

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' relugolix, 1 mg ta' estradiol (bħala hemihydrate) u 0.5 mg ta' norethisterone acetate.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 80 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, tonda, ta' lewn minn isfar ċar għal isfar ta' 8 mm b' "415" fuq naħa waħda u b'wiċċ vojta fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ryeqo huwa indikat għat-ttrattament ta' sintomi minn moderati għal severi ta' fibrojdi fl-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Għandha tittiehed pillola waħda ta' Ryeqo darba kuljum, bejn wiehed u ieħor fl-istess hin mal-ikel jew mhux mal-ikel. Il-pilloli għandhom jittiehdu ma' xi likwidu kif meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-osteoporozzi jew telf ta' għadam, assorbimetrija doppja bir-raġġi X (DXA) hi rakkomandata qabel ma jinbeda t-ttrattament b'Ryeqo (ara sezzjoni 4.4).

Meta jinbeda t-ttrattament, l-ewwel pillola għandha tittiehed fi żmien 5 ijiem mill-bidu tal-ħruġ ta' demm mestrwali. Jekk it-ttrattament jinbeda f'jum ieħor taċ-ċiklu mestrwali, inizjalment jista' jkun hemm ħruġ ta' demm irregolari u/jew qawwi.

Qabel jinbeda t-ttrattament b'Ryeqo, għandha tiġi eskluża t-tqala.

Ryeqo jista' jittiehed minghajr ebda interruzzjoni. It-twaqqif għandu jiġi kkunsidrat meta l-pazjenta tidhol fil-menopawża, peress li l-fibrojdji tal-utru huma maghrufa li jmorru lura meta tibda l-menopawża. Huwa rakkomandat scan ta' DXA wara sena ta' trattament (ara sezzjoni 4.4).

Karatteristiċi kontraċettivi ta' Ryeqo

Kwalunkwe metodu ta' kontraċezzjoni ormonali jehtieg li jitwaqqaf qabel il-bidu tat-trattament, peress li l-użu fl-istess hin tal-kontraċettivi ormonali huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Iridu jintużaw metodi ta' kontraċezzjoni mhux bl-ormoni għal mill-inqas xahar wara l-bidu tat-trattament.

Wara mill-inqas xahar użu ta' Ryeqo, Ryeqo jinibixxi l-ovulazzjoni fin-nisa li jkun qed jiehdu d-doża rakkomandata u jipprovdi kontraċezzjoni adegwata.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal iridu jingħataw il-parir li l-ovulazzjoni terġa' lura malajr wara li jitwaqqaf it-trattament. Għalhekk, għandha ssir diskussjoni mal-pazjent, rigward metodi ta' kontraċezzjoni xierqa qabel ma jitwaqqaf it-trattament u jehtieg li tinbeda kontraċezzjoni alternattiva immedjatament wara t-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Doži maqbuża

Jekk tinqabeż doża, it-trattament għandu jittiehed kemm jista' jkun malajr u mbagħad dan għandu jitkompla l-għada fil-hin tas-soltu.

Jekk id-doži jinqabzu għal jumejn konsekuttivi jew aktar, għandu jintuża metodu ta' kontraċezzjoni mhux ormonali għas-7 ijiem ta' trattament li jmiss (ara sezzjoni 4.6).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Ryeqo fil-popolazzjoni anzjana fl-indikazzjoni.

Indeboliment renali

Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal Ryeqo f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal Ryeqo f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Ryeqo huwa kontraindikata f'nisa b'mard tal-fwied sever sakemm il-valuri tal-funzjoni tal-fwied ma jkunux reġġu lura għan-normal (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Ryeqo fi tfal taht it-18-il sena għall-indikazzjoni tat-trattament ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi fl-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Ryeqo jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel. Il-pilloli għandhom jittiehdu ma' xi likwidu kif mehtieg.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

- Disturb tromboemboliku fil-vini, fil-passat jew fil-preżent (eż. trombozi fil-vini profondi, emboliżmu pulmonari).
- Marda kardjovaskulari bi tromboemboliżmu fl-arterji, fil-passat jew fil-preżent (eż. infart mijokardjali, inċident ċerebrovaskulari, mard tal-qalb iskemiku).
- Disturbi trombofilici magħrufa (eż. defiċjenza ta' proteina C, ta' proteina S jew ta' antitrombina jew reżistenza għal proteina C attivata ((APC, activated protein C), inkluż il-Fattur V Leiden (ara sezzjoni 4.4)).
- Osteoporozzi magħrufa
- Uġigh ta' ras b'sintomi newroloġici fokali jew uġigh ta' ras tal-emigranja b'awra (ara sezzjoni 4.4).
- Tumuri malinni magħrufa jew suspettati influwenzati minn sterojdi tas-sess (eż. tal-organi ġenitali jew tas-sider).
- Il-preżenza jew storja ta' tumuri tal-fwied (beninni jew malinni) (ara s-sezzjoni 4.4).
- Il-preżenza jew storja medika ta' marda sever tal-fwied sakemm il-valuri tal-funzjoni tal-fwied ma jkunux reġġhu lura għan-normal.
- Tqala jew tqala suspettata u treddigh (ara sezzjoni 4.6).
- Ħruġ ta' demm ġenitali ta' etjoloġija mhux magħrufa.
- L-użu fl-istess hin ta' kontraċettivi ormonali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għandha tinkiteb riċetta għal Ryeqo biss wara dijanjozi bir-reqqa.

Eżaminazzjoni/konsultazzjoni medika

Qabel il-bidu jew ir-riistituzzjoni ta' Ryeqo, għandha tittiehed storja medika shiha (inkluż l-istorja medika tal-familja). Għandha titkejjel il-pessjoni tad-demmi u għandu jsir eżami fiżiku ggwidat mill-kontraindikazzjonijiet (ara sezzjoni 4.3) u t-twissijiet għall-użu (ara sezzjoni 4.4). Waqt it-trattament, għandhom isiru check-ups minn żmien għal żmien skont prattika klinika standard.

Kwalunkwe kontraċezzjoni ormonali jehtieg li titwaqqaf qabel il-bidu ta' Ryeqo (ara sezzjoni 4.3). Iridu jintużaw metodi ta' kontraċezzjoni mhux bl-ormoni għal mill-inqas xahar wara l-bidu tat-trattament. Tqala għandha tiġi eskluża qabel jingħata jew jinbeda mill-ġdid trattament b'Ryeqo.

Riskju ta' disturbi tromboembolici

L-użu ta' prodotti mediċinali li fihom estroġenu u proġestogenu iżid ir-riskju ta' tromboemboliżmu fl-arterji jew fil-vini (ATE [arterial thromboembolism] jew VTE [venous thromboembolism]) meta mqabbel mal-ebda użu.

Ir-riskju ta' ATE/VTE b'Ryeqo ma ġiex determinat. Ryeqo fih dozi ta' estroġenu u ta' proġestogenu aktar baxxi mid-dozi użati f'kontraċettivi ormonali kkombinati u huma pprovduti flimkien ma' relugolix, antagonista tar-riċettur tal-ormon tar-rilaxx ta' gonadotropin (GnRH, gonadotropin-releasing hormone) li jrażżan il-produzzjoni tal-estroġenu u tal-proġestogenu fl-ovarji. Il-livelli ta' estradiol b'Ryeqo huma fil-medda osservata fil-faži follikulari bikrija taċ-ċiklu mestrwali (ara sezzjoni 5.1).

Jekk isehh ATE/VTE, it-trattament għandu jitwaqqaf immedjatament. Ryeqo huwa kontra-indikat f'nisa b'marda tromboembolika fil-vini jew fl-arterji fil-passat jew fil-preżent (ara sezzjoni 4.3).

Fatturi ta' riskju ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE)

Ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet tromboembolici fil-vini f'nisa li jużaw prodott b'estroġenu u proġestogenu jista' jiżdied b'mod sostanzjali f'mara b'fatturi ta' riskju addizzjonali, b'mod partikulari jekk hemm fatturi ta' riskju multipli (ara t-Tabella 1 hawn taht).

Tabella 1. Fatturi ta' riskju ghal VTE

Fattur ta' riskju	Kumment
Hxuna żejda (indiċi tal-piż tal-ġisem [BMI, <i>body mass index</i>] ta' iktar minn 30 kg/m ²)	Ir-riskju jiżdied sostanzjalment hekk kif il-BMI jogħla.
Immobilizzazzjoni fit-tul, operazzjoni maġġuri jew trawma maġġuri	F' dawn is-sitwazzjonijiet hu rakkomandabbli li twaqqaf l-użu tal-prodott mediċinali (f'każ ta' operazzjoni mhux obbligatorja mill-inqas erba' ġimgħat minn qabel) u ma terġax tibda qabel ġimagħtejn wara mobilizzazzjoni kompluta mill-ġdid.
Storja medika pożittiva fil-familja jekk xi darba kien hemm tromboemboliżmu fil-vini (VTE) f'xi hadd mill-aħwa jew ġenituri speċjalment f'età relattivament bikrija, eż., qabel il-50 sena.	Jekk tkun issuspettata predispożizzjoni ereditarja, il-mara għandha tiġi riferuta għand speċjalista għal parir qabel ma jintuża l-prodott mediċinali.
Kondizzjonijiet mediċi oħrajn assoċjati ma' VTE	Kanċer, lupus eritematuż sistemiku, sindrome uremiku emolitiku, mard infjammatorju kroniku tal-imsaren (il-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva) u marda taċ-ċelluli sickle.
Żieda fl-età	Speċjalment iktar minn 35 sena.

Iż-żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu fit-tqala, u b' mod partikulari l-perjodu ta' 6 ġimgħat ta' wara l-ħlas, għandu jiġi kkunsidrat (għal informazzjoni dwar "Tqala u treddiġh" ara sezzjoni 4.6).

Sintomi ta' VTE (trombozi fil-vini tal-fond u emboliżmu pulmonari)

Fil-każ ta' sintomi, il-mara għandha tingħata parir biex tfittex attenzjoni medika urgenti u biex tinforma lit-tabib li hi qed tiehu Ryeqo.

Sintomi ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT, *deep vein thrombosis*) jistgħu jinkludu:

- nefha fuq naħa wahda tar-riġel u/jew tas-sieq jew matul vina fir-riġel;
- uġiġh jew sensitività fir-riġel li għandhom mnejn jinħassu biss meta tkun bilwieqfa jew tkun qed timxi;
- zieda fis-šana fir-riġel affettwat; ġilda hamra jew tibdil fil-kulur tal-ġilda fir-riġel.

Sintomi ta' emboliżmu pulmonari (PE, *pulmonary embolism*) jistgħu jinkludu:

- bidu għal għarrieda ta' qtuġh ta' nifs jew nifs mghaġġel inspjegabbli;
- soġhla għal għarrieda li tista' tkun assoċjata ma' emoptisi;
- uġiġh qawwi fis-sider;
- mejt jew sturdament sever;
- taħbit tal-qalb mghaġġel jew irregolari.

