

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu (ako hemihydrát) a 0,5 mg noretisterón-acetátu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlo žltá až žltá, okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 8 mm, s označením „415“ na jednej strane a hladkou druhou stranou.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Ryeqo je indikovaný na liečbu stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Jedna tableta Ryeqa sa musí užiť raz denne, približne v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa v prípade potreby majú zapíť trochou tekutiny (pozri časť 5.2).

U pacientok s rizikovými faktormi pre osteoporózu alebo úbytok kostnej hmoty sa pred začatím liečby Ryeqom odporúča vykonať skenovanie pomocou duálnej röntgenovej absorpciometrie (DXA) (pozri časť 4.4).

Na začiatku liečby sa musí prvá tableta užiť do 5 dní od začiatku menštruačného krvácania. Ak sa liečba začne v iný deň menštruačného cyklu, môže sa na začiatku vyskytnúť nepravidelné a/alebo silné krvácanie.

Pred začatím liečby Ryeqom musí byť vylúčené tehotenstvo.

Ryeqo sa môže užívať bez prerušenia. Keď sa u pacientky začne menopauza, musí sa zväžiť prerušenie liečby, pretože je známe, že myómy maternice ustupujú pri začiatku menopauzy. Po 1 roku liečby sa odporúča vykonať skenovanie pomocou DXA (pozri časť 4.4).

### Antikoncepčné vlastnosti Ryeqa

Pred začiatkom liečby je potrebné vysadiť akúkoľvek hormonálnu antikoncepciu, pretože súbežné užívanie hormonálnej antikoncepcie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Nehormonálne spôsoby antikoncepcie sa musia používať najmenej 1 mesiac od začiatku liečby.

Ak sa Ryeqo užíva najmenej jeden mesiac, inhibuje ovuláciu u žien užívajúcich odporúčanú dávku a poskytuje primeranú antikoncepciu.

Ženy vo fertilmom veku musia byť upozornené, že ovulácia sa po ukončení liečby rýchlo vráti. Pred ukončením liečby sa preto musia s pacientkou prediskutovať vhodné spôsoby antikoncepcie a okamžite po ukončení liečby sa musí začať používať alternatívna antikoncepcia (pozri časť 4.4).

### Vynechané dávky

Ak vynecháte dávku, musí sa liečba začať čo možno najskôr a potom musí pokračovať ďalší deň v obvyklom čase.

Ak sa dávky vynechajú počas 2 alebo viacerých po sebe nasledujúcich dní, počas ďalších 7 dní liečby by sa mal používať nehormonálny spôsob antikoncepcie (pozri časť 4.6).

### Osobitné populácie

#### *Staršie osoby*

Používanie Ryeqa u staršej populácie v tejto indikácii nie je relevantné.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientok s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Ryeqa (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientok s ľahkým alebo stredne ťažkým poškodením pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky Ryeqa (pozri časť 5.2). Ryeqo je kontraindikovaný u žien so závažným ochorením pečene, ak sa hodnoty funkcií pečene nevrátili na normálne hodnoty (pozri časť 4.3).

#### *Pediatrická populácia*

Použitie Ryeqa sa netýka detí mladších ako 18 rokov pre indikáciu liečby stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Ryeqo sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa v prípade potreby majú zapíť trochu tekutiny.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Minulá alebo súčasná venózna tromboembolická choroba (napr. hlboká žilová trombóza, pulmonálna embólia).

- Minulá alebo súčasná arteriálna tromboembolická kardiovaskulárna choroba (napr. infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, ischemická choroba srdca).
- Známe trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu alebo aktivovaného proteínu C (APC)-rezistencia, vrátane faktora V Leiden (pozri časť 4.4)).
- Známa osteoporóza
- Bolesti hlavy s fokálnymi neurologickými príznakmi alebo migrenózne bolesti hlavy s aurou (pozri časť 4.4).
- Známe alebo suspektné malignity ovplyvnené pohlavnými steroidmi (napr. pohlavných orgánov alebo prsníkov).
- Prítomnosť alebo anamnéza nádorov pečene (benígnych alebo malígnych) (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo anamnéza závažného ochorenia pečene, pokiaľ sa hodnoty funkcií pečene nevrátili k normálu.
- Tehotenstvo alebo podozrenie na tehotenstvo a dojčenie (pozri časť 4.6).
- Krvácanie z genitálií neznámej etiológie.
- Súbežné používanie hormonálnej antikoncepcie.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Ryego sa smie predpisovať až po dôkladnej diagnostike.

##### Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím alebo obnovením liečby Ryegom je potrebné odobrať úplnú anamnézu (vrátane rodinnej anamnézy). Musí sa zmerať krvný tlak a musí sa vykonať fyzické vyšetrenie podľa kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení na použitie (pozri časť 4.4). Počas liečby sa musia vykonávať pravidelné kontroly podľa štandardnej klinickej praxe.

Pred začiatkom liečby Ryegom je potrebné vysadiť akúkoľvek hormonálnu antikoncepciu (pozri časť 4.3). Nehormonálne spôsoby antikoncepcie sa musia používať najmenej 1 mesiac od začiatku liečby. Pred podaním alebo opätovným začatím liečby Ryegom musí byť vylúčené tehotenstvo.

##### Riziko tromboembolických chorôb

Užívanie liekov s obsahom estrogénu a gestagénu zvyšuje riziko arteriálneho alebo venózneho tromboembolizmu (ATE alebo VTE) v porovnaní s neužívaním.

Riziko ATE/VTE s Ryegom nebolo stanovené. Ryego obsahuje nižšie dávky estrogénu a gestagénu ako sú dávky používané v kombinovanej hormonálnej antikoncepcii a dodáva sa v kombinácii s relugolixom, antagonistickým receptorom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), ktorý potláča produkciu estrogénu a progesterónu vo vaječníkoch. Hladiny estradiolu v Ryegu sa pohybujú v rozmedzí pozorovanom vo včasnej folikulárnej fáze menštruačného cyklu (pozri časť 5.1).

Ak sa objaví ATE/VTE, musí sa liečba okamžite prerušiť. Ryego je kontraindikovaný u žien s prekonanou alebo súčasnou venóznou alebo arteriálnou tromboembolickou chorobou (pozri časť 4.3).

##### *Rizikové faktory pre venózny tromboembolizmus (VTE)*

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u žien užívajúcich liek s estrogénom a gestagénom sa môže podstatne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku 1 uvedenú nižšie).

**Tabuľka 1. Rizikové faktory pre vznik VTE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
Obezita (index telesnej hmotnosti [BMI] vyšší ako 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok alebo závažný úraz	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť užívanie lieku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v liečbe najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti.
Pozitívna rodinná anamnéza (VTE), vrátane súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov.	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred použitím lieku poradiť s odborným lekárom.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov.

Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „gravidite a laktácii“ pozri časť 4.6).

#### *Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)*

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva Ryeqo.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe;
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi;
- zvýšené teplo v postihnutej nohe; sčervenanie alebo zmena sfarbenia kože na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania;
- náhly kašeľ, ktorý môže byť spojený s hemoptýzou;
- ostrú bolesť v hrudníku;
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat;
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napr. „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

#### *Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)*

Epidemiologické štúdie spájajú užívanie liekov obsahujúcich estrogén/gestagén so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií u žien užívajúcich liek s estrogénom a gestagénom sa môže podstatne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak existuje viac rizikových faktorov (pozrite si tabuľku 2 uvedenú nižšie).

**Tabuľka 2. Rizikové faktory vzniku ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov.
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú užívať tento liek.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti [BMI] vyšší ako 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI.
Pozitívna rodinná anamnéza (ATE), vrátane súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov.	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena musí byť pred použitím lieku poslaná na konzultáciu k špecialistovi.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu užívania lieku (ktoré môže byť prodromálne pre cievnu mozgovú príhodu) môže byť dôvodom na okamžité ukončenie liečby.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

### *Príznaky ATE*

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka o tom, že užíva Ryeqo.

Medzi príznaky cievnej mozgovej príhody patria:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela;
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie;
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením;
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí;
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny;
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou;
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka;
- pocit plnosti, tráviace problémy alebo dusenie sa;
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat;
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť;
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

### Riziko úbytku kostnej hmoty

U niektorých žien liečených Ryeqom, ktoré mali na začiatku liečby normálnu kostnú minerálnu densitu (BMD), bol hlásený úbytok kostnej hmoty v rozsahu > 3 – 8 %.

