļas, pētījumi īpašas pacientu grupās netika veikti.

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas relugoliksa 40 mg devas lietošanas pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem relugoliksa iedarbības $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} palielinājās par attiecīgi 1,5 un 1,1 reizi, salīdzinot ar veselīgām kontroles grupas pētāmajām personām ar normālu nieru funkciju. Pēc vienas relugoliksa 40 mg devas lietošanas pacientēm ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem relugoliksa iedarbības $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} palielinājās par 1,5 reizēm, salīdzinot ar veselīgām kontroles grupas pētāmajām personām ar normālu nieru funkciju. Viegli nieru darbības traucējumi nebija nozīmīgs kovariāts nevienam

relugoliksa farmakokinētiskajam parametram populācijas farmakokinētiskajā modelī. Lai gan, ārstējot pacientes ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu), ir jāievēro piesardzība, Ryeqo devu pielāgošana pacientēm ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru slimības beigu stadijā ar vai bez hemodialīzes ietekme uz Ryeqo komponentu estradiola, noretisterona un relugoliksa farmakokinētiku sievietēm pirms menopauzes nav vērtēta. Ar hemodialīzi izvadītais relugoliksa, estradiola vai noretisterona daudzums nav zināms.

Aknu darbības traucējumi

Ryeqo nedrīkst lietot pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ryeqo devas pielāgošana pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc vienas relugoliksa 40 mg devas lietošanas pacientēm ar viegliem aknu darbības traucējumiem relugoliksa $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar veselajām kontroles grupas pētāmajām personām ar normālu aknu funkciju. Pēc vienas relugoliksa 40 mg devas lietošanas pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem relugoliksa $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi samazinājās par 5% un palielinājās 1,2 reizes, salīdzinot ar veselajām kontroles grupas pētāmajām personām ar normālu aknu funkciju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti neklīniskie pētījumi ar relugoliksu kombinācijā ar estradiolu un noretisterona acetātu. Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvā toksicitāte un attīstība

Grūsnām trušu mātītēm, kam organoģenēzes laikā perorāli tika dots relugolikss, spontānais aborts un pilnīga metiena zaudēšana tika novērota pie iedarbības līmeņiem (AUC), kas ir salīdzināmi ar to, kas ir sasniegts pie cilvēkiem ieteicamās devas 40 mg/dienā. Ietekme uz embriofetālo attīstību žurkām netika novērota; tomēr relugolikss būtiski nemijiedarbojas ar GnRH receptoriem šo sugu dzīvniekiem.

Pētījumos izmantotajiem dzīvniekiem estradiols vai estradiola valerāts uzrādīja embrijam letālu ietekmi pat relatīvi mazās devās; tika novērotas uroģentiālā trakta malformācijas un vīrišķā dzimuma augļu feminizācija.

Noretisterons, līdzīgi citiem progestogēniem, izraisīja sievišķā dzimuma augļu virilizāciju žurkām un pērtiķiem. Pēc lielām noretisterona devām tika novērota letāla iedarbība uz embrijiem.

Zīdīšanas periods

Žurkām laktācijas laikā 14. dienā pēc dzemdībām vienreizējas perorālas 30 mg/kg devas veidā lietojot radioaktīvi iezīmētu relugoliksu, relugolikss un/vai tā metabolīti 2 h pēc zāļu lietošanas pienā bija tādā koncentrācijā, kas līdz pat 10 reizēm pārsniedza koncentrāciju plazmā; 48 stundas pēc zāļu lietošanas šī koncentrācija samazinājās līdz zēmam līmenim. Lielāko daļu no radioaktivitātes, kas iegūta no relugoliksa, pienā nodrošināja neizmainīts relugolikss.

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumi liecina, ka relugolikss var apdraudēt ūdens vidi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts

Mannīts (E421)
Nātrija cietes glikolāts
Hidroksiopropilceluloze (E463)
Magnija stearāts (E572)
Hīpromeloze, tips 2910 (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ryeqo tabletes ir iepakotas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar mitruma absorbentu un ir noslēgtas ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu. Katra pudele satur 28 tabletes.