Xi whud minn dawn is-sintomi (eż. "qtuġh ta' nifs", "soġhla") mhumiex speċifiċi u jistgħu jiġu interpretati ħazin bħala avvenimenti aktar komuni jew inqas severi (eż. infezzjonijiet fl-apparat respiratorju).

Fatturi ta' riskju għal tromboemboliżmu fl-arterji (ATE)

Studji epidemjoloġiċi assoċjaw l-użu ta' prodotti li fihom estrogen/progestogen ma' zieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu fl-arterji (infart mijokardjaku) jew ta' inċident ċerebrovaskulari (eż. attakk iskemiku temporanju, puplesija). Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji jistgħu jkun fatali.

Ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji f'nisa li jużaw prodott b'estrogen u progestogen jista' jiżdied b' mod sostanzjali f'mara b'fatturi ta' riskju addizzjonali, b' mod partikolari jekk hemm fatturi ta' riskju multipli (ara t-Tabella 2 hawn taht).

Tabella 2. Fatturi ta' riskju ghal ATE

Fattur ta' riskju	Kumment
Żieda fl-età	Speċjalment iktar minn 35 sena.
Tipjip	In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma jpejpux jekk jixtiequ jużaw il-prodott mediċinali.
Pressjoni għolja	
Hxuna żejda (indiċi tal-piż tal-gisem [BMI, <i>body mass index</i>] ta' iktar minn 30 kg/m ²)	Ir-riskju jiżjed sostanzjalment hekk kif il-BMI jogħla.
Storja medika pożittiva fil-familja jekk xi darba kien hemm tromboemboliżmu fl-arterji (ATE) f'xi hadd mill-aħwa jew ġenituri speċjalment f'età relattivament bikrija eż. taħt il-50 sena.	Jekk tkun issuspettata predispożizzjoni ereditarja, il-mara għandha tiġi riferuta għand speċjalista għal parir qabel ma jintuża l-prodott mediċinali.
Emigranja	Żieda fil-frekwenza jew fis-severità ta' emigranja waqt l-użu tal-prodott mediċinali (li jista' jkun sintomu bikri ta' avveniment ċerebrovaskulari) tista' tkun raġuni għal twaqqif immedjat.
Kondizzjonijiet mediċi oħrajn assoċjati ma' avvenimenti vaskulari avversi	Dijabete mellitus, iperomoċisteinemia, mard tal-valvs tal-qalb u fibrillazzjoni atrijali, dislipoproteinemia u lupus eritamatuż sistemiku.

Sintomi ta' ATE

F'każ ta' sintomi, il-mara għandha tingħata parir biex tftitx attenzjoni medika urgenti u biex tinforma lit-tabib li hi qed jieħdu Ryeqo.

Sintomi ta' incident ċerebrovaskulari jistgħu jinkludu:

- tneħħim jew dgħufija għal għarrieda fil-wieċ, driegħ jew riġel, speċjalment fuq naha waħda tal-gisem;
- ikollok problemi f'daqqa biex timxi, sturdament, telf tal-bilanċ jew koordinazzjoni;
- konfużjoni għal għarrieda, problemi biex titkellem jew tifhem;
- problemi f'daqqa biex tara minn għajn waħda jew miż-żewġ għajnejn;
- uġiġħ ta' ras sever f'daqqa jew fit-tul mingħajr ebda kawża magħrufa;
- tintilef minn sensik jew iħossok hażin bi jew mingħajr aċċessjoni.

Sintomi temporanji jissuggerixxu li l-avveniment ikun attakk iskemiku temporanju (TIA - *transient ischaemic attack*).

Sintomi ta' infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*) jistgħu jinkludu:

- uġiġħ, skumdità, pressjoni, toqla, sensazzjoni ta' għafis jew thossok mimli fis-sider, driegħ jew taħt in-nofs tal-kustilji;
- skumdità li tinfirex għad-dahar, xedaq, gerżuma, driegħ, stonku;
- thossok qisek mimli, ikollok indiġestjoni jew tifga;
- għaraq, dardir, rimettar jew sturdament;
- dgħufija estrema, ansjetà, jew qtugħ ta' nifs;
- taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari.

Riskju ta' telf ta' għadam

F'xi nisa ttrattati b'Ryeqo, li kellhom densità minerali tal-għadam (BMD – *bone mineral density*) normali fil-bidu tat-ttrattament, ġie rrapportat telf ta' għadam li jvarja minn > 3-8%.

Għalhekk, huwa rrakkomandat li jsir scan ta' DXA wara l-ewwel 52 ġimgha ta' trattament biex jiġi vverifikat li l-pazjent ma jkollux grad mhux mixtieq ta' telf ta' BMD, li jaqbeż il-benefiċċju tat-ttrattament b'Ryeqo.

Il-benefiċċji u r-riskji ta' Ryeqo f'pazjenti bi storja medika ta' ksur bi trawma baxxa jew fatturi ta' riskju oħrajn għall-osteoporozzi jew għat-telf tal-għadam, inkluzi dawk li jiehdu mediċini li jistgħu jaffettwaw il-BMD, għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma jinbeda t-trattament. Huwa rrakkomandat li twettaq scan ta' DXA qabel tibda t-trattament b'Ryeqo f'dawn il-pazjenti. Ryeqo m'għandux jinbeda jekk ir-riskju assoċjat mat-telf tal-BMD jaqbeż il-benefiċċju potenzjali tat-trattament.

Tumuri fil-fwied jew mard tal-fwied

Ryeqo huwa kontra-indikat f'nisa b'tumuri tal-fwied, beninni jew malinni; jew mard tal-fwied sakemm il-valuri tal-funzjoni tal-fwied ma jkunux reġgħu lura għan-normal (ara sezzjoni 4.3). It-trattament għandu jitwaqqaf jekk tizviluppa suffeġra.

Fil-provi kliniċi, kien hemm żidiet temporanji asintomatiċi fl-alanine aminotransferase (ALT) fis-serum ta' mill-inqas 3 darbiet il-limitu massimu tal-medda ta' referenza f' $< 1\%$ tal-partiċipanti ttrattati b'Ryeqo. Anormalitajiet akuta fit-test tal-fwied jistgħu jirrikjedu li jitwaqqaf l-użu ta' Ryeqo sakemm it-testijiet tal-fwied jerġgħu lura għan-normal.

Indeboliment renali

L-esponiment għal relugolix jizdied f'pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2), għalkemm ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2). L-ammont ta' relugolix imneħħi b'emodijalisi mhuiw magħruf.

Bidla fit-tendenza tal-hruġ ta' demm mestrwali

Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati li t-trattament b'Ryeqo normalment iwassal għal tnaqqis fit-telf tad-demm mestrwali jew amenorrea fl-ewwel xahrejn tat-trattament.

Nisa li rċevew Ryeqo kienu probabbli li jkollhom amenorrea (51.6%) jew hruġ ta' demm ċikliku (15.4%), bil-bqija (31.9%) ikollhom tendenza ta' hruġ ta' demm irregolari fil-valutazzjoni ta' Gimgħa 24. Barra minn hekk, fil-valutazzjoni ta' Gimgħa 52, 70.6% tan-nisa li rċevew Ryeqo kienu probabbli li jkollhom amenorja.

F'każ ta' hruġ ta' demm eċċessiv persistenti, il-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib tagħhom.

Karatteristiċi kontraċettivi ta' Ryeqo

Ryeqo jipprovdi kontraċezzjoni adegwata meta jintuża għal mill-inqas xahar (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jiġu infurmati li l-ovulazzjoni terġa' lura malajr wara li jitwaqqaf it-trattament. Għalhekk, jeħtieġ li tinbeda kontraċezzjoni alternattiva immedjatament wara t-twaqqif tat-trattament.

Tnaqqis fl-abbiltà li tiġi rikonoxxuta tqala

Nisa li jiehdu Ryeqo jesperjenzaw b'mod komuni amenorrea jew tnaqqis fl-ammont, fl-intensità, jew fit-tul tal-hruġ ta' demm mestrwali.

Din il-bidla fil-mod kif jgħorġ id-demm mestrwali tista' tnaqqas il-hila li tintgħaraf l-okkorrenza ta' tqala f'waqtha. Aghmel test tat-tqala jekk ikun hemm suspett ta' tqala u waqqaf it-trattament jekk it-tqala tiġi kkonfermata.

Prolass jew espulsjoni tal-fibrojdji fl-utru

Fibrojdji submukuzali fl-utru huma komuni (bejn 15% u 20% tan-nisa b'fibrojdi fl-utru) u xi whud jistgħu jesperjenzaw prolass tul l-għonq tal-utru jew jitneħħew, xi kultant b'aggravar temporanju ta'

hruġ ta' demm mill-utru. Nisa maghrufa jew suspettati li għandhom fibrojdi submukuzali fl-utru jridu jiġu avżati dwar il-possibbiltà ta' prollass tal-fibrojdi fl-utru jew ta' espulsjoni meta jiġu ttrattati b'Ryeqo, u għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk jerga' jsehh hruġ ta' demm sever wara li s-sintomi ta' emorraġija jkunu tjiebu waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'Ryeqo.

Depressjoni

Osserva lin-nisa bi storja ta' depressjoni b'attenzjoni u waqqaf Ryeqo jekk terġa' ssehh depressjoni ta' grad serju. Id-data dwar l-assoċjazzjoni ta' Ryeqo jew prodotti oħra li fihom estradiol u proġestini mal-feġġa ta' depressjoni jew aggravar ta' depressjoni eżistenti hija limitata. In-nisa għandhom jingħataw il-parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom f'każ ta' bidliet fil-burdata u ta' sintomi ta' depressjoni, inkluż f'qasir żmien mill-bidu tat-trattament.

Pressjoni għolja

Għalkemm ġew irrappurtati zidiet żgħar fil-pressjoni tad-demm f'nisa li jkunu qed jieħdu Ryeqo, zidiet klinikament rilevanti huma rari. Madankollu, jekk tiżviluppa pressjoni għolja sostnuta li tkun klinikament sinifikanti waqt l-użu ta' Ryeqo, il-pressjoni għolja għandha tiġi ttrattata, u l-benefiċċju tat-terapija kontinwa għandu jiġi vvalutat. Jekk jitwaqqaf l-użu ta' Ryeqo, l-użu jista' jerga' jibda jekk ikunu jistgħu jinkisbu valuri normotensivi bi trattament kontra l-pressjoni għolja.

Marda tal-marrara

Kundizzjonijiet bħal mard tal-bużżeqa tal-marrara, kolelitaži u koleċistite ġew irrappurtati li jseħħu jew li jaggravaw bl-użu ta' estrogeni u proġestogeni, inkluż Ryeqo, iżda l-evidenza ta' assoċjazzjoni ma' Ryeqo mhijiex konkluziva.

Testijiet tal-laboratorju

L-użu ta' estrogeni u proġestogeni jista' jinfluwenza r-riżultati ta' ċerti testijiet tal-laboratorju, li jinkludu l-parametri bijokimiċi tal-funzjoni tal-fwied, tat-tirojde, tal-funzjoni adrenalni u tal-kliewi, il-livelli fil-plażma ta' proteini (ġarriera), eż., globulina li teħel mal-kortikosteroidi u frazzjonijiet ta' lipidi/lipoproteini, il-parametri tal-metaboliżmu tal-karboidrati u l-parametri tal-koagulazzjoni u fibrinolisi. It-tibdil ġeneralment jibqa' fil-medda normali tal-laboratorju.