Z tohto dôvodu sa po prvých 52 týždňoch liečby odporúča vykonať skenovanie pomocou DXA, aby sa overilo, že u pacientky nedochádza k nežiaducemu úbytku BMD, ktorý prevyšuje prínos liečby Ryeqom.

Pred začatím liečby treba zvážiť prínosy a riziká Ryeqa u pacientok s anamnézou zlomeniny pri menšom úraze alebo inými rizikovými faktormi pre osteoporózu alebo úbytok kostnej hmoty, vrátane tých, ktoré užívajú lieky s potenciálnym vplyvom na BMD. Pred začatím liečby Ryeqom sa u týchto

pacientok odporúča vykonať skenovanie pomocou DXA. Ak riziko spojené s úbytkom BMD prevažuje nad potenciálnym prínosom liečby, liečba Ryeqom sa nemá začať.

### Nádory pečene alebo ochorenie pečene

Ryeqo je kontraindikovaný u žien s benígnymi alebo malígnymi nádormi pečene; alebo ochorením pečene, ak sa hodnoty funkcií pečene nevrátili na normálne hodnoty (pozri časť 4.3). Liečba sa musí prerušiť, ak sa objaví žltáčka.

V klinických skúšaníach sa u < 1 % účastníkov liečených Ryeqom vyskytlo asymptomatické prechodné zvýšenie sérovej hladiny alanínaminotransferázy (ALT) najmenej trojnásobne nad hornú hranicu referenčného rozsahu. Ak sa pomocou pečeneových testov zistia akútne abnormality, môže sa vyžadovať prerušenie liečby Ryeqom, kým sa výsledky pečeneových testov nevrátia na normálne hodnoty.

### Porucha funkcie obličiek

Expozícia relugolixu sa zvyšuje u pacientok so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2), aj keď úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 4.2). Množstvo relugolixu odstráneného hemodialýzou nie je známe.

### Zmena cyklu menštruačného krvácania

Pacientky musia byť informované, že liečba Ryeqom zvyčajne vedie k zníženiu straty menštruačnej krvi alebo amenorey počas prvých 2 mesiacov liečby.

Ženy, ktoré užívali Ryeqo, boli náchylné k výskytu amenorey (51,6 %) alebo cyklického krvácania (15,4 %), pričom zvyšok (31,9 %) mal pri hodnotení v 24. týždni nepravidelný obraz krvácania. Pri hodnotení v 52. týždni bolo navyše pravdepodobné, že 70,6 % žien užívajúcich Ryeqo malo amenoreu.

V prípade pretrvávajúceho nadmerného krvácania musia pacientky informovať svojho lekára.

### Antikoncepčné vlastnosti Ryeqa

Ryeqo poskytuje primeranú antikoncepciu, ak sa užíva najmenej 1 mesiac (pozri časť 4.2). Ženy vo fertílno m veku však musia byť upozornené, že ovulácia sa po ukončení liečby zvyčajne rýchlo vráti. Preto je potrebné ihneď po ukončení liečby začať s alternatívno u antikoncepciou.

### Znížená schopnosť rozpoznať tehotenstvo

U žien, ktoré užívajú Ryeqo, sa bežne vyskytuje amenorea alebo zníženie množstva, intenzity alebo trvania menštruačného krvácania.

Táto zmena cyklu menštruačného krvácania môže znížiť schopnosť včas rozpoznať tehotenstvo. Ak máte podozrenie na tehotenstvo, vykonajte tehotenské testy a ak sa tehotenstvo potvrdí, prerušte liečbu.

### Prolaps alebo vypudenie myómu maternice

Submukózne myómy maternice sú bežné (15 % až 20 % žien s myómami maternice) a niektoré môžu cez krčok maternice prolabovať alebo byť vypudené, niekedy aj s prechodným zhoršením krvácania z maternice. Ženy, u ktorých je známe, že majú submukózne myómy maternice alebo je u nich také podozrenie, musia byť pri liečbe Ryeqom poučené o možnosti prolapsu alebo vypudenia myómu maternice a ak sa pri liečbe Ryeqom po zlepšení príznakov krvácania znovu objaví závažné krvácanie, majú kontaktovať svojho lekára.

## Depresia

Pozorne sledujte ženy s depesiou v anamnéze a ak sa depresia objaví v závažnej miere, ukončite liečbu Ryeqom. Údaje o súvise medzi Ryeqom alebo inými liekmi obsahujúcimi estradiol a gestagény a nástupom depresie alebo exacerbáciou existujúcej depresie sú obmedzené. Ženám musí byť odporučené, aby kontaktovali svojho lekára v prípade zmien nálady a príznakov depresie, a to aj krátko po začatí liečby.

## Hypertenzia

Aj keď u žien užívajúcich Ryeqo boli hlásené nepatrné zvýšenia krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Ak sa však počas užívania Ryeqa rozvinie pretrvávajúca klinicky významná hypertenzia, táto hypertenzia sa má liečiť a je potrebné posúdiť prínos pokračovania v liečbe. Ak sa liečba Ryeqom preruší, v užívaní sa môže pokračovať, ak sa pomocou liečby vysokého krvného tlaku dajú dosiahnuť normálne hodnoty krvného tlaku.

## Ochorenie žlčníka

Pri užívaní estrogénu a gestagénu, vrátane Ryeqa, sa údajne vyskytujú alebo zhoršujú stavy, ako je ochorenie žlčníka, cholelitiáza a cholecystitída, ale dôkazy o spojení s Ryeqom nie sú presvedčivé.

## Laboratórne testy

Užívanie estrogénov a gestagénov môže mať vplyv na výsledky určitých laboratórnych testov, a to vrátane biochemických parametrov pečene, štítnej žľazy, funkcie nadobličiek a obličiek, hladín (nosných) proteínov v plazme, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny spravidla zostávajú v normálnom laboratórnom rozmedzí.

## Laktóza

Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Odporúčania týkajúce sa interakcií s Ryeqom vyplývajú z hodnotení interakcií jednotlivých zložiek.

### Možný vplyv iných liekov na zložky Ryeqa

#### ***Relugolix***

##### *Perorálne inhibítory P-glykoproteínu (P-gp):*

Súbežné užívanie Ryeqa s perorálnymi inhibítormi P-gp sa neodporúča. Relugolix je substrátom P-gp (pozri časť 5.2) a v interakčnej štúdií s erytromycínom, P-gp a stredne silným inhibítorm cytochrómu P450 (CYP) 3A4, sa plocha pod krivkou (AUC) a maximálna koncentrácia ( $C_{max}$ ) relugolixu zvýšili 6,2-násobne. Súbežné použitie inhibítorm P-gp môže zvýšiť expozíciu relugolixu, vrátane istých protiiinfekčných liekov (napr. erytromycín, klaritromycín, gentamicín, tetracyklín), antifungálnych liekov (ketokonazol, itraconazol), antihypertenzívnych liekov (napr. karvedilol, verapamil), antiarytmických liekov (napr. amiodarón, dronedarón, propafenón, chinidín), antianginóznych liekov (napr. ranolazín), cyklosporínu, proteázových inhibítorm vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo vírusu hepatitídy C (HCV) (napr. ritonavir, telaprevir). Ak je súbežné použitie s perorálnymi inhibítormi P-gp raz alebo dvakrát denne nevyhnutné (napr. azitromycín), najskôr podajte Ryeqo a dávku s inhibítorm P-gp posuňte minimálne o 6 hodín a pacientky sledujte častejšie kvôli nežiaducim reakciám.



#### *Silné induktory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a/alebo P-gp:*

Súbežné podávanie Ryeqa so silnými induktormi CYP3A4 a/alebo P-gp sa neodporúča. V klinickej interakčnej štúdií s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4 a P-gp,  $C_{max}$  a AUC relugolixu boli znížené o 23 % a 55 %, v uvedenom poradí. Lieky, ktoré spôsobujú silnú indukciu CYP3A4 a/alebo P-gp, ako sú antikonvulzíva (napr. karbamazepín, topiramát, fenytoín, fenobarbital, primidón, oxkarbazepín, felbamát), protiinfekčné lieky (napr. rifampicín, rifabutín, grizeofulvín), ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), bosentan a inhibítory proteázy HIV alebo HCV (napr. ritonavir, boceprevir, telaprevir) a nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (napr. efavirenz), môžu znížiť plazmatickú koncentráciu relugolixu a môžu mať za následok pokles účinkov liečby.

#### *Inhibítory CYP3A4*

Súbežné použitie relugolixu so silnými inhibítormi CYP3A4 bez inhibície P-gp (vorikonazol) klinicky významným spôsobom nezvýšilo expozíciu relugolixu. V klinickej interakčnej štúdií ďalej súčasné užívanie s atorvastatínom, slabým inhibítormi enzýmu CYP3A4, nezmenilo klinicky významným spôsobom expozíciu relugolixu.