Iepakojumu izmēri:

Viena pudele (28 tabletes).

Trīs pudeles (84 tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles var radīt risku videi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 16. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes
relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola (kā hemihidrātu) un 0,5 mg noretisterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
3×28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt mitruma absorbentu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ryeqo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes
relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

28 tabletes

6. CITA

Satur arī laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

Nenorīt mitruma absorbentu.

Gedeon Richter Plc.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ryeqo un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ryeqo lietošanas
3. Kā lietot Ryeqo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ryeqo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ryeqo un kādam nolūkam tās lieto

Ryeqo satur aktīvās vielas relugoliksi, estradiolu un noretisterona acetātu. To lieto dzemdes fibroīdu (parasti zināmu kā miomas), kas ir labdabīgi dzemdes audzēji, vidēji smagu līdz smagu simptomu ārstēšanai. Ryeqo lieto pieaugušām sievietēm (vecākām par 18 gadiem), pirms viņas sasniedz menopauzi.

Dažām sievietēm dzemdes fibroīdi var izraisīt stipru menstruālo asiņošanu (Jūsu menstruācijas) un sāpes iegurnī (sāpes zem nabas). To lieto Jūsu fibroīdu ārstēšanai, lai apturētu vai samazinātu asiņošanu un samazinātu sāpes un diskomfortu iegurnī, kas saistīti ar dzemdes fibroīdiem.

Šīs zāles satur relugoliksi, kas bloķē noteiktus receptorus smadzenēs, un tas samazina hormonu izstrādi, kuri savukārt stimulē estradiola un progesterona veidošanos olnīcās. Kad tie ir bloķēti, samazinās organismā cirkulējošā estrogēna un progesterona līmenis. Šīs zāles satur arī divu veidu sievišķos hormonus, estradiolu, kurš pieder zāļu grupai, ko sauc par estrogēniem, un noretisteronu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par progestogēniem. Šo hormonu iekļaušana Ryeqo sastāvā palīdz uzturēt tādu hormonālo stāvokli, kas līdzīgs menstruālā cikla sākumam un tādējādi samazina simptomus, vienlaicīgi palīdzot aizsargāt kaulu stiprumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Ryeqo lietošanas

Nelietojiet Ryeqo šādos gadījumos:

Nelietojiet Ryeqo, ja Jums ir jebkurš no tālāk minētajiem stāvokļiem.

Ja Jums ir jebkurš no tālāk minētajiem stāvokļiem, Jums par to jāpastāsta savam ārstam:

- ja Jums ir **alerģija** pret relugoliksi, estradiolu, noretisterona acetātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai agrāk ir bijis asins **trombs kāju asinsvados** (dziļo vēnu tromboze), plaušās (plaušu embolija), sirdī (sirdslēkme), smadzenēs (insults) vai citās ķermeņa daļās;
- ja Jums ir vai agrāk ir bijusi asins trombu izraisīta slimība artērijās, piemēram, **sirdslēkme, insults** vai **stenokardija**;

- ja Jums ir **asinsreces traucējumi** (piemēram, C proteīna deficīts, S proteīna deficīts, antitrombīna III deficīts vai Leidenes V faktors);
- ja Jums ir **osteoporoze**;
- ja Jums ir **galvassāpes** ar fokāliem neiroloģiskajiem simptomiem, piemēram, paralīzi vai muskuļu kontroles zudumu, vai **migrēna** ar redzes traucējumiem;
- ja Jums ir jebkura tipa **vēzis**, ko varētu pasliktināt sievišķo dzimumhormonu iedarbība, piemēram, **krūts vai dzimumorgānu vēzis**;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši **aknu audzēji**;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi **aknu slimība** un Jūsu **aknu darbības rādītāji** nav normalizējušies;
- ja Jums ir **iestājusies grūtniecība** vai domājat, ka Jums **varētu būt iestājusies grūtniecība**, vai **barojat ar krūti**;
- ja Jums ir jebkāda nezināmas izcelsmes **dzimumorgānu asiņošana**;
- ja Jūs lietojat **hormonālās kontracepcijas līdzekļus** (piemēram, pretapaugļošanās tabletes) un nevēlaties pārtraukt to lietošanu.