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose ma għandhomx jieħdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-interazzjonijiet ma' Ryeqo huma bbażati fuq evalwazzjonijiet tal-interazzjonijiet għall-komponenti individwali.

Il-potenzjal li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw il-komponenti ta' Ryeqo

Relugolix

Inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) orali:

L-użu fl-istess hin ta' Ryeqo ma' inibituri ta' P-gp orali mhuwiex rakkomandat. Relugolix huwa sottostrat ta' P-gp (ara sezzjoni 5.2) u fi studju ta' interazzjoni ma' erythromycin, inibitur ta' P-gp u inibitur taċ-ċitokromu P450 (CYP) 3A4 moderat, l-erġa ta' taħt il-kurva (AUC) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) ta' relugolix żdiedu b'6.2 darbiet it-tnejn li huma. L-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' P-gp jista' jżid l-esponiment ta' relugolix, inkluż ċerti prodotti mediċinali anti-infettivi (eż. erythromycin, clarithromycin, gentamicin, tetracycline), prodotti mediċinali anti-fungali (ketoconazole, itraconazole), prodotti mediċinali anti-ipertensivi (eż. carvedilol, verapamil), prodotti

medicinali antiarritmiċi (eż. amiodarone, dronedarone, propafenone, quinidine), prodotti medicinali antianginali (eż. ranolazine), cyclosporine, il-virus tal-immunodeficienza umana, (HIV) jew inibituri tal-proteazi tal-virus tal-epatite C (HCV) (eż. ritonavir, telaprevir). Jekk l-użu fl-istess hin ma' inibituri ta' P-gp orali ta' darba jew ta' darbtejn kuljum ma jkunx jista' jiġi evitat (eż. azithromycin), hu Ryeqo l-ewwel, u ssepara d-dożaġġ mal-inibitur ta' P-gp b'mill-inqas 6 sigħat u mmonitorja l-pazjenti b'mod aktar frekwenti għal reazzjonijiet avversi.

Indutturi qawwija taċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4) u/jew tal-P-gp:

L-għoti ta' Ryeqo flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 u/jew P-gp mhuwiex rakkomandat. Fi studju kliniku dwar l-interazzjoni klinika ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp, is- C_{max} u l-AUC u ta' relugolix tnaqqsu bi 23% u b'55%, rispettivament. Prodotti medicinali li jikkawżaw induzzjoni ta' CYP3A4 u/jew ta' P-gp qawwija bħal mediċini kontra l-konvulżjonijiet (eż., carbamazepine, topiramate, phenytoin, phenobarbital, primidone, oxcarbazepine, felbamate), prodotti medicinali anti-infettivi (eż., rifampicin, rifabutin, griseofulvin); St. John's wort (*Hypericum perforatum*); bosentan u inibituri tal-proteazi tal-HIV jew tal-HCV (eż. ritonavir, boceprevir, telaprevir) u l-inibituri tar-reverse transcriptase mhux nukleosidi (eż. efavirenz), jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' relugolix u jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-effetti terapewtiċi.

Inibituri ta' CYP3A4

L-użu fl-istess hin ta' relugolix ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 mingħajr inibizzjoni ta' P-gp (voriconazole) ma ziedx l-esponiment ta' relugolix b'mod klinikament sinifikanti. Barra minn hekk, fi studju dwar l-interazzjoni klinika, l-għoti fl-istess hin ma' atorvastatin, inibitur dgħajjed tal-enzima CYP3A4, ma biddilx l-esponiment ta' relugolix b'mod klinikament sinifikanti.

Estradiol u norethisterone acetate

Inibituri ta' CYP3A4:

Prodotti medicinali li jimpedixxu l-attività ta' enzimi tal-fwied li jimmetabolizzaw il-mediċina, eż., ketoconazole, jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet li jiċċirkolaw tal-komponenti tal-estrogeni u tan-norethisterone f'Ryeqo.

Indutturi tal-enzima tas-CYP:

Il-metaboliżmu tal-estrogeni u tal-progesteroni jista' jizjed bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi magħrufa li jinduċu enzimi metabolizzanti tal-mediċina, b'mod speċifiku enzimi taċ-ċitokromu P450, bħal mediċini kontra l-konvulżjonijiet (eż. phenobarbital, phenytoin, carbamazepine) u mediċini kontra l-infezzjonijiet (eż. rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir u nelfinavir, għalkemm magħrufin bħala inibituri b'saħħithom, huma wkoll indutturi u jistgħu jnaqqsu l-esponiment ta' estrogeni u ta' progesteroni.

Preparazzjonijiet erbali li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*) jistgħu jinduċu l-metaboliżmu tal-estrogeni u tal-progesteroni. Klinikament, zieda fil-metaboliżmu tal-estrogeni tista' twassal għal tnaqqis fl-effettività fir-rigward tal-protezzjoni kontra telf tal-għadam. Għalhekk, l-użu fl-istess hin fit-tul ta' indutturi tal-enzimi tal-fwied ma' Ryeqo mhuwiex rakkomandat.

Il-potenzjal li l-komponenti ta' Ryeqo jaffettwaw prodotti medicinali oħrajn

Relugolix:

Relugolix huwa induttur dgħajjed ta' CYP3A4. Wara l-għoti flimkien ma' dozi ta' 40 mg kuljum ta' relugolix, l-AUC u s- C_{max} ta' midazolam, sottostrat sensitiv ta' CYP3A4, tnaqqsu bi 18% u b'26%, rispettivament. Madankollu, fuq il-bażi tal-istudju kliniku b'midazolam, effetti klinikament sinifikanti ta' relugolix fuq sottostrati oħra ta' CYP3A4 mhumiex mistennija.

Relugolix huwa inibitur tal-proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistant protein) *in vitro*, għalhekk, sar studju ta' interazzjoni b'substrat ta' rosuvastatin, BCRP u polypeptide 1B1 li tittrasporta anjoni organiċi (OATP1B1). Wara l-għoti flimkien ma' dozi ta' 40 mg kuljum ta' relugolix, l-AUC u s- C_{max} ta' rosuvastatin tnaqqsu bi 13% u bi 23%, rispettivament. L-effetti mhumiex meqjusin bħala klinikament sinifikanti u għalhekk ma huwa rakkomandat l-ebda

aġġustament fid-doża ta' rosuvastatin fl-użu fl-istess hin. L-effetti kliniċi ta' Ryeqo fuq sottostrati oħra ta' BCRP ma għewx evalwati u r-rilevanza għal sottostrati oħra ta' BCRP mhijiex magħrufa.

Relugolix jista' jikkawża saturazzjoni tal-P-gp fl-intestini bid-doża ta' 40 mg, peress li relugolix juri farmakokinetika oġhla minn dik proporzjonali għad-doża bil-medda tad-doża ta' 10-120 mg, u din tista' tirriżulta f'żieda fl-assorbiment ta' mediċini mogħtija fl-istess hin li huma substrati sensittivi tal-P-gp. Ma twettaq l-ebda studju kliniku ta' interazzjoni ma' substrati tal-P-gp bħal dabigatran etexilate jew fexofenadine. Għalhekk, l-għoti fl-istess hin ma' substrati sensittivi tal-P-gp mhuwiex rakkomandat.

Estradiol u norethisterone acetate:

Prodotti mediċinali tal-estrogeni u tal-proġestogeni jistgħu jaffettwaw il-metaboliżmu ta' certi sustanzi attivi oħrajn. Għaldaqstant, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jew jiżiedu (eż. cyclosporin) jew jonqsu (eż. lamotrigine) bl-użu ta' Ryeqo. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Ryeqo jinibixxi l-ovulazzjoni fin-nisa li jkun qad jgħorġu d-doża rakkomandata u jipprovdi kontraċezzjoni adegwata. Huwa rakkomandat li jintuza metodu kontraċettiv mhux ormonali għal xahar wara l-bidu tat-ttrattament u għal 7 ijiem wara 2 doži konsekuttivi maqbużin jew aktar. L-użu fl-istess hin ta' kontraċettivi ormonali huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

In-nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir li l-ovulazzjoni terġa' lura malajr wara li jitwaqqaf Ryeqo. Għalhekk, għandha ssir diskussjoni mal-pazjent, rigward metodi ta' kontraċezzjoni xierqa qabel ma jitwaqqaf it-ttrattament u jehtieg li tinbeda kontraċezzjoni alternattiva immedjatament wara t-twaqqif tat-ttrattament (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' relugolix f'nisa tqal. Studji fl-animali wrew li l-esponiment għal relugolix kmieni fit-tqala jista' jżid ir-riskju ta' korrimment bikri fit-tqala (ara sezzjoni 5.3). Abbażi tal-effetti farmakoloġiċi, effett avvers fuq it-tqala ma jistax jiġi eskluż.

Ryeqo m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Waqqaf l-użu tat-ttrattament jekk ikun hemm tqala.

Jidher li ftit li xejn hemm żieda fir-riskju jew l-ebda żieda fir-riskju ta' effetti ta' ħsara fi tfal li jitwiieldu minn nisa li jkun użaw l-estrogeni u l-proġestogeni bħala kontraċettivi orali bi zball kmieni fit-tqala. Ir-riskju miżjud ta' VTE matul il-perjodu ta' wara t-twelid għandu jiġi kkunsidrat meta jerga' jinbeda Ryeqo (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Ir-riżultati minn studji mhux kliniċi jindikaw li relugolix jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkun qad iredgħu (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx dejta disponibbli dwar il-preżenza ta' relugolix jew tal-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem jew dwar l-effett tiegħu fuq it-tarbita mredda'. Ġew identifikati ammonti li jistgħu jiġu rilevati ta' estrogeni u ta' proġestogeni fil-ħalib tas-sider ta' nisa li kienu qad jirċievu terapija ta' estrogeni flimkien ma' proġestogeni. Effett fuq it-trabi tat-twelid/trabi mredgħin ma jistax jiġi eskluż.

It-treddigh huwa kontra-indikat waqt l-użu ta' Ryeqo (ara sezzjoni 4.3) u għal ġimagħtejn wara t-twaqqif ta' Ryeqo.

Fertilità

Ryeqo jinibixxi l-ovulazzjoni u spiss jikkawża amenorrea. L-ovulazzjoni u l-hruġ ta' demm mestrwali jergħu lura malajr wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 5.1).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ryeqo m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti għall-medicina kienu fwawar (8.3%) u hruġ ta' demm mill-utru (4.7%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina mnizzlin f' Tabella 3 huma kklassifikati skont il-frekwenza u s-sistema tal-klassifika tal-organi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi tal-medicina

Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Irritabbiltà
Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dispepsja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni	Alopeċja Iperidrozi Għaraq matul il-lejl
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni	Hruġ ta' demm mill-utru* Ĉista fis-sider Tnaqqis fil-libido
Mhux komuni	Espulsjoni tal-mijoma mill-utru

* jinkludi menorraġja u metrorraġja

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla fl-[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži singoli ta' relugolix sa 360 mg (9 darbiet id-doża klinika rakkomandata ta' 40 mg) ġew mogħtija lil irġiel u nisa f'saħħithom u ġeneralment kienu ttollerati sew.