#### **Estradiol a noretisterón-acetát**

##### *Inhibítory CYP3A4:*

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu pečeneých enzýmov metabolizujúcich lieky (napr. ketokonazol), môžu zvýšiť cirkulujúce koncentrácie zložiek estrogénu a noretisterónu v Ryeqe.

##### *Induktory enzýmov CYP:*

Metabolizmus estrogénov a gestagénov sa môže zvýšiť súbežným užívaním látok, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy metabolizujúce lieky, konkrétne enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, aj keď sú známe ako silné inhibítory, sú tiež induktory a môžu znižovať expozíciu estrogénov a gestagénov.

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a gestagénov. Klinicky môže viesť zvýšenie metabolizmu estrogénu k poklesu účinnosti, pokiaľ ide o ochranu úbytku kostnej hmoty. Preto sa dlhodobé súčasné užívanie induktorov pečeneých enzýmov s Ryeqom neodporúča.

#### Možný vplyv zložiek Ryeqa na iné lieky

##### *Relugolix:*

Relugolix je slabým induktorom CYP3A4. Po súčasnom podaní s dennými dávkami 40 mg relugolixu sa AUC a  $C_{max}$  midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4, znížila o 18 % a 26 %, v uvedenom poradí. Na základe klinickej štúdie s midazolamom sa však neočakávajú klinicky významné účinky relugolixu na iné substráty CYP3A4.

Relugolix je inhibítor proteínu rezistentného na rakovinu prsníka (BCRP) *in vitro*, preto sa realizovala interakčná štúdia s rosuvastatínom, substrátom BCRP a polypeptidom transportujúcim organické anióny 1B1 (OATP1B1). Po súčasnom podaní s dennými dávkami 40 mg relugolixu sa AUC a  $C_{max}$  rosuvastatínu znížila o 13 % a 23 %, v uvedenom poradí. Účinky sa nepovažujú za klinicky významné, a preto sa pri ich súčasnom použití neodporúča žiadna úprava dávky rosuvastatínu. Klinické účinky Ryeqa na iné substráty BCRP sa nehodnotili a význam pre ďalšie substráty BCRP nie je známy.

Relugolix môže pri dávke 40 mg spôsobiť saturáciu intestinálneho P-gp, pretože relugolix vykazuje väčšiu ako dávkovo úmernú farmakokinetiku v rozsahu dávok 10 – 120 mg, čo môže mať za následok zvýšenú absorpciu súbežne podávaných liekov, ktoré sú citlivými substrátmi P-gp. Neuskutočnili sa žiadne klinické interakčné štúdie so substrátmi P-gp, ako sú dabigatranetexilát alebo fexofenadín. Preto sa súbežné podávanie s citlivými substrátmi P-gp neodporúča.

*Estradiol a noretisterón-acetát:*

Estrogénové a gestagénové lieky môžu ovplyvňovať metabolizmus niektorých ďalších liečiv. Vzhľadom na to môžu plazmatické koncentrácie pri užívaní Ryeqa buď stúpať (napr. cyklosporín), alebo klesať (napr. lamotrigín). Je pravdepodobné, že dávku týchto liekov bude nevyhnutné upraviť.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy vo fertilnom veku

Ryeqo inhibuje ovuláciu u žien užívajúcich odporúčanú dávku a poskytuje primeranú antikoncepciu. Nehormonálny spôsob antikoncepcie sa odporúča používať 1 mesiac od začiatku liečby a 7 dní po 2 alebo viacerých vynechaných po sebe nasledujúcich dávkach. Súbežné používanie hormonálnej antikoncepcie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia byť upozornené, že ovulácia sa po ukončení liečby Ryeqom rýchlo vráti. Pred ukončením liečby sa preto musia s pacientkou prediskutovať vhodné spôsoby antikoncepcie a okamžite po ukončení liečby sa musí začať používať alternatívna antikoncepcia (pozri časť 4.4).

##### Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití relugolixu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali, že vystavenie účinkom relugolixu na začiatku gravidity môže zvýšiť riziko predčasného ukončenia tehotenstva (pozri časť 5.3). Na základe farmakologických účinkov nemožno vylúčiť nepriaznivý vplyv na graviditu.

Ryeqo je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak dôjde ku gravidite, prerušte liečbu.

Zdá sa, že existuje nepatrné alebo žiadne zvýšené riziko škodlivých účinkov u detí narodených ženám, ktoré počas začiatku tehotenstva mimovoľne používali estrogény a gestagény ako perorálnu antikoncepciu. Pri opätovnom nasadení liečby Ryeqom sa musí brať do úvahy zvýšené riziko VTE počas popôrodného obdobia (pozri časť 4.4).

##### Dojčenie

Výsledky predklinických štúdií naznačujú, že relugolix sa vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa prítomnosti relugolixu alebo jeho metabolitov v ľudskom mlieku alebo jeho účinkov na dojčené dieťa. Zistiteľné množstvo estrogénu a gestagénov bolo identifikované v materskom mlieku žien liečených estrogénom a gestagénom. Nie je možné vylúčiť vplyv na dojčenie novorodencov/dojčiat.

Dojčenie je kontraindikované počas užívania Ryeqa (pozri časť 4.3) a 2 týždne po ukončení liečby Ryeqom.

##### Fertilita

Ryeqo inhibuje ovuláciu a často spôsobuje amenoreu. Ovulácia a menštruačné krvácanie sa po ukončení liečby rýchlo vrátia (pozri časť 5.1).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ryeqo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie na liek boli návaly horúčavy (8,3 %) a krvácanie z maternice (4,7 %).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov lieku

Nežiaduce reakcie na liek uvedené v tabuľke 3 sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie na liek**

<b>Psychické poruchy</b>	
Časté	Podráždenosť
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	Návaly horúčavy
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté	Dyspepsia
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté	Alopécia Hyperhidróza Nočné potenie
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté	Maternicové krvácanie* Cysta prsníka Znížené libido
Menej časté	Vypudenie myómu maternice

\* zahŕňa menorágiu a metrorágiu

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Jednorazové dávky relugolixu až do 360 mg (9-násobok odporúčanej klinickej dávky 40 mg) boli podané zdravým mužom a ženám a vo všeobecnosti boli dobre znášané.

Počas klinického vývoja relugolixu v kombinácii s estradiolom a noretisterón-acetátom boli hlásené predávkovania až 2-násobkom odporúčanej dávky bez hlásenia nežiaducich účinkov. Ak dôjde k predávkovaniu, odporúča sa podporná starostlivosť. Množstvo relugolixu, estradiolu alebo noretisterónu odstráneného hemodialýzou nie je známe.

Po akútnom požití veľkých dávok liekov obsahujúcich estrogén malými deťmi neboli hlásené závažné škodlivé účinky. Predávkovanie estradiolom a noretisterón-acetátom môže spôsobiť nevoľnosť a vracanie a u žien sa môže vyskytnúť krvácanie z vysadenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, antagonisty hormónov uvoľňujúcich gonadotropín, ATC kód: H01CC54

#### Mechanizmus účinku

Relugolix je nepeptidový antagonista receptora GnRH, ktorý sa viaže na receptory GnRH v prednej časti hypofýzy a inhibuje ich. U ľudí vedie inhibícia receptora GnRH k dávkovo závislému zníženiu uvoľňovania luteinizačného hormónu (LH) a folikulostimulačného hormónu (FSH) z prednej časti hypofýzy. Výsledkom je zníženie cirkulujúcich koncentrácií LH a FSH. Zníženie koncentrácií FSH bráni folikulárnemu rastu a vývoju, a tým znižuje produkciu estrogénu. Prevencia nárastu LH inhibuje ovuláciu a vývoj žltého telieska, čo znemožňuje produkciu progesterónu. Preto Ryeqo poskytuje primeranú antikoncepciu, ak sa užíva najmenej 1 mesiac (pozri časť 4.2).

Estradiol je rovnaký ako endogénne produkovaný hormón a je silným agonistom podtypov jadrového estrogénového receptora (ER). Exogénne podávaný estradiol zmierňuje príznaky spojené s hypoestrogénnym stavom, ako sú vazomotorické príznaky a strata minerálnej hustoty kostí.