Ja kāds no iepriekš minētajiem stāvokļiem Ryeqo lietošanas laikā rodas pirmo reizi, nekavējoties pārtrauciet tā lietošanu un konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums nav skaidrs kāds no iepriekš minētajiem punktiem, pirms Ryeqo lietošanas konsultēsieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ryeqo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums jāzina, ka lielākajai daļai sieviešu ārstēšanas laikā un dažas nedēļas pēc tam ir samazināta menstruālā asiņošana (menstruācijas) vai tās vispār nav.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums Jūsu slimības un ģimenes anamnēzi. Jūsu ārstam būs jāpārbauda arī Jūsu asinsspiediens un jāpārlicinās, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Iespējams, Jums vajadzēs veikt arī fizikālo izmeklēšanu un papildu pārbaudes, piemēram, krūšu izmeklēšanu un skenēšanu, lai izmērītu, cik stipri ir Jūsu kauli, kas būs specifiska Jūsu medicīniskajām vajadzībām un/vai bažām.

Pārtrauciet lietot Ryeqo un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt:

- jebkuru no stāvokļiem, kas minēti sadaļā “Nelietojiet Ryeqo šādos gadījumos”.
- ja pamanāt **aknu slimības pazīmes**:
 - Jūsu ādas vai acu baltumu dzeltēšanu (dzelti);
 - sliktu dūšu vai vemšanu, drudzi, izteiktu nogurumu;
 - tumšu urīnu, niezi vai sāpes vēdera augšdaļā;
- lielu **asinsspiediena paaugstināšanos** (simptomi var būt galvassāpes, nogurums, reibonis);
- pirmo reizi **migrēnu** vai neparasti smagas **galvassāpes**, kas parādās biežāk nekā agrāk;
- ja pamanāt iespējamās **asins tromba** pazīmes, kas var nozīmēt, ka Jums ir trombs kājā (proti, dziļo vēnu tromboze), vai plaušās (proti, plaušu embolija), sirdslēkme vai insults. Šo nopietno stāvokļu simptomu aprakstu, lūdzu, skatiet sadaļā ‘Ryeqo un asins trombu veidošanās risks’.
- ja Jums iestājas **grūtniecība**.

Pastāstiet ārstam, ja kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

- ja Jums ir viens vai vairāki **asins tromba veidošanās riska faktori**, kas uzskaitīti tālāk;
- ja Jums ir **paaugstināts asinsspiediens**;
- ja Jums ir **osteoporoze**;
- ja Jums ir **migrēna**;
- ja domājat, ka Jums var būt **iestājusies grūtniecība**. Ārstēšana ar Ryeqo parasti izraisa būtisku menstruālās asiņošanas (Jūsu menstruāciju) samazināšanos vai var pat to pārtraukt, apgrūtinot grūtniecības atpazīšanu;
- ja Jums ir vai iepriekš ir bijusi **depresija**;
- ja Jums ir **nieru slimība**.

Ryeqo un asins trombu veidošanās risks

Citu estrogēnu un progestogēnu saturošu zāļu lietošana palielina asins trombu veidošanās risku. Asins trombu veidošanās risks ar Ryeqo nav noteikts. Ryeqo samazina estrogēnu līdz līmenim, kas līdzinās tam, kāds ir normāla menstruālā cikla sākumā.