Doži eċċessivi sa darbtejn id-doża rakkomandata ġew irrappurtati matul l-iżvilupp kliniku ta' relugolix flimkien ma' estradiol u norethisterone acetate mingħajr rapporti ta' avvenimenti avversi. Hija rakkomandata kura ta' appoġġ jekk tingħata doża eċċessiva. L-ammont ta' relugolix, estradiol jew norethisterone li jitneħħa bl-emodijalisi mhuwiex magħruf.

Ma ġewx irrappurtati effetti avversi serji wara iġestjoni akuta ta' doži kbar ta' prodotti mediċinali li fihom l-estrogeni minn tfal żgħar. Doża eċċessiva ta' estradiol u norethisterone acetate tista' tikkawża dardir u rimettar, u jista' jseħh hrug ta' demm fin-nisa hekk kif ma jibqgħux jirċievu l-prodott mediċinali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni pitwitarji u ipotalamiċi u analogi, ormoni kontra r-rilaxx ta' gonadotropin, Kodiċi ATC: H01CC54

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Relugolix huwa antagonista tar-riċettur tal-GnRH li jehel ma' u li jinibixxi r-riċetturi tal-GnRH fil-glandola pitwitarja anterjuri. Fil-bnedmin, l-inibizzjoni tar-riċettur tal-GnRH tirriżulta fi tnaqqis dipendenti fuq id-doża fir-rilaxx tal-ormon li jillutenizza (LH, luteinizing hormone) u tal-ormon li jstimula l-follikuli (FSH, follicle-stimulating hormone) mill-glandola pitwitarja anterjuri. Bħala riżultat, jitnaqqsu l-konċentrazzjonijiet li jiċċirkolaw ta' LH u ta' FSH. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' FSH jipprevjeni t-tkabbir u l-iżvilupp follikulari, biex b'hekk titnaqqas il-produzzjoni tal-estrogeni. Il-prevenzjoni ta' zieda f'daqqa ta' LH tinibixxi l-ovulazzjoni u l-iżvilupp tal-corpora luteum, li tipprekludi l-produzzjoni tal-progesteronu. Għalhekk, Ryeqo jipprovdi kontraċezzjoni adegwata meta jittiehed għal mill-inqas xahar (ara s-sezzjoni 4.2).

Estradiol huwa l-istess bħall-ormon prodott b'mod endoġenu u huwa agonist qawwi tas-sottotipi tar-riċettur tal-estrogeni (ER, estrogen receptor) nukleari. Estradiol mogħti b'mod eżoġenu jtaffi s-sintomi assoċjati ma' stat ipoestrogeniku, bħal sintomi tat-twessigh u t-tidjiq tal-arterji u l-vini tad-demmi u telf fid-densità minerali tal-għadam.

Norethisterone acetate hu progesterone sintetiku. Billi l-estrogeni jippromwovu t-tkabbir tal-endometriju, estrogeni mhux opposti jżidu r-riskju ta' iperplasija endometrijali u kanċer. Iż-zieda ta' progesterone tnaqqas ir-riskju ta' iperplasija endometrijali indotta mill-estrogeni f'nisa li ma saritilhomx isterektomija.

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq l-ormoni pitwitarji u ovarji

Wara l-ghoti ta' relugolix, jiġi osservat tnaqqis rapidu u dipendenti mid-doża fil-konċentrazzjonijiet ta' LH, FSH, u estradiol fiċ-ċirkolazzjoni. Huwa nnotat tnaqqis kwazi massimu fil-konċentrazzjonijiet ta' estradiol b'doża ta' 40 mg fi hdn il-medda ta' wara l-menopawsa. Fl-istudji kliniċi kollha, il-konċentrazzjonijiet medji ta' estradiol inżammu konsistentement mill-inqas 10 pg/mL oghla b'Ryeqo meta mqabbla ma' relugolix waħdu. Fl-istudji kliniċi ta' fażi 3 b'Ryeqo, il-konċentrazzjonijiet medjani ta' qabel id-doża ta' estradiol wara 24 ġimgħa kienu ta' madwar 33 pg/mL, u dan jikkorrispondi għall-konċentrazzjonijiet ta' estradiol assoċjati mal-fażi follikulari bikrija taċ-ċiklu mestrwali. Il-livelli ta' progesterone nżammu f' < 3.0 ng/mL b'Ryeqo.

Effetti fuq il-funzjoni tal-ovulazzjoni

Fi studju ta' koorti wieħed f'nisa fi stadju ta' qabel il-menopawża f'saħħithom, l-ghoti ta' Ryeqo darba kuljum għal 84 jum rażżan b'mod sostanzjali t-tkabbir tal-follikoli matul il-perjodu ta' trattament ta' 84 jum (daqs tal-follikoli dominanti medju ta' madwar 6 mm) u l-ovulazzjoni ġiet inibita f' 100% tan-

nisa kif ivvalutat mill-puntegġ Hoogland-Skouby. Wara t-twaqqif tat-trattament, in-nisa kollha vvalutati (66 minn 67) irritornaw għal ovulazzjoni fi żmien 43 jum (medja ta' 23.5 jum).

Effikaċja u sigurtà fuq 24 ġimgha

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Ryeqo darba kuljum ġew ivvalutati f'żewġ studji replikati, ta' 24 ġimgha, multinazzjonali, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'pazjenti li għandhom bejn 18 u 50 sena bi hruġ ta' demm mestrwali qawwija assoċjata ma' fibrojdi fl-utru. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom fibrojdi fl-utru kkonfermati permezz ta' ultrasound u bil-volum ta' telf ta' demm mestrwali (MBL - menstrual blood loss) ta' ≥ 80 mL, kif ivvalutat mill-metodu ta' hematin alkalini.

Iż-żewġ studji kellhom 3 ferġat ta' trattament: In-nisa ġew magħzula b'mod każwali biex jirċievu relugolix 40 mg + estradiol 1 mg u norethisterone acetate 0.5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) għal 24 ġimgha, jew placebo għal 24 ġimgha, jew relugolix 40 mg għal 12-il ġimgha segwit b'relugolix 40 mg mogħtija flimkien ma' E2/NETA għal 12-il ġimgha. L-età medjana tan-nisa kienet ta' 42 sena, u l-indiċi medju tal-massa tal-ġisem kien ta' 31.7 kg/m². Madwar 49.4% tan-nisa kienu Suwed, 44.7% kienu bojod, u 5.9% kienu ta' razez oħra.

Tnaqqis fi hruġ ta' demm mestrwali qawwija

Fiz-żewġ studji, ġie osservat percentwal oghla statistikament sinifikanti ta' dawk li rrispondew, iddefinit bhala l-volum ta' MBL ta' < 80 mL u tnaqqis ta' mill-inqas 50% mil-linja bażi fil-volum ta' MBL, favur nisa trattati b'Ryeqo meta mqabbel ma' dawk fuq placebo (Tabella 4). It-tnaqqis fil-volum ta' MBL deher sa mill-ewwel valutazzjoni (Ġimgha 4). Ir-rizultati għal punti ta' tmiem sekondarji oħra relatati mal-hruġ ta' demm huma kif murija fit-Tabella 4. Il-punti ta' tmiem sekondarji kollha kienu kkontrollati bl-alpha.

Tabella 4. Ir-rizultati tal-valutazzjonijiet tal-effikaċja primarja u sekondarja magħzula fl-istudju 1 u fl-istudju 2

	Studju 1		Studju 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Numru (%) ta' individwi li rrispondew ^{a,b}	94 (73.4%)	24 (18.9%)	89 (71.2%)	19 (14.7%)
Numru (%) ta' pazjenti b'MBL < 80 mL	97 (75.8%)	34 (26.8%)	97 (73.6%)	25 (19.4%)
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-volum MBL	101 (78.9%)	28 (22.1%)	96 (76.8%)	28 (21.7%)
Numru (%) ta' pazjenti b'amenorrea ^{b,c}	67 (52.3%)	7 (5.5%)	63 (50.4%)	4 (3.1%)
Numru (%) ta' pazjenti b'titjib ta' > 2 g/dL fil-livelli tal-emoglobina ^d	15 (50.0%)	5 (21.7%)	19 (61.3%)	2 (5.4%)
Numru (%) ta' pazjenti li kisbu NRS ≤ 1 ^{b,e}	25 (43.1%)	7 (10.1%)	32 (47.1%)	14 (17.1%)
Bidla percentwali fil-volum tal-fibrojdi fl-utru primarju	-12.4 (5.62)	-0.3 (5.40)	-17.4 (5.93)	-7.4 (5.92)
Bidla percentwali fil-volum tal-utru	-12.9 (3.08)	2.2 (3.01)	-13.8 (3.39)	-1.5 (3.37)

^a Individwu li rrisponda huwa ddefinit bhala mara li kisbet kemm volum ta' MBL ta' < 80 mL kif ukoll tnaqqis ta' mill-inqas 50% mil-linja bażi fil-volum ta' MBL matul l-aħħar 35 jum ta' trattament.

^b Il-valur $p < 0.0001$ huwa tqabbil ta' Ryeqo vs placebo stratifikat skont il-volum ta' MBL fil-linja bażi (< 225 mL, ≥ 225 mL) u r-reġjun ġeografiku (l-Amerika ta' Fuq, il-bqija tad-dinja).

^c Amenorrea hija ddefinita bhala amenorrea, tbajja' rrapportati, jew hruġ ta' demm negligibbli rrapportat (MBL < 5 mL) b'konformità mal-eDiary ta' sostenn f'żewġ żjarat konsekuttivi.

^d F'pazjenti b'livell ta' Emoglobina fil-linja bażi ta' ≤ 10.5 g/dL

^e F'pazjenti b'uġiġ moderat jew sever fil-linja bażi

Abbrevjazzjonijiet: E2 = estradiol; MBL = telf ta' demm mestrwali; NETA = noretisterone acetate; NRS = skala ta' klassifikazzjoni numerika; UFSQoL (uterine fibroid symptom and quality of life) = sintomu ta' fibrojdi fl-utru u kwalità tal-ħajja

Kejl tad-densità minerali tal-għadam (BMD) fuq 104 ġimghat

L-effett ta' Ryeqo fuq il-BMD ġie evalwat permezz ta' DXA kull 12-il ġimgha. Total ta' 477 mara li temmew l-istudji pivotali ta' 24 ġimgha (Studju 1 u 2) ġew irregistrati fi studju ta' estensjoni ta'

28 ġimgha, open-label, ta' fergħa waħda (Studju 3), fejn in-nisa kollha rċevew Ryeqo. Total ta' 228 nisa li temmew l-istudju ta' estensjoni ġew irreġistrati fi studju addizzjonali ta' 52 ġimgha (studju magħmul b'mod każwali ta' rtirar) fejn ġew magħzula b'mod każwali mill-ġdid biex jirċievu Ryeqo jew plaċebo (ara Tabella 5).