Noretisterón-acetát je syntetický gestagén. Pretože estrogény podporujú rast endometria, narastajúce hladiny estrogénov zvyšujú riziko endometriálnej hyperplázie a rakoviny. Pridanie gestagénu znižuje riziko endometriálnej hyperplázie vyvolané estrogénom u žien bez hysterektómie.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinky na hormóny hypofýzy a vaječníkov*

Po podaní relugolixu sa pozoruje rýchle, od dávky závislé zníženie koncentrácií LH, FSH a estradiolu v obehu. Takmer maximálny pokles koncentrácií estradiolu je zaznamenaný pri dávke 40 mg v rozmedzí po menopauze. V rámci klinických štúdií boli priemerné koncentrácie estradiolu pri Ryeqo v porovnaní so samotným relugolixom trvale udržiavané minimálne o 10 pg/ml vyššie. V 3. fáze klinických štúdií Ryeqa boli stredné koncentrácie pred podaním estradiolu po 24 týždňoch približne 33 pg/ml, čo zodpovedá koncentráciám estradiolu spojeným s rannou folikulárnou fázou menštruačného cyklu. Hladiny progesterónu sa s Ryeqom udržali na hodnote < 3,0 ng/ml.

##### *Účinky na ovulačnú funkciu*

V jednej skupinovej štúdii u zdravých žien pred menopauzou potlačilo podávanie Ryeqa jedenkrát denne počas 84 dní podstatným spôsobom folikulárny rast počas celého 84-denného obdobia liečby (priemerná veľkosť dominantných folikul približne 6 mm) a ovulácia bola inhibovaná u 100 % žien podľa vyhodnotenia skóre Hoogland-Skouby. Po ukončení liečby sa všetky hodnotené ženy (66 zo 67) vrátili k ovulácii do 43 dní (priemerne do 23,5 dňa).

##### *Účinnosť a bezpečnosť počas 24 týždňov*

Účinnosť a bezpečnosť Ryeqa jedenkrát denne sa hodnotila v dvoch replikovaných, 24-týždňových, medzinárodných, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientok vo veku od 18 do 50 rokov so silným menštruačným krvácaním spojeným s myómami matrice. Podmienkou u pacientok bolo, aby mali myómy matrice potvrdené ultrazvukom a objem straty menštruačnej krvi (MBL)  $\geq$  80 ml, čo bolo hodnotené metódou alkalického hematínu.

Obe štúdie mali 3 liečebné ramená: Ženy boli randomizované tak, aby dostávali 40 mg relugolixu + 1 mg estradiolu a 0,5 mg noretisterón-acetátu (E2/NETA) (Ryeqo) po dobu 24 týždňov, alebo placebo po dobu 24 týždňov, alebo 40 mg relugolixu po dobu 12 týždňov, po ktorých nasledoval súbežný príjem 40 mg relugolixu s E2/NETA po dobu 12 týždňov. Priemerný vek žien bol 42 rokov, priemerný index telesnej hmotnosti predstavoval 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Približne 49,4 % žien bolo čiernej, 44,7 % bielej rasy a 5,9 % žien bolo inej rasy.

### Redukcia silného menštruačného krvácania

V oboch štúdiách sa v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významne vyššie percento respondérov (definované ako objem MBL < 80 ml a minimálne 50 % zníženie objemu MBL oproti východiskovej hodnote) v prospech žien liečených Ryeqom (tabuľka 4). Zníženie objemu MBL bolo možné pozorovať už pri prvom hodnotení (4. týždeň). Výsledky pre ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele súvisiace s krvácaním sú uvedené v tabuľke 4. Všetky kľúčové sekundárne koncové ukazovatele boli alfa kontrolované.

**Tabuľka 4. Výsledky primárneho a vybraného sekundárneho hodnotenia účinnosti v 1. štúdiu a 2. štúdiu**

	1. štúdia		2. štúdia	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Počet (%) respondérov <sup>a,b</sup>	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Počet (%) pacientok s MBL < 80 ml	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Počet (%) pacientok s ≥ 50 % redukciou objemu MBL	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Počet (%) pacientok s amenoreou <sup>b,c</sup>	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Počet (%) pacientok s > 2 g/dl zlepšením hladiny hemoglobínu <sup>d</sup>	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Počet (%) pacientok, ktoré dosiahli NRS ≤ 1 <sup>b,e</sup>	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Percentuálna zmena objemu primárneho myómu matrice	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Percentuálna zmena objemu matrice	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

<sup>a</sup> Respondér je definovaný ako žena, ktorá za posledných 35 dní liečby dosiahla objem MBL < 80 ml a minimálne 50 % zníženie objemu MBL oproti východiskovej hodnote.

<sup>b</sup> p-hodnota < 0,0001 je porovnanie Ryeqa s placebom stratifikované podľa základného objemu MBL (< 225 ml, ≥ 225 ml) a geografickej oblasti (Severná Amerika, zvyšok sveta).

<sup>c</sup> Amenorea je definovaná ako hlásená amenorea, špinenie alebo zanedbateľné krvácanie (MBL < 5 ml) s podporným vyplneným elektronickým denníkom (eDiary) počas 2 po sebe nasledujúcich návštev.

<sup>d</sup> U pacientok s východiskovou hladinou hemoglobínu ≤ 10,5 g/dl

<sup>e</sup> U pacientok so strednou alebo silnou bolesťou na začiatku liečby

Skratky: E2 = estradiol; MBL = strata menštruačnej krvi; NETA = noretisterón-acetát; NRS = číselná stupnica hodnotenia; UFSQoL = dotazník kvality života pacientok so symptomatickými myómami matrice

### Meranie kostnej minerálnej denzity (BMD) počas 104 týždňov

Účinok Ryeqa na BMD bol hodnotený pomocou DXA každých 12 týždňov. Celkovo 477 žien, ktoré absolvovali 24-týždňové rozhodujúce štúdie (1. a 2. štúdia), bolo zaradených do 28-týždňovej, otvorenej štúdie rozšírenej o jedno rameno (3. štúdia), v ktorej všetky ženy užívali Ryeqo. Celkovo 228 žien, ktoré ukončili rozšírenú štúdiu, bolo zaradených do dodatočnej 52-týždňovej štúdie (randomizovaná štúdia s vysadením liečby), v rámci ktorej boli znovu randomizované tak, aby dostávali buď Ryeqo, alebo placebo (pozri tabuľku 5).

**Tabuľka 5. Meranie kostnej minerálnej denzity (BMD) počas 104 týždňov**

	<u><i>Ryeqo</i></u> ( <i>N = 163</i> )	<u><i>Placebo</i></u> ( <i>N = 164</i> )
<b>Bedrová chrbtica (L1 – L4)</b>		
<b>1. a 2. štúdia</b>		
<i>Východisková hodnota</i>		
<b>N</b>	163	164
<b>Priemer LS</b>	1,2	1,3
<b>(95 % CI)</b>	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<b>12. týždeň</b>		
<b>N</b>	145	146
<b>% zmena priemeru LS<sup>a</sup></b>	-0,368	0,403
<b>(95 % CI)</b>	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<b>24. týždeň</b>		
<b>N</b>	153	156
<b>% zmena priemeru LS<sup>a</sup></b>	-0,229	0,241
<b>(95 % CI)</b>	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
<b>3. štúdia</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> <u><i>Ryeqo</i></u>
<b>36. týždeň</b>		
<b>N</b>	154	138
<b>% zmena priemeru LS<sup>a</sup></b>	-0,726	-0,246
<b>(95 % CI)</b>	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
<b>52. týždeň</b>		
<b>N</b>	132	120
<b>% zmena priemeru LS<sup>a</sup></b>	-0,804	-0,775
<b>(95 % CI)</b>	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
<b>Randomizovaná štúdia s vysadením liečby</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u>
<b>104. týždeň</b>		
<b>N</b>	82	78
<b>% zmena priemeru LS<sup>b</sup></b>	0,81	0,10
<b>(95 % CI)</b>	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Skratky: LS mean = priemer najmenších štvorcov; E2 = estradiol; NETA = noretisterón-acetát

<sup>a</sup> % zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou

<sup>b</sup> % zmena od hodnotenia v 52. týždni

V skupine liečenej Ryeqom boli percentuálne zmeny priemeru LS v bedrovej chrbtici od východiskovej hodnoty BMD do 36. a 52. týždňa  $-0,73\%$  a  $-0,80\%$ , v uvedenom poradí. Kým horná hranica 95 % CI v 52. týždni bola pod 0, priemerná zmena od východiskovej hodnoty sa nepovažovala za klinicky významnú, pretože dolná hranica ostala vyššia než  $-2,2\%$ , prahová hodnota sa považovala za klinicky významnú. Skupina s placebom, ktorá následne dostala aj Ryeqo po 24 týždňoch liečby placebom, vykazovala podobnú percentuálnu zmenu BMD od východiskovej hodnoty v bedrovej chrbtici. Počas randomizovanej štúdie s vysadením liečby bola percentuálna zmena priemeru LS od hodnotenia v 52. týždni  $0,81\%$  v skupine s Ryeqom, zatiaľ čo u pacientok, ktoré absolvovali 104-týždňovú liečbu Ryeqom, bola percentuálna zmena priemeru LS v porovnaní s východiskovou hodnotou  $0,04\%$  ( $n = 32$ ).