Faktori, kas var palielināt Jūsu asins tromba veidošanās risku Jūsu vēnā un/vai artērijā:

- Jums kļūstot vecākam (jo īpaši pēc 35 gadiem);
- ja Jums ir liekais svars (ķermeņa masas indekss > 30 kg/m²);
- ja Jums ir bijusi veikta **liela operācija** vai **Jūs ilgāku laiku neesat bijusi vertikālā stāvoklī** (piem., Jums ir ieģipsēta kāja);
- ja Jūs esat **nesen dzemdējusi**;
- ja kādam no Jūsu tuviem radniekiem ir bijis **trombs kājā, plaušā vai citā orgānā, sirdslēkme vai insults agrīnā vecumā** (piem., vecumā līdz 50 gadiem);
- ja Jūs **smēķējat**;
- ja Jums ir problēmas ar sirdi (**vārstuļu defekti**, sirds ritma traucējumi, ko sauc par **priekškambaru fibrilāciju**);
- ja Jums ir **diabēts**;
- ja Jums ir noteikti veselības traucējumi, piemēram, **sistēmiska sarkanā vilkēde** (SSV — slimība, kas skar organisma dabisko aizsargsistēmu), **sirpjveida šūnu anēmija** (iedzimta sarkano asins šūnu slimība), **Krona slimība** vai **čūlainais kolīts** (hroniskas iekaisīgas zarnu slimības) vai **vēzis**.

Jo vairāk faktoru Jums ir, jo lielāks ir asins tromba veidošanās risks.

Asins tromba simptomi būs atkarīgi no tā, kur asins trombs ir izveidojies.

*Asins tromba Jūsu kājā (**dziļo vēnu trombozes; DVT**) simptomi*

Asins tromba kājā, ko sauc par dziļo vēnu trombozi (DVT), simptomi var ietvert:

- kājas un/vai pēdas tūska vai tūska pa kājas vēnas gaitu;
- kājas sāpes vai sāpīgums, kas pastiprinās, pieceļoties vai staigājot;
- skartās kājas paaugstināta temperatūra; sarkana vai izmainīta kājas ādas krāsa.

*Asins tromba Jūsu plaušās (**plaušu embolijas; PE**) simptomi*

Asins tromba plaušās simptomi, ko sauc par plaušu emboliju (PE), simptomi var ietvert:

- neizskaidrojamu pēkšņu elpas trūkumu vai ātru elpošanu;
- pēkšņu klepu, kas var būt saistīta ar asām sāpēm krūškurvī;
- asins atklepošanu;
- izteiktu viegluma sajūtu galvā vai reiboni;
- ātru vai neregulāru sirdsdarbību.

Sirdslēkmes simptomi

Sirdslēkmes, ko sauc arī par miokarda infarktu, simptomi var būt pārejoši un var ietvert:

- sāpes, diskomfortu, spiediena, smaguma, žņaugšanas vai pilnuma sajūtu krūškurvī, rokā vai aiz krūšu kaula;
- diskomfortu, kas izstāro uz muguru, žokli, rīkli, roku, vēderu;
- pilnuma sajūtu, gremošanas traucējumus vai smakšanas sajūtu;
- svīšanu, slikto dūšu, vemšanu vai reiboni;
- izteiktu vājumu, trauksmi vai elpas trūkumu;
- ātru vai neregulāru sirdsdarbību.

Insulta simptomi

Insulta simptomi var ietvert:

- pēkšņu sejas, rokas vai kājas nejutīgumu vai vājumu, it īpaši vienā ķermeņa pusē;
- pēkšņas problēmas ar staigāšanu, reiboni, līdzsvara vai koordinācijas zudumu;
- pēkšņu apjukumu, runāšanas vai citu saprašanas grūtības;
- pēkšņus redzes traucējumus vienā vai abās acīs;

- pēkšņas spēcīgas vai ilgstošas nezināma iemesla galvassāpes;
- samaņas zudumu vai ģīboni ar vai bez krampju lēkmes.

Operācija

Ja Jums ir ielānota operācija, pastāstiet ķirurgam, ka Jūs lietojat Ryeqo.

Aknu audzēji vai aknu slimība

Retos gadījumos ir ziņots par aknu audzējiem vai aknu slimību sievietēm, kuras lieto estrogēnus un progestogēnus. Ja Jums ir jebkādi dzeltes simptomi, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Nieru darbības traucējumi

Ja Jums samazinās izdalītā urīna daudzums vai Jūs pamanāt šķidruma aizturi, kas izraisa kāju, potīšu vai pēdu pietūkumu, lūdzu, sazinieties ar ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Menstruālās asiņošanas cikla (Jūsu menstruāciju) izmaiņas

Pirmajās 30 dienās ārstēšana ar Ryeqo parasti izraisa būtisku menstruālās asiņošanas (Jūsu menstruāciju) samazināšanos vai var pat to pārtraukt. Tomēr, ja Jums turpinās pārmērīga asiņošana, pastāstiet savam ārstam.