Tabella 5. Kejl tad-densità minerali tal-ghadam (BMD) fuq 104 ġimghat

	<i>Ryeqo</i> <i>(N = 163)</i>	<i>Plaċebo</i> <i>(N = 164)</i>
Spina lumbari (L1 – L4)		
<i>Studju 1 u 2</i>		
<i>Linja bażi</i>		
N	163	164
LS tfisser	1.2	1.3
(95% CI)	(1.1663; 1.2219)	(1.2223; 1.2796)
<i>Ġimgha 12</i>		
N	145	146
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS^a	-0.368	0.403
(95% CI)	(-0.8117; 0.0757)	(-0.0811; 0.8866)
<i>Ġimgha 24</i>		
N	153	156
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS^a	-0.229	0.241
(95% CI)	(-0.6930; 0.2358)	(-0.2432; 0.7164)
Studju 3	<i>Ryeqo</i>	<i>Plaċebo → Ryeqo</i>
<i>Ġimgha 36</i>		
N	154	138
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS^a	-0.726	-0.246
(95% CI)	(-1.2329; -0.2185)	(-0.7906; 0.2983)
<i>Ġimgha 52</i>		
N	132	120
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS^a	-0.804	-0.775
(95% CI)	(-1.3578; -0.2503)	(-1.3246; -0.2261)
Studju tal-irtirar li sar b'mod każwali	<i>Ryeqo</i>	<i>Plaċebo</i>
<i>Ġimgha 104</i>		
N	82	78
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS^b	0.81	0.10
(95% CI)	(0.20; 1.42)	(-0.52; 0.72)

Abbrevjazzjonijiet: Medja ta' LS = medja tal-inqas kwadri; E2 = estradiol; NETA = norethisterone acetate

^a bidla perċentwali mil-linja bażi

^b bidla perċentwali mill-valutazzjoni ta' ġimgha 52

Fil-grupp ta' Ryeqo, il-medja ta' tibdil perċentwali tal-LS mil-linja bażi fil-BMD sal-ġimgha 36 u l-ġimgha 52 fl-ispina lumbari kienet ta' -0.73% u ta' -0.80%, rispettivament. Filwaqt li l-limitu ta' fuq tas-CI ta' 95% għal ġimgha 52 kien taħt iż-0, il-bidla medja mil-linja bażi ma kinitx meqjusa klinikament sinifikanti minhabba li l-limitu ta' taħt baqa' akbar minn -2.2%, il-limitu kkunsidrat klinikament sinifikanti. Il-grupp tal-plaċebo li sussegwentement irċieva Ryeqo wara 24 ġimgha ta' trattament bi plaċebo wera bidla perċentwali simili fil-BMD, mil-linja bażi fl-ispina lumbari. Matul l-istudju tal-irtirar li sar b'mod każwali, il-bidla perċentwali medja tal-LS mill-valutazzjoni ta' ġimgha 52 fil-grupp ta' Ryeqo kienet ta' 0.81%, filwaqt li għal dawk il-pazjenti li temmew

104 ġimghat ta' trattament b'Ryeqo l-bidla perċentwali medja tal-LS mil-linja bazi kienet ta' 0.04% (n = 32).

Kejl tal-BMD fuq 12-il ġimgha f'nisa trattati b'monoterapija ta' relugolix

F'nisa ttrattati b'monoterapija ta' relugolix għal 12-il ġimgha, fi studji 1 u 2, il-BMD fl-ispina lumbari naqset b'-2.0% u b'-1.92%, rispettivament mil-linja bazi. Id-differenza fil-bidla perċentwal fil-BMD bejn in-nisa ttrattati b'monoterapija ta' Ryeqo u relugolix f'Ġimgha 12 kienet statistikament sinifikanti, u dan juri l-effiċjenza tal-użu ta' relugolix flimkien ma' E2/NETA (Ryeqo) biex jittaffa t-telf tal-ghadam.

Biex jitqabblu l-effetti ta' Ryeqo fuq bidla perċentwali fil-BMD fuq 52 ġimgha ta' trattament, sar studju ta' osservazzjoni ta' nisa bl-età mqabbla mhux trattati b'fibrojdi fl-utru biex tiġi kkaratterizzata l-BMD longitudinali ta' nisa ta' qabel il-menopawża ta' bejn 18 u 50 sena (studju dwar l-istorja naturali). Il-bidliet perċentwali fil-BMD b'Ryeqo sa 52 ġimgha ta' trattament huma konsistenti ma' dawk osservati f'dan il-grupp ta' nisa qabel il-menopawża b'fibrojdi fl-utru li jaqblu mal-età. Bidliet perċentwali medji fil-BMD fuq 52 ġimgha indikaw tnaqqis żgħir fil-BMD fi gruppi ta' età ta' 35 sena u aktar li kien biss ftit aktar baxx f'nisa li rċevew Ryeqo meta mqabbel ma' nisa ta' dan il-grupp ta' età fl-istudju tal-istorja naturali.

Effetti fuq l-endometriju

Subsett ta' nisa għamel bijopsija endometrijali fil-linja bazi u fil-Ġimgha 24 u fil-Ġimgha 52. Ma ġie identifikat ebda każ ta' iperplasija endometrijali.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Ryeqo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-lejomjoma tal-utru (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' relugolix, estradiol (E2), estrone totali (E1), u norethisterone (NET) wara l-ghoti mill-halq ta' pillola waħda ta' Ryeqo lil nisa f'saħħithom wara l-menopawża taht kundizzjonijiet ta' sawm huma miġbura fil-qosor f'Tabella 6.

Tabella 6. Parametri farmakokinetiċi ta' doża waħda ta' relugolix, estradiol, estrone totali, u norethisterone fin-nisa ta' wara l-menopawża

	Relugolix	Estradiol (E2)	Mhux konjugat Estrone (E1)	Norethisterone (NET)
AUC _{0-∞} (ng*siegha/mL jew pg*siegha/mL)	198.1 (111.6)	818.7 (334.4)	4126 (1650)	17.5 (8.46)
C _{max} (ng/mL jew pg/mL)	25.99 (18.21)	27.95 (19.15)	188.4 (59.09)	3.57 (1.43)
T _{max} (sigħat)	2.00 (0.25, 5.00)	7.00 (0.25, 24.00)	6.00 (2.00, 12.00)	1.01 (0.50, 4.00)
t _{1/2} terminali (sigħat)	61.5 (13.2)	16.6 (7.67)	15.9 (6.52)	10.9 (3.05)

Abbrevjazzjonijiet: AUC_{0-∞} = erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni-hin minn hin 0 estrapolata għall-infinità; C_{max} = koncentrazzjoni massima osservata; E1 = estrone; E2 = estradiol; NET = norethisterone; T_{max} = żmien sal-koncentrazzjoni massima osservata; t_{1/2} = half-life

Nota: Il-parametri farmakokinetiċi b'agġustament tal-linja bazi għal estradiol u E1 mhux konjugat huma pprezentati f'din it-tabella. Il-mezzi aritmetiċi u d-devjazzjonijiet standard huma murija hlief għal t_{max}, fejn huma murija l-medjan u l-medda (minimu, massimu). L-AUC_{0-∞} hija pprezentata f'ng*siegha/mL għal relugolix u NET u f'pg*siegha/mL għal E2 mhux konjugat u E1 mhux konjugat. C_{max} hija pprezentata f'ng/mL għal relugolix u NET u f'pg/mL għal E2 mhux konjugat u E1 mhux konjugat.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' relugolix, estradiol (E2), estrone (E1) totali, u ta' norethisterone (NETT) fi stat stabbli wara l-ghoti ta' darba kuljum ta' Ryeqo għal 6 ġimghat lil nisa f' saħħithom ta' wara l-menopawża huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7.

Tabella 7. Parametri farmakokinetiċi ta' dozi multipli ta' relugolix, estradiol, estrone totali, u norethisterone fin-nisa qabel il-menopawża

	Relugolix	Estradiol (E2)	Mhux konjugat Estrone (E1)	Norethisterone (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*siegha/mL jew pg*siegha/mL)	157 (94.7)	784 (262)	4450 (1980)	25.5 (11.4)
C _{max} (ng/mL jew pg/mL)	26 (21.4)	46.8 (17.3)	303 (137)	5.21 (1.53)
T _{max} (sigħat)	3 (0.5, 6)	3 (0.50, 12.00)	4 (1, 8.08)	1 (1, 2)
t _{1/2} effettiv (sigħat)	~25	17.1 (4.03)	13.9 (4.14)	8.28 (1.87)

Abbrevjazzjonijiet: AUC₀₋₂₄ = erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni-hin matul intervall ta' dozaġġ (24); C_{max} = il-koncentrazzjoni massima osservata; E1 = estrone; E2 = estradiol; NET = norethisterone; t_{max} = il-hin sal-koncentrazzjoni massima osservata.

Nota: il-mezzi aritmetiċi u d-devjazzjonijiet standard huma murija hliet għal t_{max}, fejn huma murija l-medjan u l-medda (minimu, massimu). L-AUC₀₋₂₄ hija pprezentata f'ng*hr/mL għal relugolix u NET u f'pg*hr/ml għal E2 mhux konjugata u E1 mhux konjugata. C_{max} hija pprezentata f'ng/mL għal relugolix u NET u f'pg/mL għal E2 mhux konjugat u E1 mhux konjugat. Il-half-life effettiva għal relugolix hija stmata minn proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni bbażati fuq valuri tal-AUC wara l-ghoti ta' dozi multipli ta' relugolix f'doza ta' 40 mg.

Assorbiment

L-assorbiment ta' relugolix wara l-ghoti orali huwa primarjament medjat mit-trasportatur tal-effluss P-gp, li għalih relugolix huwa substrat. Wara għoti mill-halq, relugolix jiġi assorbit malajr, u jilhaq massimu inizjali sa 0.25 sigħat wara d-doza segwit minn massimu wiehed jew aktar tal-assorbiment sussegwenti sa 12-il siegha wara d-doza. Il-bijodisponibilità assoluta ta' relugolix hija ta' 11.6%. Wara l-ghoti ta' Ryeqo ma' ikla b'hafna xaham u b'ammont għoli ta' kaloriji, l-AUC_{0-∞} u s-C_{max} ta' relugolix tnaqqsu bi 38% u b'55%, rispettivament, meta mqabbla mal-istat sajjem.

Wara l-ghoti mill-halq ta' doza waħda ta' Ryeqo fl-istat sajjem, il-koncentrazzjonijiet ta' estradiol mhux konjugati żdiedu bil-mod bil-koncentrazzjonijiet medji jilhq u l-koncentrazzjonijiet massimi 8 sigħat wara d-doza. Wara l-ghoti ta' Ryeqo wara l-konsum ta' ikla b'kontenut għoli ta' xaham u b'hafna kaloriji, ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-ikel fuq l-esponiment għal estradiol jew metaboliti estrogeniċi.