*Merania BMD počas 12 týždňov u žien liečených monoterapiou relugolixom*

U žien liečených monoterapiou relugolixom počas 12 týždňov sa v 1. štúdií znížila BMD v bedrovej chrbtici o  $-2,0\%$  a v 2. štúdií o  $-1,92\%$  oproti východiskovej hodnote. Rozdiel v percentuálnej zmene

BMD medzi ženami liečenými Ryeqom a monoterapiou relugolixom v 12. týždni bol štatisticky významný, čo dokazuje účinnosť použitia relugolixu v kombinácii s E2/NETA (Ryeqo) na zmiernenie úbytku kostnej hmoty.

Na porovnanie účinkov Ryeqa na percentuálnu zmenu BMD počas 52 týždňov liečby sa uskutočnila observačná štúdia neliečených vekovo zhodných žien s myómami maternice, ktorá charakterizovala pozdĺžnu BMD premenopauzálnych žien vo veku 18 až 50 rokov (štúdia historického pôvodu). Percentuálne zmeny BMD pri liečbe Ryeqom po dobu až 52 týždňov zodpovedajú zmenám pozorovaným vo vekovo zhodnej kohorte žien pred menopauzou s myómami maternice. Priemerné percentuálne zmeny BMD počas 52 týždňov naznačovali mierny úbytok BMD vo vekových skupinách 35 a viac rokov, ktorý bol len mierne nižší u žien užívajúcich Ryeqo, v porovnaní so ženami tejto vekovej skupiny v štúdiu historického pôvodu.

#### Účinky na endometrium

Podskupina žien podstúpila endometriálnu biopsiu na začiatku a v 24. týždni a v 52. týždni. Neboli zistené žiadne prípady endometriálnej hyperplázie.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ryeqom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe leiomyómu maternice (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre relugolixu, estradiolu (E2), celkového estrónu (E1) a noretisterónu (NET) po perorálnom podaní jednej tablety Ryeqa zdravým ženám po menopauze nalačno sú zhrnuté v tabuľke 6.

**Tabuľka 6. Farmakokinetické parametre jednorazovej dávky relugolixu, estradiolu, celkového estrónu a noretisterónu u žien po menopauze**

	Relugolix	Estradiol (E2)	Nekonjugovaný estrón (E1)	Noretisterón (NET)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*h/ml alebo pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C <sub>max</sub> . (ng/ml alebo pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T <sub>max</sub> . (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)
Terminálny t <sub>1/2</sub> (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Skratky: AUC<sub>0-∞</sub> = plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času 0 extrapolovaná do nekonečna; C<sub>max</sub>. = maximálna pozorovaná koncentrácia; E1 = estrón; E2 = estradiol; NET = noretisterón; T<sub>max</sub>. = čas do maximálnej pozorovanej koncentrácie; t<sub>1/2</sub> = polčas rozpadu

Poznámka: V tejto tabuľke sú uvedené východiskové upravené farmakokinetické parametre pre estradiol a nekonjugovaný E1. Zobrazujú sa aritmetické priemery a štandardné odchýlky okrem t<sub>max</sub>, kde sa zobrazuje stredná hodnota a rozsah (minimum, maximum). AUC<sub>0-∞</sub> je prezentované v ng\*h/ml pre relugolix a NET a v pg\*h/ml pre nekonjugovaný E2 a nekonjugovaný E1. C<sub>max</sub>. je prezentované v ng/ml pre relugolix a NET a v pg/ml pre nekonjugovaný E2 a nekonjugovaný E1.

Farmakokinetické parametre relugolixu, estradiolu (E2), celkového estrónu (E1) a noretisterónu (NET) v rovnovážnom stave po podaní Ryeqa jedenkrát denne počas 6 týždňov zdravým ženám pred menopauzou sú zhrnuté v tabuľke 7.

**Tabuľka 7. Farmakokinetické parametre viacnásobnej dávky relugolixu, estradiolu, celkového estrónu a noretisterónu u žien pred menopauzou**

	<b>Relugolix</b>	<b>Estradiol (E2)</b>	<b>Nekonjugovaný estrón (E1)</b>	<b>Noretisterón (NET)</b>
AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/ml alebo pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C <sub>max.</sub> (ng/ml alebo pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T <sub>max.</sub> (h)	3 (0,5, 6)	3 (0,50, 12,00)	4 (1, 8,08)	1 (1, 2)
Efektívny t <sub>1/2</sub> (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Skratky: AUC<sub>0-24</sub> = plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času počas dávkovacieho intervalu (24); C<sub>max.</sub> = maximálna pozorovaná koncentrácia; E1 = estrón; E2 = estradiol; NET = noretisterón; t<sub>max.</sub> = čas do maximálnej pozorovanej koncentrácie.

Poznámka: zobrazujú sa aritmetické priemery a štandardné odchýlky okrem t<sub>max.</sub>, kde sa zobrazuje stredná hodnota a rozsah (minimum, maximum). AUC<sub>0-24</sub> je prezentované v ng\*h/ml pre relugolix a NET a v pg\*h/ml pre nekonjugovaný E2 a nekonjugovaný E1. C<sub>max.</sub> je prezentované v ng/ml pre relugolix a NET a v pg/ml pre nekonjugovaný E2 a nekonjugovaný E1. Efektívny polčas rozpadu relugolixu sa odhaduje z akumuláčnych pomerov na základe hodnôt AUC po podaní viacnásobnej dávky 40 mg relugolixu.

### Absorpcia

Absorpcia relugolixu po perorálnom podaní je primárne sprostredkovaná efluxným transportérom P-gp, pre ktorý je relugolix substrátom. Po perorálnom podaní sa relugolix rýchlo vstrebáva a dosahuje počiatočný vrchol o 0,25 hodiny po podaní dávky, po ktorom nasleduje jeden alebo viac nasledujúcich absorpčných vrcholov až do 12 hodín po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť relugolixu je 11,6 %. Po podaní Ryeqa s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií sa hodnoty AUC<sub>0-∞</sub> a C<sub>max.</sub> relugolixu v porovnaní so stavom nalačno znížili o 38 % a 55 %, v uvedenom poradí.

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky Ryeqa nalačno sa koncentrácie nekonjugovaného estradiolu zvyšovali pomaly a priemerné koncentrácie dosahovali vrcholové koncentrácie 8 hodín po podaní dávky. Po podaní Ryeqa po konzumácii vysokokalorického jedla s vysokým obsahom tukov neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky potravy na expozíciu estradiolu alebo estrogénovým metabolitom.

Po perorálnom podaní prechádza noretisterón-acetát rýchlou biologickou transformáciou v čreve a pečeni na noretisterón (NET). Po perorálnom podaní jednej dávky Ryeqa nalačno boli koncentrácie NET spočiatku kvantifikovateľné o 0,5 hodiny po podaní dávky, potom sa rýchlo zvyšovali, pričom priemerné koncentrácie dosiahli vrcholové koncentrácie do 1 hodiny.

### Účinky jedla

Podanie s jedlom v porovnaní s podmienkami nalačno znížilo AUC a C<sub>max.</sub> relugolixu o 38 % a 55 %, v uvedenom poradí; pokles expozície relugolixu sa však nepovažuje za klinicky významný. Neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky jedla na expozíciu estradiolu, estrogénovým metabolitom alebo noretisterónu.

### Distribúcia

Relugolix sa zo 68 % až 71 % viaže na proteíny ľudskej plazmy s priemerným pomerom celej krvi k plazme 0,78. Estradiol a noretisterón cirkulujúce v krvi sa viažu v podobnom rozsahu na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG; 36 % až 37 %) a na albumín (61 %), zatiaľ čo neviazané sú iba približne 1 – 2 %. Hodnota zdanlivého distribučného objemu (V<sub>z</sub>) 19 x 10<sup>3</sup> l odvodená zo štúdie absolútnej biologickej dostupnosti po intravenóznom podaní naznačuje, že relugolix sa vo veľkej miere distribuuje do tkanív. Distribúcia exogénneho a endogénneho estradiolu je podobná. Estrogény sú široko distribuované v tele a všeobecne sa nachádzajú vo vyšších koncentráciách v cieľových orgánoch pohlavných hormónov.