Depresija

Ja Jums ir garastāvokļa izmaiņas vai jebkādi depresīvi simptomi, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Paaugstināts asinsspiediens

Retos gadījumos ārstēšana ar Ryeqo var izraisīt nedaudz paaugstinātu asinsspiedienu. Ja Jums ir jebkādi paaugstināta asinsspiediena simptomi, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Dzemes fibroīdu prolaps un ekspulsija

Dzemes fibroīdi var izveidoties jebkurā vietā dzemes muskuļu sienā, tostarp zem gļotādas — plānā dzemes audu slānī. Dažām sievietēm dzemes fibroīds var izspiesties vai izslīdēt caur dzemes kaklu makstī un izraisīt arī ievērojamu dzemes asiņošanas vai sāpju pastiprināšanos. Ja Jums ir smaga dzemes asiņošana pēc tam, kad simptomi bija uzlabojušies, ārstējoties ar Ryeqo, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Žultspūšļa darbības traucējumi

Dažas sievietes, kuras lietoja estrogēnu un progestogēnu, tostarp Ryeqo, ir ziņojušas par žultspūšļa darbības traucējumiem (žultsakmeņiem vai žultspūšļa iekaisumu). Ja Jums ir neparasti smagas sāpes zem ribu daļas vai vēdera augšdaļā, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu medicīnisko konsultāciju.

Bērni un pusaudži

Ryeqo nedrīkst lietot bērni vecumā līdz 18 gadiem, jo šai vecuma grupai Ryeqo drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Citas zāles un Ryeqo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, jo šīs zāles var ietekmēt Ryeqo iedarbību vai arī Ryeqo var ietekmēt šo zāļu iedarbību:

- noteiktas zāles **epilepsijas** ārstēšanai (piem., karbamazepīns, topiramāts, fenitoīns, fenobarbitāls, primidons, okskarbazepīns, felbamāts);
- noteiktas zāles cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas/iegūtā imūndeficīta sindroma (**HIV/AIDS**) ārstēšanai (piem., ritonavīrs, efavirens);
- noteiktas zāles **C vīrusa hepatīta (HCV)** ārstēšanai (piem., boceprevīrs, sofosbuvīrs, velpatasvīrs, voksilaprevīrs, telaprevīrs, glekaprevīrs);

- noteiktas zāles **sēnīšu infekciju** ārstēšanai (piem., ketokonazols, itrakonazols, flukonazols, grizeofulvīns);
- noteiktas zāles **bakteriālu infekciju** ārstēšanai (piem., rifampicīns, rifabutīns, klaritromicīns, eritromicīns, gentamicīns, tetraciklīns, grizeofulvīns);
- noteiktas zāles **paaugstināta asinsspiediena plaušu artērijās ārstēšanai** (piem., bosentāns);
- noteiktas zāles **paaugstināta asinsspiediena** ārstēšanai (piem., diltiazems, karvedilols, verapamils);
- noteiktas zāles **neregulāras sirdsdarbības** ārstēšanai (piem., amiodarons, dronedarons, propafenons, hinidīns, verapamils);
- noteiktas zāles **stenokardijas** ārstēšanai (piem., ranolazīns, karvedilols, verapamils);
- noteiktas zāles orgānu atgrūšanas novēršanai **pēc transplantācijas** (piem., ciklosporīns);
- augu valsts preparāti, kas satur **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Ryeqo, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet lietot Ryeqo un sazinieties ar savu ārstu.

Ryeqo aptur ovulāciju, un tāpēc ir maz ticams, ka Jums iestāsies grūtniecība, kamēr lietojat Ryeqo saskaņā ar ieteikumiem. Ovulācija un menstruālā asiņošana ātri atjaunojas pēc Ryeqo lietošanas pārtraukšanas, un uzreiz pēc Ryeqo lietošanas pārtraukšanas ir jāuzsāk alternatīvas kontracepcijas lietošana.