Wara l-ghoti mill-halq, norethisterone acetate jgħaddi minn bijotrasformazzjoni rapida fl-intestini u l-fwied għal norethisterone (NET). Wara għoti i orali ta' doza waħda ta' Ryeqo fl-istat ta' sawm, il-koncentrazzjonijiet NET kienu inizjalment kwantifikabbli f'0.5 siegha wara d-doza, u żdiedu malajr minn hemm 'il quddiem b'koncentrazzjonijiet medji li laħqu l-oghla koncentrazzjonijiet fi żmien siegha.

Effetti tal-ikel

L-ghoti mal-ikel naqqas l-AUC u s-C_{max} ta' relugolix bi 38% u b'55%, rispettivament, meta mqabbla mal-kundizzjonijiet ta' sawm; madankollu, it-tnaqqis fl-esponiment għal relugolix jitqies li mhuwiex klinikament sinifikanti. Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-ikel fuq l-esponiment għal estradiol, metaboliti estrogeniċi, jew norethisterone.

Distribuzzjoni

Relugolix huwa 68% sa 71% marbut mal-proteini tal-plażma tal-bniedem bi proporzjon medju ta' demm għal plażma shih ta' 0.78. Estradiol u norethisterone li jiċċirkolaw fid-demm jintrabtu b'mod simili mal-globulina li tgħaqqad l-ormoni tas-sess (SHBG; 36% sa 37%) u mal-albumina (61%), filwaqt li madwar 1-2% biss mhuwiex marbuta. Il-valur għall-volum ta' distribuzzjoni apparenti (V_z) ta' 19 x 10³ L li huwa derivat minn studju tal-bijodisponibilità assoluta wara l-amministrazzjoni minn

gol-vini jindika li relugolix jinfirex b' mod wiesa' fit-tessuti. Id-distribuzzjoni ta' estradiol eżoġenu u endoġenu hija simili. L-estroġeni huma distribwiti b' mod estensiv fil-ġisem u ġeneralment jinsabu f' konċentrazzjonijiet ogħla fl-organi fil-mira tal-ormon tas-sess.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li l-enzimi tas-CYP primarji li jikkontribwixxu għall-metaboliżmu ossidativ kumplessiv tal-fwied ta' relugolix kienu CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) bil-metaboliti ossidattivi, il-metabolu-A u l-metabolu-B, ifformati b' CYP3A4/5 and CYP2C8, rispettivament.

Il-metaboliżmu ta' estradiol eżoġenuż u endoġenuż huwa simili. Il-metaboliżmu ta' estradiol iseħh prinċipalment fil-fwied u fl-imsaren izda wkoll fl-organi fil-mira u jinvolti l-formazzjoni ta' metaboliti inqas attivi jew inattivi, inkluzi estrone, katekolestroġeni u bosta sulfati tal-estroġenu u glukoronidi. L-estroġeni jiġu mneħħija mis-sistema biljari, idrolizzati u assorbiti mill-ġdid (ċirkolazzjoni enteroepatika), u huma prinċipalment eliminati fl-awrina fil-forma bijoloġikament inattiva. L-ossidazzjoni tal-estrone u tal-estradiol tinvolvi enzimi taċ-ċitokromu P450, prinċipalment CYP1A2, CYP1A2 (extra-epatiku), CYP3A4, CYP3A5, u CYP1B1 u CYP2C9.

L-aktar metaboliti importanti ta' noretisterone huma l-isomers ta' 5alpha-dihydro-norethisterone u tetrahydro-norethisterone, li jiġu eliminati prinċipalment fl-awrina bħala konjugati tas-sulfat jew tal-glukuronid.

Eliminazzjoni

Ladarba jiġi assorbit, madwar 20% ta' relugolix jiġi eliminat bħala sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina u 80% jiġi eliminat permezz tal-metaboliżmu permezz ta' diversi mogħdijiet metabolici minuri u/jew sekrezzjoni biljari ta' sustanza attiva mhux mibdula. Madwar 38% tad-doża mogħtija tiġi eliminata bħala metaboliti (minbarra l-metabolu-C) fl-ippurgar u fl-awrina. Il-metabolu-C, li huwa ffurmat minn mikroflora intestinali, huwa l-metabolu primarju fl-ippurgar (51%) u jkompli jirrifletti s-sustanza attiva mhux assorbita.

Il-half-life ($t_{1/2}$) ta' eliminazzjoni tal-fazi terminali medja ta' relugolix, estradiol, u norethisterone wara l-ġhoti ta' doża wahda tal-pillola ta' Ryeqo hija ta' 61.5 sigħat, 16.6 sigħat, u 10.9 sigħat, rispettivament. L-istat fiss ta' relugolix jintlaħaq wara 12 sa 13-il jum ta' ġhoti darba kuljum. Il-grad ta' akkumulazzjoni ta' relugolix meta jingħata darba kuljum huwa ta' madwar darbtejn, u dan jirrifletti half-life effettiva ta' madwar 25 siegħa u jappoġġja l-ġhoti ta' darba kuljum ta' relugolix.

L-akkumulazzjoni għall-E2 u NET mal-ġhoti ta' darba kuljum hija rrapportata li hija ta' 33% sa 47%, għalkemm meta mogħtija flimkien ma' relugolix, induttur dgħajjef tal-metaboliżmu intestinali (pre-sistemiku) medjat b' CYP3A, l-akkumulazzjoni għall-E2 hija mistennija li tkun simili jew kemxejn aktar baxxa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Relugolix huwa assoċjat ma' zidiet akbar minn proporzjonali fl-esponiment fir-rigward tad-doża, fil-medda tad-doża minn 1 sa 80 mg, li huma l-aktar qawwija f' dozi akbar minn 20 mg; u maħsuba li huma relatati mas-saturazzjoni tal-P-gp intestinali, u dan jirriżulta f' zieda fil-bijodisponibbiltà orali. Il-farmakokinetika ta' relugolix mal-ġhoti ta' 40 mg relugolix darba kuljum hija indipendenti mill-hin.

Popolazzjonijiet speċjali

Il-parametri farmakokinetiċi b'doża waħda ma kinux differenti bejn individwi Ġappunizi u individwi Kawkasi f'saħħithom, u dan jindika n-nuqqas ta' sensitività etnika fuq il-farmakokinetika ta' relugolix. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuggerixxi li m'hemmx differenzi klinikament sinifikanti fl-esponiment ta' relugolix abbażi tal-età, ir-razza jew l-etniċità, il-piż, jew il-BMI. Peress li kemm estradiol kif ukoll norethisterone acetate huma komponenti magħrufa sew ta' prodotti ta' kombinazzjoni ormonali, ma sar l-ebda studju f'popolazzjonijiet speċjali.

Indeboliment renali

Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 40 mg ta' relugolix lil pazjenti b'indeboliment renali sever, $I-AUC_{0-\infty}$ u $s-C_{max}$ ta' esponiment ta' relugolix żdied b'1.5- u b'1.1-il darba, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi ta' kontroll f'saħħithom b'funzjoni renali normali. Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 40 mg ta' relugolix lil pazjenti b'indeboliment renali moderat, $I-AUC_{0-\infty}$ u $s-C_{max}$ tal-esponiment ta' relugolix, it-tnejn li huma żdiedu b'1.5 drabi meta mqabbla ma' individwi ta' kontroll f'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliewi. Indeboliment renali hafif ma kienx kovarjat sinifikanti għal kwalunkwe wiehed mill-parametri farmakokinetiċi ta' relugolix f'mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Għalkemm għandha tintuża kawtela għat-trattament tal-pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (ara sezzjoni 4.4), ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża b'Ryeqo f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2).

L-effett ta' mard renali fl-aħħar stadju bi jew mingħajr emodijalisi fuq il-farmakokinetika ta' estradiol, norethisterone u relugolix, il-komponenti ta' Ryeqo, fin-nisa qabel il-menopawża ma ġiex evalwat. L-ammont ta' relugolix, estradiol jew norethisterone li jitneħħa bl-emodijalisi mhuwiex magħruf.

Indeboliment epatiku

Ryeqo ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara s-sezzjoni 4.3). Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Ryeqo f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat (ara sezzjoni 4.2). Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 40 mg ta' relugolix lil pazjenti b'indeboliment epatiku hafif, $I-AUC_{0-\infty}$ u $s-C_{max}$ ta' relugolix tnaqqsu b'31% u b'24%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi ta' kontroll f'saħħithom b'funzjoni epatika normali. Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 40 mg ta' relugolix lil pazjenti b'indeboliment epatiku moderat, $I-AUC_{0-\infty}$ u $s-C_{max}$ ta' relugolix tnaqqset b'5% u żdiedet b'1.2 drabi, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi ta' kontroll f'saħħithom b'funzjoni epatika normali.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux studji mhux kliniċi b'relugolix flimkien ma' estradiol u norethisterone acetate. Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Fil-fniek tqal mogħtija doża mill-halq b'relugolix matul il-perjodu tal-organogenezi, ġew osservati abort spontanju u telf totali tal-boton fil-livelli tal-esponiment (AUC) li huma komparabbli ma' dak miksub fid-doża rakkomandata fil-bnedmin ta' 40 mg/jum. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijofetali fil-firien; madankollu, relugolix ma jinteraġixxi b'mod sinifikanti mar-riċetturi tal-GnRH f'dik l-ispeċi.

F'annimali esperimentali, estradiol jew estradiol valerate wrew effett letali fuq l-embriju anki f'dozi relattivament baxxi; ġew osservati malformazzjonijiet tal-passaġġ urogenitali u feminizzazzjoni tal-feti maskili.

Norethisterone, bħal proġestogeni oħra, ikkawża virilizzazzjoni ta' feti femminili fil-firien u x-xadini. Ġew osservati effetti letali fuq l-embriju wara dozi għoljin ta' norethisterone.

Treddigh

Fil-firien li kienu qed iredgħu li nghataw doża orali waħda ta' 30 mg/kg ta' relugolix radjotikkettat fil-jum 14 ta' wara t-twelid, relugolix u/jew il-metaboliti tiegħu kienu preżenti fil-halib f'koncentrazzjonijiet sa 10 darbiet oghla milli fil-plażma f'sagħtejn wara d-doża li naqsu għal livelli baxxi sa 48 siegħa wara d-doża. Il-maġġoranza tar-radjuattività derivata minn relugolix fil-halib tikkonsisti f'relugolix mhux mibdul.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Studji dwar il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li relugolix jista' johloq riskju għall-kompartiment akkwatiku (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Mannitol (E421)
Sodium starch glycolate
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Magnesium stearate (E572)
Hypromellose tip 2910 (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-pilloli ta' Ryeqo huma ppakkjati fi fliexken tal-politelene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) b'dessikanti u huma magħluqin b'tapp tal-polipropilene rezistenti għat-tfal issigillat bl-induzzjoni. Kull fliexkun fih 28 pillola.