## Biotransformácia

Štúdie *in vitro* naznačujú, že primárne enzýmy CYP prispievajúce k celkovému pečenejnému oxidačnému metabolizmu relugolixu boli CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) s oxidačnými metabolitmi, metabolitom-A a metabolitom B, tvorenými CYP3A4/5 a CYP2C8, v uvedenom poradí.

Metabolizmus exogénneho a endogénneho estradiolu je podobný. Metabolizmus estradiolu sa vyskytuje hlavne v pečeni a črevách, ale aj v cieľových orgánoch a zahŕňa tvorbu menej aktívnych alebo neaktívnych metabolitov, vrátane estrónu, katecholestrogénov a niekoľkých estrogénsulfátov a glukuronidov. Estrogény sa vylučujú žľou, hydrolyzujú sa a reabsorbujú (enterohepatálny obeh) a vylučujú sa hlavne močom v biologicky neaktívnej forme. Oxidácia estrónu a estradiolu zahŕňa enzýmy cytochrómu P450, hlavne CYP1A2, CYP1A2 (extra pečenejné), CYP3A4, CYP3A5, a CYP1B1 a CYP2C9.

Najdôležitejšie metabolity noretisterónu sú izoméry 5alfa-dihydro-noretisterónu a tetrahydro-noretisterónu, ktoré sa vylučujú hlavne močom vo forme síranových alebo glukuronidových konjugátov.

## Eliminácia

Po absorpcii sa približne 20 % relugolixu vylúči ako nezmenené liečivo v moči a 80 % sa vylúči metabolizmom viacerými malými metabolickými cestami a/alebo žľovou sekréciou nezmeneného liečiva. Približne 38 % podanej dávky sa vylučuje vo forme metabolitov (iných ako metabolit-C) v stolici a moči. Metabolit-C, ktorý je tvorený črevnou mikroflórou, je primárnym metabolitom v stolici (51 %) a ďalej odráža neabsorbované liečivo.

Priemerný eliminačný polčas rozpadu terminálnej fázy ( $t_{1/2}$ ) relugolixu, estradiolu a noretisterónu po podaní jednorazovej dávky tablety Ryeqa je 61,5 hodiny, 16,6 hodiny a 10,9 hodiny, v uvedenom poradí. Rovnovážny stav relugolixu sa dosiahne po 12 až 13 dňoch podávania jedenkrát denne. Stupeň akumulácie relugolixu pri podávaní jedenkrát denne je približne 2-násobný, čo odráža efektívny polčas rozpadu približne 25 hodín a podporuje podávanie relugolixu jedenkrát denne.

Akumulácia pre E2 a NET pri podávaní jednej dávky denne je 33 % až 47 %, aj keď sa pri súbežnom podávaní s relugolixom, slabým induktorom intestinálneho (presystémového) metabolizmu sprostredkovaného CYP3A, predpokladá, že akumulácia pre E2 bude podobná alebo o niečo nižšia.

## Linearita/nelinearita

Relugolix je spájaný s viac ako proporcionálnym zvýšením expozície vzhľadom na dávku v rozmedzí dávok od 1 do 80 mg, čo je najvýraznejšie pri dávkach vyšších ako 20 mg, a predpokladá sa, že to súvisí so saturáciou intestinálneho P-gp, čo vedie k zvýšeniu perorálnej biologickej dostupnosti. Farmakokinetika relugolixu pri podaní 40 mg relugolixu jedenkrát denne je časovo nezávislá.

## Osobitné populácie

Farmakokinetické parametre jednej dávky sa medzi zdravými japonskými a kaukazskými jedincami nelíšili, čo naznačuje absenciu etnickej citlivosti vo farmakokinetike relugolixu. Populačná analýza PK naznačuje, že neexistujú žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii relugolixu na základe veku, rasy alebo etnického pôvodu, hmotnosti alebo BMI. Pretože estradiol aj noretisterón-acetát sú dobre známe zložky hormonálnych kombinovaných liekov, neboli vykonané žiadne štúdie u osobitných populácií.

## *Porucha funkcie obličiek*

Po podaní jednej dávky 40 mg relugolixu pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek sa expozícia  $AUC_{0-\infty}$  a  $C_{max}$  relugolixu zvýšila 1,5-násobne a 1,1-násobne, v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami s normálnou funkciou obličiek. Po podaní jednej dávky

40 mg relugolixu pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa expozícia  $AUC_{0-\infty}$  a  $C_{max}$  relugolixu v oboch prípadoch zvýšila 1,5-násobne v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami s normálnou funkciou obličiek. Mierna porucha funkcie obličiek nebola v populačnom farmakokinetickom modeli významnou kovarianciou pre žiadny z farmakokinetických parametrov relugolixu. Aj keď je pri liečbe pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4), u pacientok s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Ryeqa (pozrite časť 4.2).

Účinok konečného štádia poruchy funkcie obličiek s hemodialýzou alebo bez nej na farmakokinetiku estradiolu, noretisterónu a relugolixu, zložiek Ryeqa, nebol hodnotený u žien pred menopauzou. Množstvo relugolixu, estradiolu alebo noretisterónu odstráneného hemodialýzou nie je známe.

#### *Porucha funkcie pečene*

Ryeqo sa nesmie používať u pacientov so závažným poškodením pečene (pozri časť 4.3). U pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávky Ryeqa (pozri časť 4.2). Po podaní jednej dávky 40 mg relugolixu pacientom s miernym poškodením pečene sa  $AUC_{0-\infty}$  a  $C_{max}$  relugolixu znížili o 31 % a 24 %, v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami s normálnou funkciou pečene. Po podaní jednej dávky 40 mg relugolixu pacientom so stredne závažným poškodením pečene sa  $AUC_{0-\infty}$  a  $C_{max}$  relugolixu znížila o 5 % a zvýšila 1,2-násobne, v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami s normálnou funkciou pečene.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické štúdie s relugolixom v kombinácii s estradiolom a noretisterón-acetátom neboli uskutočnené. Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

#### Reprodukčná toxicita a vývoj

U gravidných králikov, ktorým sa počas obdobia organogenézy perorálne podával relugolix, boli pozorované spontánne potraty a celková strata schopnosti vrhať mláďatá pri hladinách expozície (AUC) porovnateľných s tými, ktoré sa dosiahli pri odporúčanej dávke 40 mg/deň pre človeka. U potkanov sa nepozorovali žiadne účinky na embryofetálny vývoj; relugolix však významne neinteraguje s receptormi GnRH u tohto druhu.

U pokusných zvierat vykazoval estradiol alebo estradiol-valerát letálny účinok na embryo už pri relatívne nízkych dávkach. Pozorovali sa malformácie urogenitálneho traktu a feminizácia samčích plodov.

Noretisterón, podobne ako iné gestagény, spôsoboval virilizáciu samičích plodov u potkanov a opíc. Po vysokých dávkach noretisterónu boli pozorované letálne účinky na embryo.

#### Laktácia

U laktujúcich potkanov, ktorým bola podaná jednorazová perorálna dávka 30 mg/kg rádioaktívne označeného relugolixu 14. deň po pôrode, bol relugolix a/alebo jeho metabolity prítomný v mlieku v koncentráciách až 10-násobne vyšších ako v plazme 2 hodiny po znížení dávky na nízke hladiny do 48 hodín po podaní dávky. Väčšina rádioaktivity odvodenej od relugolixu v mlieku pozostávala z nezmeneného relugolixu.

#### Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že relugolix môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
manitol (E421)  
sodná soľ karboxymetylškrobu  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
stearát horečnatý (E572)  
hypromelóza typu 2910 (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
triacetín (E1518)  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tablety Ryeqa sú balené vo fľaštičkách z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s vysúšadlom, ktoré sú uzavreté indukčne uzavretým detským bezpečnostným polypropylénovým viečkom. Každá fľaštička obsahuje 28 tabliet.

Veľkosti balenia:

Jedna fľaštička (28 tabliet)

Tri fľaštičky (84 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO,**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. júla 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZOV LIEKU

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety  
relugolix/estradiol/noretisterón-acetát

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu (ako hemihydrát) a 0,5 mg noretisterón-acetátu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež monohydrát laktózy.  
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet  
3×28 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.  
Na perorálne použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**Neprehlätajte vysúšadlo.**

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ryeqo

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
FEAŠTIČKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety  
relugolix/estradiol/noretisterón-acetát

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

28 tabliet

**6. INÉ**

Obsahuje tiež monohydrát laktózy. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu.