Atkarībā no tā, kurā sava menstruālā cikla brīdī sākat lietot Ryeqo, var paiet laiks, kamēr ar Ryeqo tiek iegūta pilnīga ovulācijas kavēšana; tāpēc pirmajā mēnesī pēc Ryeqo lietošanas uzsākšanas ir jāizmanto nehormonālās pretapaugļošanās metodes (piem., prezervatīvi).

Ja Jūs esat izlaidusi savas devas 2 vai vairāk dienas pēc kārtas, nākamajās 7 ārstēšanas dienās ir jāizmanto nehormonālās pretapaugļošanās metodes (piem., prezervatīvi).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ryeqo neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Laboratoriskie testi

Ja Jums jāveic asins vai urīna analīze, pastāstiet savam ārstam vai laboratorijas personālam, ka Jūs lietojat Ryeqo, jo šīs zāles var ietekmēt dažu analīžu rezultātus.

Ryeqo satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Ryeqo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Tablete ir jālieto perorāli katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu vai bez tā, uzdzerot nedaudz šķidruma.

Menstruācijas dēļ Ryeqo lietošanu ieteicams sākt pirmo 5 dienu laikā pēc menstruālās asiņošanas sākuma. Ja uzsākat lietošanu citā sava menstruālā cikla dienā, Jums sākumā var būt neregulāra vai stiprāka asiņošana.

Ja esat lietojis Ryeqo vairāk nekā noteikts

Nav ziņots par nopietnu kaitīgu ietekmi vairāku šo zāļu devu lietošanas dēļ vienā reizē. Lielas estrogēna devas var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu un asiņošanu no maksts. Ja Jūs lietojāt pārāk daudz Ryeqo tablešu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Ryeqo

Ja ir izlaista deva, lietojiet to, tiklīdz Jūs to atceraties, un tad atsāciet lietot savu tableti nākamajā dienā, kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja Jūs pārtraucat Ryeqo lietošanu

Ja vēlaties pārtraukt lietot Ryeqo, vispirms runājiet ar savu ārstu. Jūsu ārsts Jums izskaidros ārstēšanas apturēšanas sekas un apspriedīs ar Jums citas iespējas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Saistībā ar Ryeqo ir ziņots pa tālāk norādītajām blakusparādībām, un tās ir uzskaitītas tālāk atbilstoši to rašanās biežumam.

Biežas blakusparādības, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- karstuma viļņi;
- pārmērīga, neregulāra vai ilgstoša asiņošana no dzemdes (dzemdes asiņošana);
- matu izkrišana;
- samazināta interese par dzimumattiecībām;
- aizkaitināmība;
- pastiprināta svīšana;
- krūts audu piepampums (krūts cista);
- gremošanas traucējumi;
- svīšana naktī.

Retākas blakusparādības, var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- dzemdes miomas ekspulsija (fibroīds pilnīgi vai daļēji iznāk ārā no maksts, parasti to pavada pastiprināta asiņošana no maksts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ryeqo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ryeqo satur

- Aktīvās vielas ir relugolikss, estradiols un noretisterona acetāts. Viena apvalkotā tablete satur 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola un 0,5 mg noretisterona acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mannīts (E421), nātrija cietes glikolāts, hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E572), hipromeloze, tips 2910 (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Ryeqo ārējais izskats un iepakojums

Ryeqo ir gaiši dzeltena līdz dzeltena, apaļa, 8 mm apvalkotā tablete ar uzrakstu "415" vienā pusē un plakanu virsmu otrā pusē. Tās ir pieejamas pudelītēs, katrā ir pa 28 apvalkotajām tabletēm. Katra pudele satur arī mitruma absorbentu un ir noslēgta ar bērniem neatveramu vāciņu.

Iepakojumu izmēri:

Viena pudele (28 tabletes).

Trīs pudeles (84 tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

Ražotājs (sērijas ražošanas vietas)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.