Daqsijiet tal-pakkett:
Fliexkun wiehed (28 pillola)
Tliet fliexken (84 pillola).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Dan il-prodott mediċinali jista' johloq riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3). Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta 'Lulju 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita
relugolix/estradiol/norethisterone acetate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' relugolix, 1 mg ta' estradiol (bhala hemihydrate) u 0.5 mg ta' norethisterone acetate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
3×28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ryeqo

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita
relugolix/estradiol/norethisterone acetate

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

28 pillola

6. OHRAJN

Fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

Tiblax id-dessikant.

Gedeon Richter Plc.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita relugolix/estradiol/norethisterone acetate

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ryeqo u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ryeqo
3. Kif għandek tiehu Ryeqo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Ryeqo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ryeqo u għalxiex jintuza

Ryeqo fih is-sustanzi attivi relugolix, estradiol u norethisterone acetate. Jintuza għat-trattament ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi fl-utru (magħrufin b'mod komuni bħala mijomi), li huma tumuri mhux tal-kanċer tal-utru (il-ġuf). Ryeqo jintuza f'nisa adulti (ta' aktar minn 18-il sena) qabel ma jaslu għall-menopawża.

F'xi nisa, il-fibrojdi fl-utru jistgħu jikkawżaw emorraġija mestrwali qawwija (il-“period” tiegħek) u uġiġħ pelviku (uġiġħ taħt iż-żokra). Jintuza għat-trattament tal-fibrojdi tiegħek biex iwaqqaf jew inaqqas il-ħruġ ta' demm u biex inaqqas l-uġiġħ u l-iskumdità fil-pelvi assoċjat ma' fibrojdi fl-utru.

Din il-mediċina fiha relugolix, li jimblokka ċerti riċetturi u dan inaqqas il-produzzjoni tal-ormoni li min-naħa tagħhom jistimulaw l-ovarji biex jipproduċu estradiol u progesterone. Meta jiġu mblukkati, il-livelli ta' estrogeni u progesterone li jiċċirkolaw fil-ġisem jonqsu. Din il-mediċina fiha wkoll żewġ tipi ta' ormoni tan-nisa, estradiol, li jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha estrogeni, u norethisterone, li jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha progesteroni. L-inkluzjoni ta' dawn l-ormoni f'Ryeqo iżżomm stat ormonali simili għall-bidu ta' ċiklu mestrwali tiegħek u b'hekk ittaffi s-sintomi tiegħek filwaqt li tgħin biex ttiproteġi s-saħħa tal-għadam tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ryeqo

Tihux Ryeqo

M'għandekx tiehu Ryeqo jekk għandek xi waħda mill-kundizzjonijiet elenkati hawn taht.

Jekk għandek xi waħda mill-kundizzjonijiet elenkati hawn taht, trid tghid lit-tabib tiegħek:

- jekk inti **allergika** għal relugolix, estradiol, norethisterone acetate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek jew fil-passat kellek **embolu tad-demmm f'arterja jew f'vina** fir-riglejn (trombozi fil-vini profondi), fil-pulmun (embolizmu pulmonari), fil-qalb (attakk tal-qalb), fil-mohħ (puplesija) jew fi kwalunkwe parti oħra tal-gisem.
- jekk għandek jew fil-passat kellek xi marda kkawżata minn emboli tad-demmm fl-arterji, bħal **attakk tal-qalb, puplesija jew anġina**.
- jekk għandek **disturb fl-għaqid tad-demmm** (bħal defiċjenza tal-proteina C, defiċjenza tal-proteina S, defiċjenza tal-antithrombin-III, jew Fattur V Leiden).
- jekk għandek **osteoporozzi**.
- jekk tbat minn **uġiħ ta' ras** b'sintomi newroloġiċi fokali bħal paralizi jew telf ta' kontroll tal-muskoli, jew **emigranji** b'disturbi fil-vista.
- jekk għandek xi tip ta' **kanċer** li jista' jsir aghar b'esponiment għall-ormoni tas-sess femminili, bħal **kanċer tas-sider jew tal-organi ġenitali**.
- jekk għandek jew qatt kellek **tumuri fil-fwied**.
- jekk għandek jew qatt kellek **marda tal-fwied u t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied** tiegħek ma marrux lura għan-normal;
- jekk inti **tqila** jew tahseb li **tista' tkun tqila** jew jekk qed **tredda'**.
- jekk għandek kwalunkwe **hrug ta' demmm mill-ġenitali** ta' orijini mhux magħrufa.
- jekk qed tiehu **kontraċezzjoni ormonali** (pereżempju pilloli għall-kontroll tat-tqala) u m'intix lesta li tieqaf tuzaha.

Jekk xi waħda mill-kundizzjonijiet t'hawn fuq tidher għall-ewwel darba waqt li tkun qed tiehu Ryeqo, tibqax tiehdu mill-ewwel u kkonsulta lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk m'intix ċert dwar xi punt minn dawn t'hawn fuq, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Ryeqo.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Ryeqo.

Għandek tkun taf li l-biċċa l-kbira tan-nisa jkollhom hrug ta' demmm mestrwali (period) imnaqqsa jew ebda hrug ta' demmm mestrwali waqt it-trattament u għal ftit ġimghat wara.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-istorja medika tiegħek u tal-familja tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu wkoll jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm u jiżgura li m'intix tqila. Jista' jkollok bżonn ukoll ta' eżaminazzjoni fiżika u ta' verifiki addizzjonali, bħal eżami tas-sider u scan biex titkejjel is-saħħa tal-għadam tiegħek, li se jkun speċifiċi għall-bżonnijiet mediċi u/jew għat-thassib tiegħek.

Ieqaf hu Ryeqo u ikseb attenzjoni medika urġenti jekk tinnota:

- kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet imsemmija fit-taqsima "Tihux Ryeqo".
- jekk tinnota sinjali ta' **mard tal-fwied**:
 - sfurija tal-ġilda jew tal-abjad t'għajnejk (suffejra).
 - nawsja jew rimettar, deni, għeja severa.
 - awrina skura, ħakk jew uġiħ fil-parti ta' fuq tal-addome.
- zieda kbira fil-**pressjoni tad-demmm** tiegħek (is-sintomi jistgħu jkun wgiħ ta' ras, għeja, sturdament).
- **emigranja** għall-ewwel darba jew **uġiħ ta' ras** aghar mis-soltu aktar ta' spiss minn qabel.
- jekk tinnota sinjali possibbli ta' **embolu tad-demmm** li jista' jfisser li qed tbat minn embolu tad-demmm fir-riglejn (jiġifieri trombozi tal-vini profondi), jew fil-pulmun (jiġifieri embolizmu pulmonari), attakk tal-qalb jew puplesija. Għal deskrizzjoni tas-sintomi ta' dawn il-kundizzjonijiet serji, jekk jogħġbok mur fuq "Ryeqo u riskju ta' emboli tad-demmm".
- jekk tohrog **tqila**.

Ghid lit-tabib tieghek jekk xi wahda mill-kondizzjonijiet li ġejjin tapplika ghalik:

- jekk għandek fattur ta' riskju wiehed jew aktar mill-**fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' embolu tad-demmm** elenkati hawn taht.
- jekk għandek **pressjoni tad-demmm għolja**.
- jekk għandek **osteoporozzi**.
- jekk tbatu minn **emigranji**.
- jekk taħseb li tista' tkun **tqila**. It-trattament b'Ryeqo normalment iwassal għal tnaqqis sinifikanti fil-ħruġ ta' demm mestrwali tieghek (il-“period” tieghek) jew jista' anki jwaqqaf il-ħruġ ta' demm mestrwali tieghek, u dan jagħmilha diffiċli biex tingharaf tqala.
- jekk għandek jew fil-passat kont tbatu minn **depressjoni**.
- jekk għandek **marda renali (tal-kliewi)**.

Ryeqo u riskju ta' emboli tad-demmm

L-użu ta' mediċini oħra li fihom l-estrogeni u l-progestogeni jżid ir-riskju ta' emboli tad-demmm. Ir-riskju ta' emboli tad-demmm b'Ryeqo ma ġiex determinat. Ryeqo jnaqqas l-estrogeni għal livelli simili għal dawk fil-bidu tač-ċiklu mestrwali normali tieghek.

Fatturi li jżidu r-riskju li jkollok embolu tad-demmm fil-vina u/jew fl-arterja tieghek:

- hekk kif **tikber fl-età** (b'mod partikolari aktar minn madwar 35 sena).
- jekk għandek piż eċċessiv (indiċi tal-massa tal-ġisem > **30 kg/m²**).
- jekk kellek **kirurgija maġġuri** jew **hin twil mhux fuq saqajk** (eż. għandek riġlejk fil-ġibs).
- jekk **riċentement wellidt**.
- jekk xi hadd fil-familja immedjata tieghek kellu **embolu tad-demmm fir-riġel, fil-pulmun jew f'organu ieħor, attakk tal-qalb** jew **puplesija f'età żgħira** (eż. taht l-età ta' 50 sena).
- jekk **tpejjep**.
- jekk għandek problema b'qalbek (**disturb tal-valv**, disturb tar-ritmu msejjaħ **fibrillazzjoni atrijali**).
- jekk għandek id-**dijabete**.
- jekk għandek ċerti kundizzjonijiet mediċi bħal **lupus eritematuż sistemiku** (SLE - marda li taffettwa s-sistema ta' difiża naturali tieghek), **il-marda tač-ċelluli sickle** (marda li tintiret tač-ċelluli homor tad-demmm), **il-marda ta' Crohn** jew **kolite ulċerattiva** (mard kroniku tal-imsaren infjammatorju), jew **kanċer**.

Ir-riskju li tiżviluppa embolu tad-demmm jiżdied aktar ma jkollok fatturi.

Is-sintomi ta' embolu tad-demmm jiddependu fuq fejn ikun seħħ l-embolu.

Sintomi ta' embolu tad-demmm f'riġlejk (trombozi tal-vini profondi; DVT, deep vein thrombosis)

Is-sintomi ta' embolu tad-demmm fir-riġel, magħruf bħala trombozi fil-vini profondi (DVT), jistgħu jinkludu:

- nefha fir-riġel u/jew fis-sieq jew tul vina fir-riġel tieghek.
- uġiġħ jew sensitività fir-riġel tieghek li jinħass aghar meta tqum bilwieqfa jew timxi.
- ir-riġel affettwat jinħass aktar sħun, bi ħmura jew b'bidla fil-kulur tal-ġilda.

Sintomi ta' embolu tad-demmm fil-pulmun tieghek (emboliżmu pulmonari; PE, pulmonary embolism)

Is-sintomi ta' embolu tad-demmm fil-pulmun, magħruf bħala emboliżmu pulmonari (PE), jistgħu jinkludu:

- bidu f'daqqa ta' qtugħ ta' nifs jew nifs mgħaġġel mingħajr spjegazzjoni.
- sogħla f'daqqa li tista' tkun assoċjata ma' uġiġħ f'daqqa f'sidrek.
- sogħla bid-demmm.
- sturdament qawwi jew thoss kollox idur bik.
- qalb tħabbat tghaġġel jew b'mod irregolari.