**Neprehltajte vysúšadlo.**

Gedeon Richter Plc.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľku

### Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety relugolix/estradiol/noretisterón-acetát

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ryeqo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ryeqo
3. Ako užívať Ryeqo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ryeqo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Ryeqo a na čo sa používa

Ryeqo obsahuje liečivá relugolix, estradiol a noretisterón-acetát. Používa sa na liečbu stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice (bežne známych ako myómy), ktoré sú nerakovinovými nádormi maternice (lona). Ryeqo sa používa u dospelých žien (starších ako 18 rokov) predtým, ako dosiahnu menopauzu.

U niektorých žien môžu myómy maternice spôsobovať silné menštruačné krvácanie (cez vaše „dni“) a bolesti panvy (bolesti pod pupkom). Používa sa na liečbu myómov a zastavenie alebo zníženie krvácania, ako aj na zníženie bolesti a panvových ťažkostí spojených s myómami maternice.

Tento liek obsahuje relugolix, ktorý blokuje určité receptory v mozgu, čo znižuje produkciu hormónov, ktoré následne stimulujú vaječníky k produkcii estradiolu a progesterónu. Po zablokovaní sa hladiny estrogénu a progesterónu cirkulujúce v tele znížia. Tento liek obsahuje aj dva typy ženských hormónov, estradiol, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných estrogény, a noretisterón, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných gestagény. Zaradenie týchto hormónov do lieku Ryeqo udržuje hormonálny stav podobný začiatku menštruačného cyklu, zmierňuje vaše príznaky a pomáha chrániť silu vašich kostí.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ryeqo

##### Neužívajte Ryeqo

Neužívajte Ryeqo, ak máte niektorý z nižšie uvedených stavov.

Ak máte niektorý z nižšie uvedených stavov, musíte to oznámiť svojmu lekárovi:

- ak ste **alergická** na relugolix, estradiol, noretisterón-acetát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- ak máte alebo ste v minulosti mali **krvnú zrazeninu v cievach** v nohách (hlboká žilová trombóza), pľúcach (pulmonálna embólia), srdci (infarkt myokardu), mozgu (mŕtvica) alebo iných častiach tela.
- ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách, napríklad **infarkt srdca, mŕtvicu** alebo **angínu pectoris**.
- ak máte **poruchu zrážania krvi** (ako je nedostatok proteínu C, nedostatok proteínu S, nedostatok antitrombínu III alebo faktor V Leiden).
- ak máte **osteoporózu**.
- ak trpíte **bolesťami hlavy** s fokálnymi neurologickými príznakmi, ako je paralýza alebo strata kontroly nad svalstvom alebo **migrénami** s poruchami videnia.
- ak máte akýkoľvek typ **rakoviny**, ktorá sa môže zhoršiť vystavením ženským pohlavným hormónom, ako je napríklad **rakovina prsníka alebo pohlavných orgánov**.
- ak máte alebo ste niekedy mali **nádory pečene**.
- ak máte alebo ste niekedy mali **ochorenie pečene** a vaše **pečeňové testy** sa nevrátili na normálne hodnoty.
- ak ste **tehotná** alebo si myslíte, že by ste **mohli byť tehotná** alebo ak **dojčíte**.
- ak máte akékoľvek **krvácanie z pohlavných orgánov** neznámeho pôvodu.
- ak užívate **hormonálnu antikoncepciu** (napríklad antikoncepčné tablety) a nie ste ochotná prestať ju používať.

Ak sa niektorý z vyššie uvedených stavov objaví prvýkrát počas užívania Ryeqa, okamžite ho prestaňte užívať a poraďte sa so svojim lekárom.

Ak si nie ste istá niektorým z vyššie uvedených bodov, pred užívaním Ryeqa sa poraďte so svojim lekárom.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ryeqo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Mali by ste vedieť, že väčšina žien má počas liečby a niekoľko týždňov po nej slabšie alebo žiadne menštruačné krvácanie.

Váš lekár s vami prediskutuje vašu zdravotnú a rodinnú anamnézu. Váš lekár bude tiež musieť skontrolovať váš krvný tlak a uistiť sa, že nie ste tehotná. Možno budete potrebovať aj fyzické vyšetrenie a ďalšie kontroly, ako napríklad vyšetrenie prsníkov a skenovanie, ktoré zmeria silu vašich kostí, ktoré budú zodpovedať vašim zdravotným potrebám a/alebo problémom.

### Prestaňte užívať Ryeqo a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete:

- ktorýkoľvek zo stavov uvedených v časti „Neužívajte Ryeqo“.
- ak spozorujete prejavy **ochorenia pečene**:
  - žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka).
  - nevoľnosť alebo vracanie, horúčka, silná únava.
  - tmavý moč, svrbenie alebo bolesť v hornej časti brucha.
- veľké zvýšenie **krvného tlaku** (príznakmi môže byť bolesť hlavy, únava, závrat).
- **migréna** po prvýkrát alebo neobvykle silné **bolesti hlavy**, ktoré sa vyskytujú častejšie ako predtým.
- ak spozorujete možné prejavy **krvnej zrazeniny**, ktoré môžu znamenať, že trpíte zrazeninou v nohe (t.j. hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (t.j. pulmonálna embólia), infarktomy srdca alebo mŕtvicou. Opis príznakov týchto závažných stavov nájdete v časti „Ryeqo a riziko vzniku krvných zrazenín“.
- ak **otehotniete**.

### Ak sa vás týka niektorý z nasledujúcich stavov, oznámte to svojmu lekárovi:

- ak máte jeden alebo viac **rizikových faktorov pre vznik krvnej zrazeniny** uvedených nižšie.
- ak máte **vysoký krvný tlak**.
- ak máte **osteoporózu**.
- ak trpíte **migrénami**.

- ak si myslíte, že by ste mohli byť **tehotná**. Liečba Ryeqom zvyčajne vedie k výraznému zníženiu alebo dokonca k zastaveniu menštruačného krvácania (počas vašich „dní“), čo sťažuje rozpoznanie tehotenstva.
- ak máte alebo ste v minulosti mali **depresiu**.
- ak trpíte **ochorením obličiek**.

### **Ryeqo a riziko krvných zrazenín**

Užívanie iných liekov obsahujúcich estrogén a gestagén zvyšuje riziko vzniku krvných zrazenín. Riziko vzniku krvných zrazenín s Ryeqom nebolo stanovené. Ryeqo redukuje estrogén na hladiny podobné hladinám na začiatku vášho normálneho menštruačného cyklu.

Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko vzniku krvnej zrazeniny v žile a/alebo tepne:

- **pribúdajúci vek** (najmä vo veku vyššom ako približne 35 rokov).
- ak máte nadváhu (index telesnej hmotnosti > **30 kg/m<sup>2</sup>**).
- ak ste podstúpili **závažný chirurgický zákrok** alebo **dlhší čas nemohli chodiť** (napr. máte nohu v sadre).
- ak ste **nedávno porodili**.
- ak niekto z vašej blízkej rodiny mal **krvnú zrazeninu v nohách, pľúcach alebo iných orgánoch, srdcový infarkt** alebo **mŕtvicu v mladom veku** (napr. vo veku nižšom ako 50 rokov).
- ak **fajčíte**.
- ak máte problémy so srdcom (**porucha chlopne**, porucha rytmu nazývaná **atriálna fibrilácia**).
- ak máte **cukrovku**.
- ak máte určité zdravotné ťažkosti, ako je **systémový lupus erythematosus** (SLE – choroba ovplyvňujúca váš prirodzený obranný systém), **kosáčikovitá anémia** (dedičné ochorenie červených krviniek), **Crohnova choroba** alebo **ulcerózna kolitída** (chronické zápalové ochorenia čriev) alebo **rakovina**.

Riziko vzniku krvnej zrazeniny sa zvyšuje tým viac, čím viac faktorov máte.

Príznaky krvnej zrazeniny budú závisieť od toho, kde sa krvná zrazenina vyskytla.

#### *Príznaky krvnej zrazeniny v nohe (trombóza hlbokých žíl; DVT)*

Príznaky krvnej zrazeniny v nohe známej ako trombóza hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorá sa zhoršuje pri stoji alebo chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia kože na nohe.

#### *Príznaky krvnej zrazeniny v pľúcach (pľúcna embólia; PE)*

Príznaky krvnej zrazeniny v pľúcach známej ako pľúcna embólia (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže byť spojený s ostrými bolesťami v hrudníku,
- vykašliavanie krvi,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

#### *Príznaky infarktu*

Príznaky infarktu, tiež známe ako infarkt myokardu, môžu byť dočasné a môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ramene alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, tráviace problémy alebo dusenie sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

### **Príznaky cievnej mozgovej príhody**

Medzi príznaky cievnej mozgovej príhody patria:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

### **Chirurgický zákrok**

Ak sa chystáte podstúpiť chirurgický zákrok, povedzte chirurgovi, že užívate Ryeqo.

### **Nádory pečene alebo ochorenie pečene**

V zriedkavých prípadoch boli u žien užívajúcich estrogény a gestagény hlásené nádory pečene alebo ochorenie pečene. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky žltacky, kontaktujte svojho lekára a požiadajte o ďalšiu lekársku pomoc.

### **Poškodenie obličiek**

Ak sa u vás vyskytne akékoľvek zníženie tvorby moču alebo spozorujete zadržiavanie tekutín spôsobujúce opuchy nôh, členkov alebo chodidiel, obráťte sa na svojho lekára a požiadajte o ďalšiu lekársku pomoc.

### **Zmena cyklu menštruačného krvácania (počas vašich „dní“)**

Liečba Ryeqom zvyčajne vedie k výraznému zníženiu alebo dokonca k zastaveniu menštruačného krvácania (počas vašich „dní“) počas prvých 30 dní liečby. Ak však naďalej nadmerne krvácate, oznámte to svojmu lekárovi.

### **Depresia**

Ak sa u vás vyskytnú zmeny nálad alebo akékoľvek príznaky depresie, kontaktujte svojho lekára a požiadajte o ďalšiu lekársku pomoc.

### **Zvýšený krvný tlak**

V zriedkavých prípadoch môže liečba Ryeqom viesť k nepatrnému zvýšeniu krvného tlaku. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky zvýšeného krvného tlaku, kontaktujte svojho lekára a požiadajte o ďalšiu lekársku pomoc.

### **Prolaps a vypudenie myómu maternice**

Myómy maternice sa môžu vyvinúť kdekoľvek vo svalovej stene maternice, vrátane submukózy, tenkej vrstvy tkaniva v maternici. U niektorých žien môže myóm maternice vyčnievať alebo preklzávať cez krčok maternice do vagíny a môže viesť k výraznému zhoršeniu krvácania z maternice alebo bolesti. Ak dôjde k opakovanému závažnému krvácaniu z maternice po zlepšení príznakov počas liečby Ryeqom, kontaktujte lekára a požiadajte o lekársku pomoc.

### **Poruchy žlčníka**

Niektoré ženy užívajúce estrogénové a gestagénové hormóny, vrátane Ryeqa, hlásili poruchy žlčníka (žlčnikové kamene alebo zápal žlčníka). Ak pocítite neobvykle silnú bolesť pod hrudným košom alebo v hornej časti brucha, vyhľadajte lekársku pomoc.

### **Deti a dospelávajúci**

Ryeqo nesmú užívať deti do 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť Ryeqa v tejto vekovej skupine nebola stanovená.

### **Iné lieky a Ryeqo**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.



Ak užívate niektorý z nižšie uvedených liekov, informujte o tom svojho lekára, pretože tieto lieky môžu ovplyvňovať Ryeqo alebo môžu byť Ryeqom ovplyvnené:

- Niektoré lieky používané na liečbu **epilepsie** (napr. karbamazepín, topiramát, fenytoín, fenobarbital, primidón, oxkarbazepín, felbamát).
- Niektoré lieky používané na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie/syndrómu získanej imunodeficiencie (**HIV/AIDS**) (napr. ritonavir, efavirenz).
- Niektoré lieky používané na liečbu **vírusu hepatitídy C (HCV)** (napr. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glekaprevir).
- Niektoré lieky používané na liečbu **hubových infekcií** (napr. ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, grizeofulvín).
- Niektoré lieky používané na liečbu **bakteriálnych infekcií** (napr. rifampicín, rifabutin, klaritromycín, erytromycín, gentamycín, tetracyklín, grizeofulvín).
- Niektoré lieky používané na liečbu **vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách** (napr. bosentan).
- Niektoré lieky používané na liečbu **vysokého krvného tlaku** (napr. diltiazem, karvedilol, verapamil).
- Niektoré lieky používané na liečbu **nepravidelného srdcového rytmu** (napr. amiodarón, dronedarón, propafenón, chinidín, verapamil).
- Niektoré lieky používané na liečbu **angíny pectoris** (napr. ranolazín, karvedilol, verapamil).
- Niektoré lieky zabráňujúce odmietnutiu orgánu **po transplantácii** (napr. cyklosporín).
- Rastlinné prípravky obsahujúce **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte Ryeqo, ak ste tehotná alebo dojčíte. Ak si myslíte, že môžete byť tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak otehotníte, prestaňte užívať Ryeqo a kontaktujte svojho lekára.

Ryeqo zastavuje ovuláciu, a preto nie je pravdepodobné, že otehotníte počas užívania Ryeqa, ak ho užívate podľa odporúčania. Ovulácia a menštruačné krvácanie sa po ukončení užívania Ryeqa rýchlo vrátia a okamžite po ukončení liečby sa musí začať používať alternatívna antikoncepcia.

V závislosti od toho, kedy počas vášho cyklu začnete Ryeqo užívať, môže trvať istý čas, kým sa dosiahne úplná inhibícia ovulácie Ryeqom; preto sa má prvý mesiac po začatí liečby Ryeqom používať nehormonálna antikoncepcia (napr. kondómy).

Ak vynecháte dávky počas 2 alebo viacerých po sebe nasledujúcich dní, počas nasledujúcich 7 dní liečby máte používať nehormonálnu antikoncepciu (napr. kondómy).

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ryeqo nemá žiadny známy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **Laboratórne testy**

Ak potrebujete vyšetrenie krvi alebo moču, povedzte svojmu lekárovi alebo personálu laboratória, že užívate Ryeqo, pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých testov.

### **Ryeqo obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Ryeqo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne.

Tableta sa musí užívať ústami každý deň, približne v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla a zapíť trochu tekutiny.

Odporúča sa, aby ste začali užívať Ryeqo počas prvých 5 dní po začiatku krvácania spôsobeného vašou menštruáciou. Ak začnete v inom období menštruačného cyklu, na začiatku sa môže vyskytnúť nepravidelné alebo silnejšie krvácanie.

#### **Ak užijete viac Ryeqa, ako máte**

Neboli hlásené žiadne závažné škodlivé účinky po užití niekoľkých dávok tohto lieku naraz. Veľké dávky estrogénu môžu spôsobiť nevoľnosť a vracanie a vaginálne krvácanie. Ak ste užili príliš veľa tabliet Ryeqa, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

#### **Ak zabudnete užiť Ryeqo**

Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v užívaní tablety nasledujúci deň ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

#### **Ak prestanete užívať Ryeqo**

Ak chcete prestať užívať Ryeqo, obráťte sa najskôr na svojho lekára. Lekár vám vysvetlí účinky ukončenia liečby a prediskutuje s vami ďalšie možnosti.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri liečbe Ryeqom boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky a tieto sú uvedené nižšie podľa častosti ich výskytu.

**Časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- návaly horúčavy,
- nadmerné, nepravidelné alebo dlhodobé krvácanie z maternice (krvácanie z maternice),
- vypadávanie vlasov,
- znížený záujem o pohlavný styk,
- podráždenosť,
- nadmerné potenie,
- hrčka v prsnom tkanive (cysta prsníka),
- tráviace ťažkosti,
- nočné potenie.

**Menej časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- vypudenie myómu maternice (myóm úplne alebo čiastočne vystúpi z vagíny, zvyčajne so zvýšeným krvácaním z vagíny).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Ryeqo

**Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.**

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a fľaštičke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Ryeqo obsahuje

- Liečivá sú relugolix, estradiol a noretisterón-acetát. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu a 0,5 mg noretisterón-acetátu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, manitol (E421), sodná soľ karboxymetylskrobu, hydroxypropylcelulóza (E463), stearát horečnatý (E572), hypromelóza typu 2910 (E464), oxid titaničitý (E171), triacetín (E1518), žltý oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Ryeqo a obsah balenia

Ryeqo je svetlo žltá až žltá, okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 8 mm, s označením „415“ na jednej strane a hladkou druhou stranou. Dodáva sa vo fľaštičkách obsahujúcich 28 filmom obalených tabliet. Každá fľaštička obsahuje aj vysúšadlo a je uzavretá indukčne uzavretým detským bezpečnostným viečkom.

Veľkosti balenia:

Jedna fľaštička (28 tabliet)

Tri fľaštičky (84 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

### Výrobca (pracovisko, ktoré šaržu uvoľnilo)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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