Sintomi ta' *attakk tal-qalb*

Is-sintomi ta' attakk tal-qalb, maghruf ukoll bhala infart mijokardjali, jistgħu jkunu temporanji u jistgħu jinkludu:

- uġiġh, skumdità, pressjoni, toqol, sensazzjoni ta' għafis jew thoss sidrek mimli, fid-driegħ jew taħt l-għadma tas-sider bejn il-kustilji.
- skumdità li tinfirex għad-dahar, xedaq, gerżuma, driegħ, jew stonku tiegħek.
- thossok mimlija, ikollok indigestjoni jew sensazzjoni li qed tifga.
- għaraq, dardir, rimettar jew sturdament.
- dgħufija estrema, ansjetà, jew qtugħ ta' nifs.
- taħbit tal-qalb mghaġġel jew irregolari.

Sintomi ta' *puplesija*

Is-sintomi ta' puplesija jistgħu jinkludu:

- tneħħim jew dgħufija f'daqqa waħda f'wiċċek, fi driegħ jew f'riġel, speċjalment fuq naha waħda ta' ġismek.
- problemi f'daqqa fil-mixi, sturdament, telf tal-bilanċ jew koordinazzjoni.
- konfużjoni, diffikultà biex titkellem jew biex tifhem lil haddiehor f'daqqa waħda.
- diffikultà f'daqqa waħda biex tara minn għajn waħda jew miz-żewġ għajnejn tiegħek.
- uġiġh ta' ras sever f'daqqa jew fit-tul mingħajr ebda kawża maghrufa.
- telfien mis-sensi jew hass hażin b'aċċessjoni jew mingħajrha.

Kirurgija

Jekk se tagħmel xi operazzjoni, għid lill-kirurgu li qed tieħu Ryeqo.

Tumuri fil-fwied jew mard tal-fwied

F'każijiet rari ġew irrappurtati tumuri fil-fwied jew mard tal-fwied f'nisa li kienu qed jiehdu estrogeni u proġestogeni. Jekk ikollok xi sintomi ta' suffejra, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku ulterjuri.

Indeboliment renali (kliewi)

Jekk tesperjenza xi tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina jew tinnota xi żamma ta' fluwidu li tikkawża nefha f'riġlejk, f'irkopptejk jew f'saqajk, jekk jogħgbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku ulterjuri.

Bidla fil-mod kif johroġ id-dem mestrwali (il-“period” tiegħek)

It-trattament b'Ryeqo normalment iwassal għal tnaqqis sinifikanti jew jista' saħansitra jwaqqaf il-ħruġ ta' demm mestrwali tiegħek (il-“period” tiegħek) fl-ewwel 30 jum ta' trattament. Madankollu, jekk tkompli tesperjenza ħruġ ta' demm eċċessiv, għid lit-tabib tiegħek.

Depressjoni

Jekk ikollok tibdil fil-burdata jew kwalunkwe sintomu ta' depressjoni, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku ulterjuri.

Żieda fil-pessjoni tad-dem m

F'każijiet rari, it-trattament b'Ryeqo jista' jwassal għal żidiet zgħar fil-pessjoni tad-dem m. Jekk tbat i minn xi wieħed mis-sintomi ta' żieda fil-pessjoni tad-dem m, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku ulterjuri.

Prolass u espulsjoni tal-fibrojdi fl-utru

Jistgħu jiżviluppaw fibrojdi fl-utru fi kwalunkwe post fil-hajt muskolari tal-utru, inkluż fis-submukoża, li huwa saff irqiq ta' tessut fl-utru. F'xi nisa, il-fibrojdi fl-utru jistgħu jisporgu 'l barra jew jiżżerżqu minn goċ-ċerviċi għal ġol-vaġina u jistgħu jwasslu għal aggravar sinifikanti tal-ħruġ ta' demm mill-utru jew tal-uġiġh fl-utru. Jekk terġa' tesperjenza ħruġ ta' demm sever mill-utru wara li s-sintomi tiegħek ikunu tjebu waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Ryeqo, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku.

Disturbi fil-marrara

Xi nisa li jieħdu ormoni tal-estrogenu u l-progjestogenu, inkluż Ryeqo, irrapportaw li kellhom disturbi fil-marrara (gebel fil-marrara jew infjammazzjoni tal-marrara tiegħek). Jekk tħoss uġiġħ sever mhux tas-soltu taħt il-kustilji jew fil-parti ta' fuq tal-addome tiegħek, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku.

Tfal u adolexxenti

Ryeqo m'għandux jittieħed minn tfal taħt it-18-il sena peress li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Ryeqo ma għewx determinati f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Ryeqo

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini elenkati hawn taħt, peress li dawn il-mediċini jistgħu jaffettwaw lil Ryeqo jew jiġu affettwati minn Ryeqo:

- Ċerti mediċini użati għat-trattament tal-**epilessija** (eż., carbamazepine, topiramate, phenytoin, phenobarbital, primidone, oxcarbazepine, felbamate).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza fil-bniedem/sindrome ta' immunodeficijenza akkwizita (**HIV/AIDS**) (eż. ritonavir, efavirenz).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw il-**virus tal-epatite Ċ (HCV)** (eż. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glecaprevir).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw **infezzjonijiet fungali** (eż. ketoconazole, itraconazole, fluconazole, griseofulvin).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw **infezzjonijiet batteriċi** (eż. rifampicin, rifabutin, clarithromycin, erythromycin, gentamicin, tetracycline, griseofulvin).
- Ċerta mediċina li tintuża għat-trattament ta' **pressjoni għolja fl-arterji fil-pulmun** (eż. bosentan).
- Ċerti mediċini użati għat-trattament ta' **pressjoni għolja tad-demem** (eż. diltiazem, carvedilol, verapamil).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw **tahbit irregolari tal-qalb** (eż. amiodarone, dronedarone, propafenone, quinidine, verapamil).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-**anġina** (eż. ranolazine, carvedilol, verapamil).
- Ċerti mediċini għall-prevenzjoni tar-rifjut tal-organi **wara t-trapjant** (eż. cyclosporine).
- Rimedji erbali li fihom **St John's wort** (*Hypericum perforatum*).

Tqala u treddiġħ

Tużax Ryeqo jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Jekk toħroġ tqila, ieqaf hu Ryeqo u kellem lit-tabib tiegħek.

Ryeqo jwaqqaf l-ovulazzjoni u għalhekk mhuwiex probabbli li toħroġ tqila waqt l-użu ta' Ryeqo jekk tużax kif irrakkomandat. L-ovulazzjoni u l-ħruġ ta' demm mestrwali jergħu lura malajr wara t-twaqqif ta' Ryeqo u għandu jinbada metodu ta' kontroll tat-twelid alternattiv immedjatament wara li jitwaqqaf Ryeqo.

Skont meta fiċ-ċiklu tiegħek tibda tieħu Ryeqo, jista' jkun li tieħu ż-żmien biex tikseb l-inibizzjoni shiħa tal-ovulazzjoni minn Ryeqo; għalhekk, il-kontroll tat-twelid mhux bl-ormoni (eż. kondoms) għandu jintuża għall-ewwel xahar wara li tibda Ryeqo.

Jekk taqbez id-dozi tiegħek għal jumejn konsekuttivi jew aktar, il-kontroll tat-twelid mhux bl-ormoni (eż. kondoms) għandu jintuża għas-7 ijiem ta' trattament li jkun imiss.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ryeqo m'għandu l-ebda effett magħruf fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Testijiet tal-laboratorju

Jekk ghandek bzonn test tad-demmm jew tal-awrina, ghid lit-tabib tieghek jew lill-persunal tal-laboratorju li qed tiehu Ryeqo ghaliex din il-medicina tista' taffettwa r-rizultati ta' xi testijiet.

Ryeqo fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li ghandek intolleranza ghal cèrti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif ghandek tiehu Ryeqo

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Içcekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda kuljum.

Il-pillola ghandha tittiehed mill-halq kuljum, bejn wiehed u iehor fl-istess hin, mal-ikel jew mhux mal-ikel, bi ftit likwidu.

Huwa rakkomandat li tibda tiehu Ryeqo fl-ewwel 5 ijiem wara l-bidu tal-hruġ ta' demm minhabba l-period tieghek. Jekk tibda f'mument iehor taç-çiklu mestrwali tieghek, għall-ewwel tista' tesperjenza hruġ ta' demm irregolari jew aktar qawwi.

Jekk tiehu Ryeqo aktar milli suppost

Ma kien hemm l-ebda rapport ta' effetti ta' hsara serji meta tiehu diversi dozi ta' din il-medicina f'daqqa. Dozi kbar ta' estrogeni jistgħu jikkawżaw dardir u rimettar, u hruġ ta' demm mill-vaġina. Jekk hadt wisq pilloli ta' Ryeqo itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek.

Jekk tinsa tiehu Ryeqo

Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar u mbagħad kompli hu l-pillola tieghek l-ghada bhas-soltu. M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Ryeqo

Jekk tixtieq tieqaf tiehu Ryeqo, kellek lit-tabib tieghek l-ewwel. It-tabib se jispjegalek x'jiġri meta twaqqaf it-trattament u se jiddiskuti possibbiltajiet oħra mieghek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati b'Ryeqo u huma elenkati hawn taht skont il-frekwenza li jseħħu biha.

Komuni effetti sekondarji (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni):

- fwawar.
- hruġ ta' demm mill-ġuf eçcessiv, irregolari, jew fit-tul (hruġ ta' demm mill-utru).
- xagħar jehfief.
- tnaqqis ta' interess fis-sess.
- irritabbiltà.
- zieda fl-gharaq.
- għoqda fit-tessut tas-sider (çista tas-sider).

- indigestjoni.
- għaraq matul il-lejl.

Effetti sekondarji **mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna):

- tnehhija tal-mijoma mill-utru (il-fibrojde tohroġ jew kompletament jew parzjalment minn ġol-vaġina, normalment flimkien ma' zieda fil-ħruġ ta' demm mill-vaġina).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji, tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ryeqo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u l-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ryeqo

- Is-sustanzi attivi huma relugolix, estradiol u norethisterone acetate. Pillola waħda miksija b'rita fiha 40 mg relugolix, 1 mg estradiol u 0.5 mg norethisterone acetate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma lactose monohydrate, mannitol (E421), sodium starch glycolate, hydroxypropyl cellulose (E463), magnesium stearate (E572), hypromellose type 2910 (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Ryeqo u l-kontenut tal-pakkett

Ryeqo huwa pillola miksija b'rita tonda ta' lewn minn isfar ċar għal isfar ta' 8 mm b'"415" fuq naħa waħda, u wiċċ vojta fuq in-naħa l-ohra. Huwa disponibbli fi fliexken li fihom 28 pillola miksija b'rita. Kull flixxkun fih ukoll dessikanti u huwa magħluq b'tapp issigillat bl-induzzjoni u rezistenti għat-tfal.

Daqsijiet tal-pakkett:

Flixxkun wiehed (28 pillola)

Tliet fliexken (84 pillola).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ungerija

Manifattur (siti ta' rilaxx tal-lott)

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.